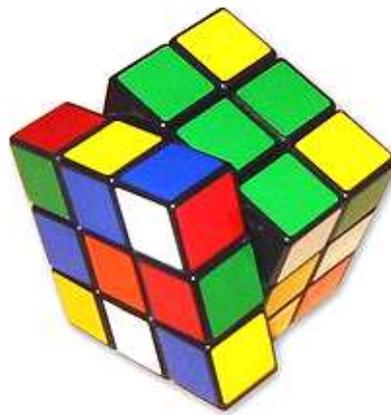


Apuntes del Curso de  
**PSICOFARMACOLOGIA**  
**APLICADA - 2009**

Organizado por las  
Unidades Docentes de Psiquiatría del  
Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Programa de Formación Común Complementaria para Residentes 2009  
**Agencia Laín Entralgo (Comunidad de Madrid)**



Agüera L, De la Mata I, Mearin I, Muñiz M<sup>a</sup>J, Ponce G,  
Rodríguez-Jiménez R, Sanz J, Sartorius N y Vega LS

## A MODO DE PROSPECTO

Este segundo *Cuadernos de Salud Mental del 12* recoge la mayoría de las presentaciones y resúmenes de las ponencias de los autores que participaron durante el cuarto trimestre de 2009 en el segundo curso de Psicofarmacología Aplicada que organizaron de forma conjunta las Unidades Docentes de Psiquiatría de las áreas 9, 10 y 11 de Madrid, dentro del programa de Formación Común Complementaria para Residentes de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid.

Pretenden ser unos unas notas recordatorias para profundizar en el estudio personal de aquellos residentes que acudieron al curso y unos apuntes de puesta al día para el resto de profesionales de nuestros servicios asistenciales. No pueden sustituir la riqueza de las exposiciones orales y posteriores debates que realizaron los distintos ponentes y alumnos a lo largo del curso de Psicofarmacología Aplicada 2009.

También pueden ser utilizadas como material docente de nuestras Unidades para futuros profesionales en formación.

Una de las ventajas de este material docente es que los autores de estas notas son compañeros nuestros en activo con quienes podemos contrastar en el día a día las revisiones bibliográficas aquí expuestas y, sobre todo, su experiencia clínica práctica acumulada.

Se reseñan a continuación algunas recomendaciones bibliográficas sobre psicofarmacología aplicada que complementa la recogida específicamente por cada uno de los ponentes en sus presentaciones:

- Stephen M. Stahl. **Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas**. 3ª edición (castellano). Aula Médica. Madrid, 2010

*Tercera edición en español (la 3ª edición en inglés fue publicada en 2008) de esta obra imprescindible de Stahl. Aporta de forma muy pedagógica y con las ya clásicas figuras e iconos del autor los últimos avances en*

*neuropsicofarmacología que explican con claridad las claves que subyacen al tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos.*

- Stephen M. Stahl. **Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor.** 3ª ed. (castellano). Aula Médica. Madrid, 2010

*Complemento del libro anterior, aporta información útil del uso de psicofármacos en la práctica clínica. A todo color y con cuatro o más páginas por cada uno de los más de 100 psicofármacos revisados. Altamente práctico y de fácil manejo. Cada fármaco incluye cinco categorías: terapéutica general, dosis y uso, efectos secundarios, poblaciones especiales y perlas (apartado en el que Stahl aporta múltiples recomendaciones prácticas sobre el arte de la psicofarmacología: ventajas potenciales y desventajas de cualquier fármaco, los síntomas dianas primarios y las recomendaciones clínicas para obtener lo mejor de un fármaco). Se acompaña además de unas pocas y muy seleccionadas lecturas sugeridas al respecto de cada fármaco.*

- David Taylor, Carol Paton y Robert Kerwin. **Prescribing guidelines.** 9ª ed. (inglés). Informa healthcare. London, 2007

*Igualmente práctico y rigurosamente actualizado en sus sucesivas ediciones originales en inglés. Muchas de su información se muestra en tablas y gráficas que facilitan su consulta rápida. Utilizable tanto como guía de bolsillo (aunque las últimas ediciones cada vez son más voluminosas) como texto de referencia, con múltiples referencias bibliográficas sólidas.*

- Rosenbaum JF, Arana GW, Hyman SE, Lobbate LA y Fava M. **Handbook of psychotropic drug therapy** . 5ª ed. (inglés). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005
- Frank J. Ayd. **Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences.** 2ª edición (inglés). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000

*Original obra de consulta en profundidad sobre múltiples temas de interés práctico en el uso de psicofármacos y neurociencias: 1.100 páginas y unas 10.000 entradas en formato diccionario con numerosas informaciones actualizadas sobre trastornos neuro-psiquiátricos, tratamientos biológicos,*

*indicaciones y contraindicaciones, interacciones entre psicofármacos y entre éstos y otros fármacos y otros muchos temas clínicos siempre respaldados por interesantes y muy concisas referencias bibliográficas. Transcribimos una reseña sobre el texto: "From emerging research and clinical developments to the latest psychoactive drugs, discover the one resource that covers the complete world of mental health and neuroscientific language. To help you keep pace with the changing language of these evolving disciplines, the Lexicon has been fully revised and updated to provide the most timely, broad-based, and authoritative coverage available anywhere. A treasury of essential information derived from over 100 books and several hundred medical and scientific journals, the Lexicon includes over 10,000 entries providing concise descriptions of both common and rare psychiatric, neurologic, and genetic disorders--as well as key facts and features for the full range of psychoactive drugs. More than a dictionary, the Lexicon is a unique and comprehensive reference tool for both the expert and non-expert seeking to maintain a current knowledge base and improve professional communication. This encyclopedic resource provides... / Authoritative perspectives from a leading biological psychiatrist and one of the founders of modern psychopharmacology--combined with the expertise of an esteemed Editorial Board and over 100 internationally respected reviewers--assure you of only the most accurate and clinically relevant information available. / Over 10,000 entries cover clinically important data--including basic, complex, and obscure technical terms; vital facts on assessment, diagnosis, and treatment; basic biological and neuroscientific concepts; psychoactive drugs; and neuropsychopharmacology. / Current information from recent books and journal articles (50% published within the last 5 years) help you keep abreast of today's most important developments. / User-friendly format features a clear writing style, logical organization, and language accessible to the non-expert. Alphabetical listing of entries--all annotated, cross-referenced, and indexed--as well as generic and brand names for drugs, common abbreviations, acronyms, and synonyms, make vital facts easy to find and use. / Practical emphasis addresses the full scope of psychotropic and neurotropic medicines available in the United States and Europe as well as their classification, pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics; side effects and adverse reactions; drug combinations; drug comparisons; and both beneficial and adverse drug-drug interactions"*

- Glen O. Gabbard. **Tratamientos de los trastornos psiquiátricos**. Ars Medica. Barcelona, 2008

*Dos tomos ampliamente documentados sobre los tratamientos de todo tipo de los trastornos mentales. Con la garantía del autor del también recomendable **Psiquiatría psicodinámica en la práctica clínica**. Versión española de la cuarta edición inglesa.*

- **Farmacoterapia trastornos mentales** Cdad. de Madrid (pdf) En: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142351269537&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FP TSA\\_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142351269537&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FP TSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024)

*Desde esta web de la CAM se pueden descargar diversos documentos fiables sobre manejos de psicofármacos "que sirven de apoyo a los profesionales sanitarios para la toma de decisiones relativas al tratamiento farmacológico de los problemas relacionados con la Salud Mental". Útiles para MIR Psiquiatría, Neurología, Medicina de Familia, Geriátría y otros que rotan por nuestros servicios. Se incluyen los siguientes documentos:*

- [Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental](#)
- [Recomendaciones para el manejo de Síntomas Psicopatológicos y alteraciones de conducta asociadas a Demencia en ancianos.](#)
- [Recomendaciones Terapéuticas para el manejo de la Agresividad](#)
- [Recomendaciones para el manejo de los Trastornos depresivos y de Ansiedad en Atención Primaria](#)
- [Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la depresión infanto-juvenil](#)

*Madrid, Marzo de 2010*

*Santiago Vega González  
Coordinador Colección  
"Cuadernos de Salud Mental del 12"*

## PROGRAMA DEL CURSO

Organiza:

- Comisiones de docencia de Salud Mental de las Áreas 9, 10 y 11
- Agencia Laín Entralgo. Formación Común Complementaria de residentes

Coordinadores del curso:

- Santiago Vega (C.S.M. Usera)
- Javier Sanz Fuentenebro (U.H.B. Hospital Universitario 12 de Octubre)
- e Iván de la Mata (Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés)

Lugar de celebración:

Salón de Actos del Edificio Materno-Infantil del Hospital 12 de Octubre y aula de docencia del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés

Fechas y horario:

Del 21 de Octubre al 16 de Diciembre de 2009. Miércoles de 12.30 a 15 h.

Programa <sup>1</sup>:

- 21 de Octubre. Tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos. Elisa Gálvez. Unidad de Rehabilitación del IPJG
- 28 de Octubre Tratamiento farmacológico de la ansiedad, somatizaciones y otros trastornos neuróticos. Ignacio Mearin. CSM de Arganzuela (\*)
- 4 de Noviembre. Tratamiento farmacológico de los Trastornos bipolares. Maria Jesús Muñiz. CSM de Usera (\*)
- 11 de Noviembre:
  - Conductas adictivas. Guillermo Ponce. H 12 de Octubre (\*)
  - Patología Dual. Roberto Rodríguez. H 12 de Octubre (\*)
- 18 de Noviembre.
  - Psicofármacos y embarazo. Sonia Fernández. CSM Fuenlabrada
  - Aspectos psicológicos del tratamiento farmacológico. Iván de la Mata. IPJG de Leganés

---

<sup>1</sup> Con asterisco (\*) se muestran las notas de las ponencias que se adjuntan en el presente documento

- 25 de Noviembre.
  - Manejo de Psicofármacos en Trastornos de Personalidad. Natalia Sartorius. CSM Arganzuela (\*)
  - Psicofármacos en ancianos. Luis Agüera. H 12 de Octubre (\*)
- 2 de Diciembre. Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Fármacos de mantenimiento. Javier Sanz Fuentenebro. H 12 de Octubre (\*)
- 9 de Diciembre. Tratamiento farmacológico de otras psicosis. El problema de la adherencia. Santiago Vega. CSM de Usera (\*)
- 16 de Diciembre: Sesgos y dificultades en la investigación psicofarmacológica. Iván de la Mata. IPJG e Leganés

## INDICE Y AUTORES

- **Modelos de tratamiento farmacológico de los trastornos mentales comunes y sus limitaciones.** Iván de la Mata Ruiz. *Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental José Germain de Leganés*
- **Tratamiento farmacológico de la ansiedad, somatizaciones y otros trastornos neuróticos.** Ignacio Mearin Manrique. *Centro de Salud Mental de Arganzuela*
- **Tratamiento farmacológico de los Trastornos bipolares.** Maria Jesús Muñiz de la Torre. *C.S.M. de Usera*
- **Conductas adictivas.** Guillermo Ponce Alfaro. *Hospital Universitario 12 de Octubre*
- **Patología Dual.** Roberto Rodríguez Jiménez. *H.U. 12 de Octubre*
- **Manejo de Psicofármacos en Trastornos de Personalidad.** Natalia Sartorius Calamai. *C.S.M. Arganzuela*
- **Psicofármacos en ancianos.** Luis Agüera Ortiz. *H.U. 12 de Octubre*
- **Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Fármacos de mantenimiento.** Javier Sanz Fuentenebro. *H.U. 12 de Octubre*
- **Tratamiento farmacológico de otras psicosis. El problema de la adherencia.** Santiago Vega González. *C.S.M. de Usera*
- **Sesgos y dificultades en la investigación psicofarmacológica.** Iván de la Mata Ruiz. *I.P.J.G. de Leganés*

**Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**MODELOS DE TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO DE LOS  
TRASTORNOS MENTALES  
COMUNES Y SUS LIMITACIONES**

Dr. Iván de la Mata Ruiz

*Médico psiquiatra  
Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental  
José Germain de Leganés (Madrid)*

# **MODELOS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES COMUNES Y SUS LIMITACIONES**

**Iván de la Mata Ruiz. Psiquiatra  
Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental José Germain de Leganés.  
Madrid**

La demanda de atención y tratamiento del conjunto heterogéneo de trastornos de ansiedad, depresiones, somatizaciones, problemas emocionales, relacionales, sufrimientos personales, etc, que se incluimos bajo el concepto de trastornos mentales comunes, no es un fenómeno nuevo en contra de lo que pueda parecer, sino que acompaña desde sus inicios al desarrollo de los sistemas de atención sanitaria universales de los países industrializados (Mata Ruiz, Ortiz Lobo 2006; Callahan, Berrios 2005). Si bien en todas las culturas y desde todos los tiempos la utilización de distintas sustancias con fines curativos para dolencias espirituales o del alma es un hecho constatable, su utilización a gran escala por la cultura occidental tiene su punto de arranque con la producción de medicamentos o remedios de forma masiva por la industria química a finales del siglo XIX (Healy 2002). El uso de sustancias, que ahora denominaríamos psicofármacos, como tratamiento principal de los problemas emocionales está por tanto a la orden del día ya desde mediados del siglo XX, bien sea a través de la prescripción de los médicos generalistas bien sea en forma de automedicación. La falta de registros sobre la actividad asistencial y sobre las prescripciones de las décadas previas a la llamada revolución psicofarmacológica de finales de los 50 impiden comparar en términos cuantitativos la evolución de las demandas de estos problemas en atención primaria y la cantidad de psicofármacos prescritos, pero los estudios historiográficos realizados (Callahan y Berrios 2005, Healy 1997, Moncrieff 1999) en países como Gran Bretaña o Estados Unidos muestran datos de cómo en una proporción similar a la actual en las consultas de atención primaria se atendían problemas de tipo emocional y como el uso de psicofármacos junto el apoyo informal era la forma de tratamiento más común. El desigual desarrollo de los sistemas sanitarios también impiden comparaciones entre distintos países, pero algunos trabajos realizados a finales de los setenta y principios de los ochenta en España parecen apuntar en el mismo sentido (Rendueles 1982).

Queda claro, pues, que la utilización de los psicofármacos de forma masiva para el tratamiento de los trastornos mentales comunes es una práctica cultural que tiene en Occidente más de medio siglo de arraigo. Lo que nos interesa comprender y analizar (este es el objetivo de este capítulo de la ponencia), es el cambio conceptual que se da a partir de los años 80 en la forma de considerar los trastornos mentales comunes y la acción y papel de los psicofármacos. La tesis que se sigue es cómo este cambio de modelo depende más de un conjunto de factores como valores sociales y culturales, fuerzas económicas, normativas sobre los medicamentos y diseño de los sistemas de atención que de nuevos conocimientos científicos. En esencia se pasa de considerar la acción de los psicofármacos desde un modelo de tratamiento sintomático e inespecífico guiado por las propiedades intrínsecas de los fármacos (sedación, estimulación, energizantes, etc..) a considerar su mecanismo desde un modelo de tratamiento centrado en la enfermedad, en el que los fármacos

actúan específicamente corrigiendo desequilibrios bioquímicos específicos de cada trastorno (Callahan Berrios 2005, Moncrieff 2008). El paradigma de este cambio es el discurso sobre la depresión que se empieza a construir en los años 80, que se introduce y se desarrolla en los sistemas de atención a lo largo de los años 90 y cuyos límites y consecuencias se empiezan a evaluar a finales de esa década y en la actual.

### **El tratamiento farmacológico de los trastornos mentales comunes antes de los 80.**

A partir de los años 50 se empieza a constatar como los trastornos emocionales suponen una sustancial carga y demanda en las consultas de los médicos generales, muchas veces no detectada, en los países en que se empezaron a reformar los sistemas de atención primaria. También empiezan a realizarse los primeros estudios en la comunidad que señalan la existencia de un reservorio de “enfermedad” oculto que no llega a consultar (Callahan y Berrios 2005). Es decir que el debate entre las necesidades percibidas, las necesidades reales y las conductas de búsqueda de ayuda ya estaba presente en estas décadas. De acuerdo a las prácticas nosológicas de la época, en la que no existían los consensos internacionales que actualmente se han impuesto, los médicos generales etiquetaban estos problemas emocionales con gran variabilidad bajo conceptos como “nervios”, “psiconeurosis”, “neurastenia”, “estrés”, etc.. Este tipo de etiquetas remitían a un modelo de enfermedad en el que los trastornos emocionales no eran considerados como trastornos mentales en sentido estricto. Era un modelo más cercano a una respuesta inespecífica del sistema nervioso a distintos factores psicosociales y no tanto una enfermedad (específica) del cerebro. La respuesta de los médicos a estos trastornos era en primer lugar buscar enfermedades médicas y una vez descartadas utilizaban en general distintos fármacos, que eran entendidos como tratamientos sintomáticos e inespecíficos, y alguna forma de consejo informal. De otra manera, si el arsenal terapéutico existente estaba considerado como meramente sintomático e inespecífico tampoco el diagnóstico preciso tenía una utilidad importante. Por otro lado los pacientes cuando consultaban estos problemas tenían la expectativa de recibir este tipo de tratamientos (Callahan y Berrios 2005). Estos datos revelan como los modelos de pensar las enfermedades son prácticas culturales compartidas por los médicos y los pacientes.

La secuencia que se va dando a lo largo del siglo XX es la introducción en el mercado de nuevos grupos farmacológicos con distintas propiedades para el tratamiento de los “nervios” cada uno de los cuales pretendía sustituir al anterior grupo argumentando mayor eficacia, mayor seguridad y menos capacidad de inducir dependencia. Así los opiodes y bromidas se van sustituyendo por los barbitúricos, meprobamato, benzodiazepinas y a partir de la década de los noventa los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Las características de esta prescripción hasta que se produce el cambio de paradigma en las décadas a finales de los sesenta, tras la llamada revolución psicofarmacológica, se pueden resumir en los siguientes puntos:

- El modelo bajo el que se prescribían era un modelo centrado en las propiedades del fármaco poco elaborado teóricamente: se buscaba sedación, inducción del sueño, estimulación, efectos tónicos, efecto antiemético, etc.. La idea de prescribir un fármaco específico para una enfermedad específica no

estaba a la orden del día en los consultorios de atención primaria hasta finales de los setenta. No se esperaba la curación sino el alivio sintomático y muchas veces eran utilizados como placebos.

- Se tenían escasos conocimientos sobre el mecanismo de acción bioquímico de los fármacos y por supuesto se carecían de hipótesis sobre las bases biológicas de los trastornos mentales comunes.
- Los trastornos mentales comunes eran etiquetados de una forma inespecífica no existiendo una nosología categorial que separara entidades clínicas específicas y delimitadas como pueden ser actualmente la depresión mayor o los trastornos de pánico.
- La introducción y difusión del conocimiento de los fármacos que se introducían en el mercado para los “nervios” y que rápidamente eran utilizados por los médicos generales estaba liderado por los departamentos de marketing de la industria farmacéutica y no por la “Academia Psiquiátrica” ni por los líderes de la atención primaria. Tampoco existía un marco regulatorio estricto sobre la investigación, comercialización y seguimiento de los medicamentos tal como lo conocemos actualmente.
- La “Academia Psiquiátrica”, pese a la generalización de su uso, no consideraba importante la medicación para el tratamiento de los trastornos mentales comunes y coincidían con los médicos generales en su valor sintomático, aunque existía preocupación sobre el excesivo uso de las medicaciones psicoactivas entre la población. Los líderes de la psiquiatría en estos años consideraban los trastornos mentales comunes, bien como el producto de conflictos psicológicos para lo que recomendaban psicoterapia, bien como derivados de factores sociales para lo que era necesario un cambio en las condiciones de vida de los ciudadanos que previniera su aparición. La psicoterapia propugnada (básicamente de orientación dinámica) era una tecnología difícilmente asumible por los médicos generales por falta de formación y tiempo para aplicarla. Salvo excepciones (por ejemplo Balint) los psiquiatras no desarrollaron intervenciones psicoterapéuticas aplicables de forma generalizada en atención primaria.
- La utilización de tranquilizantes menores, primero el meprobamato y luego las benzodiacepinas, para el tratamiento de los síntomas emocionales leves o moderados se popularizó de tal manera desde finales de los años 50 entre la población occidental que en 1970 el Valium se convirtió en la medicación más prescrita en el mundo. Tanto el meprobamato como las benzodiacepinas se convirtieron en un fenómeno cultural en Occidente, sobre todo en los países anglosajones. Los tranquilizantes menores pasaron a ser una tecnología aceptable socialmente para el alivio del sufrimiento del día a día. Por ejemplo el meprobamato, comercializado en EE.UU bajo el nombre de Miltown, era conocido en ese país como “the penicillin for the blues”; relajarse se denominaba popularmente como miltownizarse; mezclar un Bloody Mary con el fármaco era conocido el Miltown Cocktail. Las benzodiacepinas, que sucedieron rápidamente al Miltown, concentrando todo el mercado de los tranquilizantes menores se conocían como “the mother’s little helper” lo que ya apunta a como la condición femenina es estereotipada en beneficio del mercado.
- La crítica social e intelectual a los psicofármacos antes de los setenta estaba centrada más en el potencial de los psicofármacos como forma de control social que sobre los problemas de dependencia. El contexto cultural e

intelectual de los años sesenta resaltaba el peligro de inducir una conformidad social farmacológica, un nuevo opio para las masas como anteriormente las organizaciones obreras habían considerado al alcohol.

### **Los antecedentes del modelo actual de tratamiento.**

El arquetipo de la “bala mágica o bala de plata” (magic bullet) que describió Paul Ehrlich a principios del siglo XX refiriéndose al tipo ideal de acción que debería tener un fármaco (actuar de forma específica sobre el agente patógeno o invasor respetando la integridad del huésped), y que alguna manera materializó la Penicilina, ha presidido la investigación farmacológica de la medicina en su conjunto. En psiquiatría la idea de la cura específica tiene una larga tradición previa incluso a la aparición de los modernos psicofármacos inaugurada con la malarioterapia de Wagner-Jauregg. A partir de los años 40 esta idea tomo nuevo impulso con el desarrollo de dos técnicas específicas para las dos enfermedades psiquiátricas por excelencia: la cura de Sakel para la esquizofrenia y la terapia electroconvulsiva para la psicosis maniaco-depresiva (Moncrieff 1999). Sin embargo este paradigma solo llego a consolidarse como dominante con la llamada segunda revolución biológica o segunda medicalización de la psiquiatría que siguió al hito fundacional del descubrimiento de las propiedades de la Clorpromacina sobre los síntomas psicóticos a mediados de los años 50 (Shorther 1997). A esto siguió la utilización de la imipramina por Roland Khun para las llamadas por entonces depresiones melancólicas, la utilización de las propiedades euforizantes de la iproniacida por Kline y el fin del debate sobre la eficacia del litio, de tal manera que en menos de una década ya se tenían tratamientos específicos para las enfermedades mentales consideradas endógenas. Al principio, pese a su perfil de cierta especificidad de respuesta para cada una de las enfermedades, estos fármacos, se seguían clasificando en función de sus propiedades psicoactivas (neurolépticos o tranquilizantes mayores, timolépticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes menores, sedantes.). Paralelamente a la observación de los efectos psicoactivos de estas nuevas medicaciones se empezaron a descubrir los sistemas de neurotransmisión y a relacionarlos con determinadas conductas en modelos animales. La confirmación de que estos nuevos medicamentos actuaban sobre estos sistemas de neurotransmisión llevo a desarrollar las primeras hipótesis monoaminérgicas sobre los trastornos mentales. Estas hipótesis, de manera simplificada, presumían que, si un fármaco actuaba sobre un determinado sistema de neurotransmisión y mejoraban selectivamente los síntomas de una determinada enfermedad, la causa biológica de esa enfermedad se debía a una alteración o desequilibrio en ese sistema. De esta manera los psicofármacos se convertían tratamientos “curativos” en el sentido de que actuaban sobre la fisiopatología de los trastornos mentales (o de los síntomas) de forma específica, a modo de la “bala mágica” de Paul Ehrlich. Este modelo de entender el mecanismo de acción de los psicofármacos, que se ha denominado el **modelo de acción centrado en la enfermedad**, ha sido el que ha ido dominando el discurso de la psicofarmacología y la psiquiatría desde los años sesenta (Moncrieff 2008). El modelo tiene dos variantes. La primera considera que el psicofármaco corregiría la causa subyacente de la enfermedad y en ese sentido serían fármacos “antiesquizofrénicos” o “antidepresivos” en un sentido amplio, cuya analogía sería el paradigma de acción de la insulina. La segunda, mas reciente y refinada, consideraría que los fármacos

actuarían en la fisiopatología de determinados síntomas pero no en la causa final de la enfermedad (Hymán 1996, Kapur 2003) y cuya analogía sería el mecanismo de acción de los analgésicos o antiinflamatorios. La traducción coloquial o popular del concepto es la idea de que existe un “desequilibrio” o “desequilibrio” neuroquímico (falta de serotonina, exceso de dopamina) que necesita ser corregido mediante un medicamento.

La validez de este modelo ha sido ampliamente cuestionada incluso dentro de psicofarmacólogos defensores del paradigma biológico (Moncrieff 2005, Healy 2002) y es evidente que muchos psiquiatras no se mostrarían de acuerdo con esta simplificación. Pero no es menos evidente de que se ha convertido en una poderosa metáfora que ha guiado la investigación, la prescripción, los modelos explicativos que reciben los pacientes y la promoción de las compañías farmacéuticas (Healy 2002, Leo 2005). Lo que nos interesa para la tesis de este trabajo no es tanto la validez del modelo sino los efectos discursivos de su retórica sobre las prácticas de los médicos y sobre el concepto social de la enfermedad mental. Este modelo no está articulado explícitamente ni abarca a la totalidad de los psicofármacos (por ejemplo los estimulantes para la hiperactividad no se adaptan a él), pero su existencia y dominio se puede inferir de muchas maneras. Por ejemplo la nomenclatura de los psicofármacos pasa a adecuarse a este presupuesto: así se empieza hablar de antipsicóticos, antimaniacos, antidepresivos, estabilizadores del ánimo, hipnóticos, ansiolíticos, etc., sugiriendo que cada uno de ellos actúa corrigiendo la base patológica de la condición que tratan y así aparecen clasificados en la mayoría de los manuales de psicofarmacología, al menos hasta recientemente.

No obstante durante los años sesenta y setenta en el pensamiento de la mayoría de los investigadores y psiquiatras clínicos las nuevas ideas surgidas del desarrollo de la psicofarmacología, tanto las hipótesis biológicas como la especificidad de respuesta de los psicofármacos, tenían como objeto exclusivo de aplicación las enfermedades mentales más graves y tradicionales, como las psicosis maniaco-depresiva o la esquizofrenia, consideradas enfermedades poco prevalentes y de naturaleza endógena. Incluso algunos historiadores (Healy 1997) defienden que la compañías farmacéuticas no estaban muy interesadas en el desarrollo de moléculas como la imipramina ya que no veían que existiera un suficiente mercado para la depresión. En general durante los años sesenta y setenta la “academia psiquiátrica” entendía los trastornos mentales comunes fuera del modelo biomédico y el papel de los nuevos psicofármacos específicos no se consideraban que aportarían mayor eficacia, que por ejemplo las benzodiazepinas. No había por tanto una expectativa de un uso generalizado de los nuevos fármacos en atención primaria. El papel de los primeros antidepresivos para el tratamiento de los trastornos emocionales más comunes no era recomendado por los expertos, ya que se consideraban reacciones inespecíficas, inherentes a la condición humana y muchas veces autolimitadas (véase en Callahan y Berrios 2008 las recomendaciones que hacían los expertos en estos años). No obstante, en 1961, la compañía Merck que había lanzado la amitriptilina se aventuró a buscar ese mercado y lo hizo con una novedosa estrategia, que luego será la que repetidamente utilizará la industria farmacéutica: en lugar de vender las bondades del fármaco vendió la enfermedad, la idea de la depresión, distribuyendo en todo el mundo a los médicos el libro del psiquiatra Frank Ayd “*Recognizing the depressed patient*”. Esta estrategia hizo que la amitriptilina fuera el primer antidepresivo en conseguir importantes ventas y que la industria farmacéutica se fijara en la depresión como un sustancial mercado. Ya tenían la semilla, solo necesitaban un campo adecuadamente abonado.

A partir de los años 80 sin embargo el paradigma biomédico y el modelo de acción centrado en la enfermedad traspasa los límites de las enfermedades mentales tradicionales en sentido estricto para colonizar el campo de los llamados trastornos mentales comunes. El prototipo de este salto cualitativo es la historia de la construcción del modelo biomédico de la depresión dominante en las últimas dos décadas. De ser una condición extremadamente infrecuente en los años sesenta pasa a ser una de las enfermedades más prevalentes a finales de siglo (Healy 1997). Las viejas etiquetas bajo las cuales se clasificaban los problemas emocionales pierden fuerza a favor de este diagnóstico, que entendido como una enfermedad médica más, pasa a ocupar un lugar preeminente en como los pacientes y médicos definen el sufrimiento. Las discusiones acerca de la naturaleza diferencial de distintos tipos de depresión quedan relegadas a ámbitos académicos, mientras se impone un modelo continuista en esta enfermedad en que las distintas presentaciones son solo expresiones fenotípicas de distinta gravedad de un mismo trastorno, con una base fisiopatológica común, que respondería a una terapéutica específica: los antidepresivos. Este modelo de la depresión ha sido el que ha guiado la investigación básica, el desarrollo de los fármacos y las recomendaciones de tratamiento desde hace dos décadas. Sin embargo, para muchos, esta reinención y redefinición de la depresión no ha sido producto de un mayor conocimiento sobre la naturaleza del trastorno sino de un conjunto de factores que determinaron su éxito y que intentaremos perfilar en las líneas que siguen ya que ejemplifican el problema de la aplicación del modelo de tratamiento farmacológico centrado en la enfermedad para los trastornos mentales comunes.

### **La crisis de las benzodiacepinas y la reinención de la depresión.**

Las benzodiacepinas lideraron el mercado de los tranquilizantes desde los años sesenta. Su éxito fue básicamente un éxito del marketing de las compañías farmacéuticas que las habían introducido en el mercado con grandes inversiones en publicidad y sin la necesidad del concurso de los líderes de la psiquiatría. Eran consideradas más seguras, útiles y eficaces que los anteriores tranquilizantes por los médicos de atención primaria, la academia psiquiátrica no veía inadecuada su utilización y socialmente eran aceptadas por no ser unas medicaciones estigmatizantes (Montagne 1991). Sin embargo la masiva prescripción para todo tipo de indicaciones, situaciones y edades a las que se llegaron a principios de los setenta empezaron a preocupar a las autoridades sanitarias y a la propia sociedad. La idea tradicional de “adicción” ligada al consumo de sustancias ilegales se empezó a cambiar por la idea de “dependencia” en la que la sustancia ocupaba el primer lugar como causa y no tanto la personalidad del adicto (Healy 2000, Montagne 1991). El potencial de dependencia de las benzodiacepinas, hasta ese momento negado, pasó a ser un problema de primer orden al igual que los costes que esta masiva prescripción tenían sobre los sistemas de salud. Las benzodiacepinas entraron en el ojo del huracán y fueron objeto de un intenso debate (Callahan y Berrios 2008). A nivel académico se organizaron conferencias para analizar las implicaciones de la masiva prescripción de tranquilizantes e intentar delimitar sus indicaciones. Los investigadores publicaban estudios sobre el potencial de las benzodiacepinas en generar abuso y adicción. Los medios de comunicación empezaron a contar historias sobre personas atrapadas en su consumo. Los sociólogos empezaron a examinar el consumo desproporcionadamente desigual según clase social, género o raza y los psicoterapeutas advertían que su utilización

solo era solo un parche que impedía el verdadero afrontamiento de los conflictos. Socialmente las benzodiacepinas empezaron a verse de manera similar a como se veían el alcohol o las drogas ilegales. Lo que se debatía en el fondo eran las consecuencias éticas y sociales de la medicalización del sufrimiento, en términos y con actores muy similares a los que veinte años después se empezó a dar con los ISRS. Parry y cols. en 1973 (citado por Callahan y Berrios 2008) caricaturizaban este debate como la oposición entre los “inventores de la felicidad”, aquellos para los que el sufrimiento por los avatares de la vida no era una virtud loable y si podía ser evitado con los psicofármacos era una estupidez no utilizarlos, frente a los “calvinistas farmacológicos”, termino acuñado por Klerman para definir aquellos que veían la utilización de psicofármacos como un síntoma de una sociedad medicalizada en la que los individuos perdían capacidad de tolerar y afrontar el sufrimiento”.

La crisis de las benzodiacepinas tuvo como efecto más importante que las autoridades sanitarias de estos países y los psiquiatras empezaran a revisar que es lo que se estaba haciendo con los trastornos mentales comunes en Atención Primaria, cuestión hasta la fecha poco investigada. Desde mediados de los setenta no solo se condenaron las benzodiacepinas sino todo un sistema de atención y conceptualización de los problemas emocionales comunes por parte de los médicos generales. La psiquiatría desembarcó en este nuevo territorio dispuesta a hacer borrón y cuenta nueva, sin valorar la experiencia que podían tener aquellos que llevaban haciéndose cargo de estos problemas durante décadas y negando las propias controversias que existían entre lo propios psiquiatras acerca de su tratamiento. El diagnóstico que se hizo de la situación contenía elementos como la falta de investigación en la naturaleza de la enfermedades mentales más comunes vistas en atención primaria, la ausencia de una nosología operativa en este nivel, la falta de herramientas de cribaje, la ausencia de ensayos clínicos para valorar la eficacia de las intervenciones y la excesiva dependencia de la industria farmacéutica en la formación de los médicos generales, que recomendaban el uso de benzodiacepinas para un amplio abanico de indicaciones clínicas o situaciones vitales.

La crisis de la benzodiacepinas coincide con la aparición de otra de las ideas claves para entender la historia del consumo actual de antidepresivos: la idea de que la depresión estaba infradiagnosticada y tratada con dosis infraterapéuticas de antidepresivos. Michael Sheperd (citado por Healy 1997) a principios de los años sesenta empezó a realizar en el Mudsley Hospital una serie de estudios epidemiológicos sobre la morbilidad psiquiátrica en Atención Primaria en los que encontraba una alta prevalencia de trastornos mentales que frecuentemente no eran diagnosticados. A estos trabajos siguieron otros estudios donde se analizaba la morbilidad específica de cada trastorno (Goldberg y Blackwell 1970) y otra serie de trabajos en los Estados Unidos financiados por el National Institute of Mental Health. Uno de los trastornos más prevalente en estos estudios era la depresión. El cuadro que esbozaban sobre la depresión era muy diferente a aquel que Kuhn tenía en mente cuando describió los efectos de la imipramina. Posteriormente se condujeron una serie de estudios a finales de los años setenta con médicos generales en el Reino Unido y Estados Unidos en los que se concluía que las dosis de antidepresivos que utilizaban eran infraterapéuticas y por tanto se estaban utilizando más como sedantes que como verdaderos antidepresivos (Tyrer 1978, Kéller 1982). A ojos de estos trabajos muchos de los pacientes “psiconeuróticos” que se veían en atención primaria eran pacientes con cuadros depresivos sin diagnosticar y tratados

inadecuadamente con tranquilizantes. Estas afirmaciones, no obstante no se basaban en estudios de eficacia de los antidepresivos en la población atendida en las consultas de los médicos generales, sino en una extrapolación a este contexto de las recomendaciones de los psiquiatras para el tratamiento de los pacientes deprimidos de sus consultas especializadas. Los psiquiatras habían encontrado así una explicación sencilla al fenómeno de las benzodiacepinas, unos responsables, los médicos generales y una estrategia de acción, liderar un cambio en la percepción social sobre la depresión y su tratamiento. La institucionalización de este discurso empieza también en los años setenta, por ejemplo con la creación en 1974 del International Committee for the Prevention and Treatment of Depression (int PTD), que en España se organiza en 1979 presidido por Valentín Conde (Ballus 2000). El PTD tenía como objetivos “dar a conocer a los organismos públicos y, en general, a todas las personas físicas o jurídicas el grave problema de los síntomas depresivos”, “hacerse oír por la administración del Estado en torno a dicho problema” y “estimular a los médicos facilitándoles las normas de actuación, el entrenamiento y las informaciones precisas”. Todo este discurso de los expertos de la psiquiatría sobre la depresión en atención primaria se viene repitiendo desde hace treinta años construido sobre un concepto de depresión entendida como enfermedad biomédica que ignoraba la naturaleza de los problemas psiquiátricos en atención primaria y pasaba página a los propios debates diagnósticos y de tratamiento que se habían dado dentro de la psiquiatría.

### **La depresión como enfermedad biomédica.**

A finales de los años setenta por tanto la psiquiatría contaba ya con los fundamentos de lo que sería su discurso programático sobre la depresión en Atención Primaria, diagnóstico a través del cual se habían reetiquetado muchos de los problemas emocionales que se veían en las consultas de los médicos generales:

- 1- Infradiagnóstico. La depresión es un trastorno muy prevalente en Atención Primaria y con frecuencia no es reconocida por los médicos generales.
- 2- Especificidad de los tratamientos. El modelo de tratamiento farmacológico centrado en la enfermedad que hemos esbozado anteriormente pasa a utilizarse como paradigma del tratamiento de la depresión y por ende de los trastornos mentales comunes independientemente de su naturaleza.
- 3- Infratratamiento. Los antidepresivos, pese a su demostrada eficacia, se utilizan a dosis inadecuadas y durante un periodo de tiempo insuficiente por los médicos generales.

La siguiente década, la de los ochenta, estas ideas programáticas se van ensamblando con las nuevas herramientas diagnósticas, psicométricas y farmacológicas hasta configurar el paradigma que empieza a dominar claramente las prácticas a partir de los años noventa. A diferencia de lo sucedido con las benzodiacepinas en el desarrollo de este modelo participaron activamente los expertos del campo de la psiquiatría y las autoridades sanitarias, basándose en estudios epidemiológicos realizados en el nivel primario de atención y en la comunidad (Callahan y Berrios 2008). Los pilares sobre los que se configuró definitivamente este modelo biomédico de la depresión, y del resto de los trastornos mentales comunes incluyen:

- 1- La implantación del diagnóstico categorial basado en criterios operativos. En 1980 se publica el DSM III por la Asociación de Psiquiatría Americana, que produjo un cambio radical en la forma en que la psiquiatría se aproximaba al diagnóstico y a las enfermedades que ha sido denominado por algunos “la revolución neokrapeliniana” (Shorther 1997). Aunque la retórica de sus creadores afirmaba que su propósito era crear una nueva clasificación basada en criterios empíricos y puramente descriptivos que modernizara y reintegrara la psiquiatría en el discurso científico de otras especialidades médicas, el DSM III, como no podía ser de otra manera, fue una construcción social más, cuyo principal efecto fue retomar el modelo biomédico de enfermedad categorial y discreta, aplicado ahora a todo el conjunto de los trastornos mentales. La validez y utilidad de la aproximación categorial a los trastornos mentales comunes ha sido cuestionada ampliamente (Tyrer 1989, Goldberg y Huxley 1992). La interrelación entre la aproximación categorial al diagnóstico y el modelo farmacológico centrado en la enfermedad es clara: a cada trastorno categorial o enfermedad le corresponde idealmente un terapéutica específica.
  
- 2- La cuantificación de los trastornos mentales comunes. Independientemente de la validez de las hipotéticas categorías bajo las que las nuevas clasificaciones agrupaban los trastornos mentales comunes se necesitaban instrumentos para medir la gravedad de los síntomas tanto para fijar los límites con la normalidad como para monitorizar los síntomas en el curso del tratamiento o la investigación. La escala de que diseño Max Hamilton para cuantificar los síntomas de la depresión en sus entrevistas clínicas se convirtió en una herramienta de diagnóstico y en el patrón que determina la eficacia de los antidepresivos en los ensayos clínicos. Herramientas similares se diseñaron para el resto de trastornos y así como instrumentos para el cribaje de todo tipo para los médicos de atención primaria con el objeto de incrementar su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. El médico podía contar ahora con una serie de instrumentos diagnósticos que soslayara el problema de la subjetividad e incertidumbre. Después de varias décadas de aplicación su utilización sigue siendo muy controvertida (Berrios y Markova 2002)
  
- 3- La regulación de las tecnologías de evaluación de las intervenciones. Si las descripciones de los efectos de los primeros psicofármacos y sus indicaciones se realizaron mediante la observación por parte de una serie de clínicos de las respuestas en sus pacientes, a partir de los años ochenta el patrón para demostrar la eficacia de una intervención pasó a ser el ensayo clínico aleatorizado (RCT en sus siglas inglesas). Las regulaciones que introdujo la Food and Drug Administration (FDA), la agencia reguladora de los medicamentos estadounidense, exigían que los medicamentos se ensayaran sobre enfermedades, es decir que demostraran eficacia en la mejoría de una enfermedad o de unos síntomas de una enfermedad concreta. Este requisito es para Healy (Healy 1997) uno de los determinantes principales para el triunfo de la idea de la especificidad de los antidepresivos. Por otro lado también en esta década el control de la investigación y la publicación de sus resultados pasó casi exclusivamente a manos de la industria farmacéutica lo que no solo produjo una sobrestimación de la eficacia de las intervenciones farmacológicas sino que contribuyó enormemente al dominio de los modelos

biomédicos en la comprensión de los trastornos mentales comunes (Mata Ruiz y Ortiz Lobo 2003).

A finales de los años ochenta los médicos generales generalmente aceptaban que los antidepresivos eran un tratamiento eficaz para la depresión, independientemente de que esta idea viniera de estudios realizados en contextos muy diferentes a donde ellos ejercían. Durante una década habían recibido el mensaje de que los antidepresivos eran la medicación indicada para los cuadros depresivos de toda índole por parte de la academia psiquiátrica, las autoridades y la industria farmacéutica. Además la Psiquiatría había promovido tanto entre los médicos como entre el público general un modelo biomédico (centrado en la enfermedad) para explicar la especificidad terapéutica de los antidepresivos. Este modelo se basaba en la metáfora del desequilibrio bioquímico antes señalado. A finales de los años 80 y principios de los 90, coincidiendo temporalmente con el lanzamiento de los primeros inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) se lanzaron en Estados Unidos y en el Reino Unido dos campañas nacionales con estructuras similares para sensibilizar a los médicos generales, especialistas y público en general de la alta prevalencia de la depresión, de su gravedad y de la eficacia de los tratamientos. La campaña británica (Defeat Depression Campaign) se puso en marcha en 1992, liderada por el Royal College of Psychiatrists y el Royal College of General Practitioners. Los laboratorios Lilly, que habían comercializado recientemente la fluoxetina, fueron una de sus fuentes principales de financiación (Healy 1997). Sus tres principales objetivos eran: formar a los médicos generales en el reconocimiento y tratamiento de la depresión; educar al público general sobre la depresión, la disponibilidad de tratamientos y alentar la búsqueda de ayuda profesional; y disminuir el estigma asociado a la depresión. Previamente al lanzamiento de la campaña se realizó un estudio para valorar las actitudes de la población sobre la depresión y su tratamiento (Priest 1996). Este interesante trabajo da cuenta de las resistencias que debían vencer entre la población para que se aceptara el nuevo paradigma. El estudio reveló que mientras que la población era proclive a aceptar la depresión como una enfermedad, no lo era tanto a la hora de consultar por ella a los médicos. Además el 85 % de la muestra consideraba el consejo como el mejor tratamiento y eran reacios a la toma de antidepresivos, que eran vistos como potencialmente adictivos por el 78 % de la muestra. Las conclusiones de los investigadores eran claras: existía un importante prejuicio acerca de la depresión que se proyectaba en los médicos, por lo que éstos tenían un importante papel en educar a la población sobre esta condición y sobre el papel de los antidepresivos, en particular en convencer a los pacientes de que los antidepresivos no eran adictivos. Los líderes de la campaña publicaron un consenso de para el manejo de la depresión (Paykel 1992) donde se sintetizaba el nuevo paradigma de comprensión y tratamiento que dominaría durante la última década. Este artículo programático contiene una serie de proposiciones explícitas acerca del tratamiento de la depresión que merece la pena señalar:

1. La depresión se equipara a todos los efectos a una enfermedad médica de causa multifactorial entre los que se señalan una serie de factores estresantes psicosociales. Sea cual sea la causa se produce una misma enfermedad que es tratada a todos los efectos de la misma manera.
2. La clínica de la depresión puede no ser tan evidente en los contextos de atención primaria o con determinadas poblaciones. En estos casos la

depresión puede expresarse a través de una máscara de síntomas somáticos o bien puede cursar con importantes síntomas de ansiedad. Los médicos deben estar al tanto de estas presentaciones para no infradiagnosticar la depresión y tratarla adecuadamente.

3. El consenso resulta confuso a la hora de sacar conclusiones sobre que gravedad del espectro de pacientes con depresión se benefician del tratamiento farmacológico, pero el mensaje en conjunto expresa una gran confianza en la eficacia en los antidepresivos. Consideran que son claramente eficaces en los pacientes que cumplen criterios de depresión mayor cuya intensidad es grave o moderada y en “los que están un poco por debajo de este nivel”. No son claramente eficaces solamente en el extremo más leve de gravedad. En el rango medio de gravedad o cuadros incompletos del síndrome no están claras sus recomendaciones.
4. Consideran que las disquisiciones etiológicas sobre si son endógenas o reactivas no son importantes para decidir la presencia del trastorno y el inicio del tratamiento farmacológico. Ser capaces de explicar la presencia de los síntomas en relación a estresantes psicosociales recientes no debe desaconsejar el inicio de tratamiento psicofarmacológico ni su continuación por espacio de seis meses. Es más, la presencia de situaciones tales como escaso soporte social, desempleo, disarmonía en las relaciones interpersonales, etc, son considerados como factores de riesgo para una recaída, por lo que es necesario considerar el tratamiento de mantenimiento.
5. Aunque en el consenso también se hacen referencia a las terapias psicológicas, éstas ocupan un lugar muy secundario tanto por la cantidad de texto que se le dedican como por la valoración que se hace de su eficacia o de su aplicabilidad en la atención primaria.

### **El éxito de los nuevos antidepresivos: la narrativa del desequilibrio bioquímico.**

El éxito del modelo biomédico y de la acción específica de los psicofármacos sobre los trastornos mentales comunes no puede entenderse independientemente de la aparición a finales de los ochenta de una nueva clase de fármacos: los inhibidores de la recaptación de serotonina, cuyo primer exponente fue el Prozac. Aunque la historia de la síntesis del Prozac y su lanzamiento como antidepresivo es con frecuencia contada como el inicio del triunfo de la política de diseño racional de los psicofármacos (López Muñoz 1998), otros historiadores lo cuentan como el inicio del fracaso de la investigación farmacológica en beneficio del marketing (Healy 2004). A diferencia de lo sucedido con el descubrimiento de los efectos de los primeros psicofármacos modernos en la década de los 50, el desarrollo de los ISRS se hizo amparado en una teoría: las hipótesis aminérgicas de la depresión. La comercialización de los ISRS popularizó entre los médicos y la población la idea de que existían unos fármacos que revertían las alteraciones fisiopatológicas de la depresión. A estas teorías que combinan el discurso biomédico de los trastornos mentales comunes con la especificidad de la acción de los psicofármacos, las pasamos a denominar de forma sintética “la narrativa del desequilibrio neuroquímico”. Llamándola narrativa pretendemos enfatizar que más que una teoría científica es una práctica discursiva social. El dominio de esta narrativa, se hace evidente durante los años noventa, en relación con una constelación de factores

sociales, culturales, profesionales, comerciales e institucionales. Dowrick (Dowrick 2004), con una lógica similar, describe una serie de factores para explicar la popularidad actual del concepto de depresión como enfermedad biomédica, pero que nos sirven igualmente para analizar el éxito de la narrativa del desequilibrio neuroquímico para el conjunto los trastornos mentales comunes. Entre estos factores cabe resaltar:

**1- El desequilibrio neuroquímico como constructo comercial.** Las compañías farmacéuticas sacaron dos conclusiones de las crisis de las benzodiazepinas. La primera fue que el mercado del tratamiento de los trastornos mentales comunes eran uno de los más rentables y la segunda que para que fueran aceptados socialmente los nuevos fármacos debían apoyarse en nuevas estrategias comerciales. El modelo categorial que introdujo el DSM III ofrecía una oportunidad única, ya que cada categoría nueva ofrecía un nicho donde introducir un nuevo fármaco o una nueva autorización (Healy 1997). Como anticipó Merck con la amitriptilina, ya no se trataba de vender un fármaco sino de vender la indicación con estas premisas estratégicas: existe un condición médica que es muy prevalente, con graves consecuencias sociales, está infradiagnosticada por los médicos y existe un tratamiento específico para ella. Ejemplos de estos tenemos el trastorno de pánico y el alprazolam, la fobia social y la paroxetina, la depresión atípica y los I-MAO, el trastorno premenstrual y la fluoxetina, el trastorno por estrés postraumático y los trastornos del control de impulsos con los ISRS, etc.. Pese a la falta de pruebas consistentes de su validez, la metáfora del desequilibrio neuroquímico se convirtió en un mensaje central de las estrategias de marketing de las compañías farmacéuticas (Lacasse y Leo 2005) y ha supuesto una enorme rentabilidad. En concreto, la idea de un “desequilibrio de serotonina” se utiliza repetidamente en la promoción los ISRS para indicaciones tan dispares en apariencia como la depresión, la fobia social, el trastorno de pánico, el trastorno por estrés postraumático o el trastorno premenstrual, como se puede ver si se consulta en las páginas web de estas compañías (véase por ejemplo [www.paxilcr.com](http://www.paxilcr.com)).

**2- El desequilibrio neuroquímico como constructo profesional.** Es evidente que las fuerzas del mercado son uno de los factores principales en el dominio de esta narrativa, pero no considerar otros factores sería un ejercicio demasiado simplificador. El desequilibrio neuroquímico es una teoría que ha servido también para cubrir una serie de necesidades de los profesionales y sus organizaciones.

- Necesidades de la psiquiatría como especialidad. Los modelos categoriales y la narrativa del desequilibrio neuroquímico sirvió para reencuadrar a la psiquiatría en la senda de la medicina, resolver la crisis por la que atravesaba la psiquiatría, sobre todo en los Estados Unidos, y recuperar un prestigio científico que estaba en entredicho. Las enfermedades psiquiátricas eran comparables al resto de las enfermedades en cuanto a etiología y tratamiento.
- Necesidades de los clínicos. La narrativa del desequilibrio neuroquímico sirve a los clínicos, en particular a los médicos generales y psiquiatras, para reducir la complejidad de los problemas con los que se presentan los pacientes. Se ha señalado como esta narrativa puede situar a los médicos en un rol inicialmente seguro para proteger su percepción de competencia profesional ante la ambigüedad y

confusión de los problemas emocionales. Permite metáforas y analogías con otras enfermedades y con el mecanismo de acción de fármacos aceptados culturalmente, como es el caso de la analogía de la insulina para explicar la necesidad de una medicación.

- Necesidades de los académicos. La investigación farmacológica ortodoxa, que es la que da en gran medida prestigio profesional esta imbuida en esta narrativa. Desde los años ochenta el control por parte de las fuerzas del mercado farmacéutico de la investigación es abrumador, marcando las líneas de investigación y el discurso científico ortodoxo. Los académicos, investigadores, editores de revistas han estado en el punto de mira de las críticas (Mata Ruiz y Ortiz Lobo 2003) por la gravedad de los conflictos de intereses. Para muchos esta falta de independencia ha impedido la posibilidad de investigar e interpretar los hallazgos de la biología molecular desde teorías alternativas a la del modelo de acción centrado en la enfermedad y en la sinapsis, pues se rompía las estrategias de marketing (Healy 2002).
- Necesidades de las organizaciones. La racionalidad de la narrativa del desequilibrio y los modelos categoriales se vio como una oportunidad de introducir orden en el ingobernable mundo de los problemas psiquiátricos por parte de distintas instituciones y agencias tanto sanitarias como no sanitarias. Los procesos de aprobación de los psicofármacos por las agencias de medicamentos, los criterios de inclusión dentro de las prestaciones farmacéuticas financiadas por los sistemas de salud, las guías clínicas para el tratamiento de los trastornos mentales comunes, los indicadores de calidad, los criterios para percibir determinadas prestaciones sociales o económicas, etc., se apoyan en este modelo con resultados limitados.

4- **El desequilibrio neuroquímico y las percepciones culturales.** Es evidente que los intereses comerciales, profesionales y de las organizaciones se interrelacionan o explotan una serie de percepciones y de valores culturales implícitos. Entre estos podemos destacar el papel que a la biotecnología se le asigna en la cultura moderna (Lewis 2006, Healy 2002) y la consideración del sufrimiento como un valor social negativo, lo que se ha llamado la ética de la felicidad (Dowrick 2004). La narrativa del desequilibrio, promovida por la industria farmacéutica y sectores profesionales, se engarza en estos valores culturales ofreciendo un discurso explicativo al sufrimiento ante el que las respuestas son variadas, bien de aceptación, bien de redefinición o bien de resistencia. Como ejemplo de esta dialéctica discursiva tenemos el fenómeno social y cultural que se produjo en Estados Unidos tras la aparición del Prozac (Medawar 1997, Lewis 2006, Healy 1997). Lo que es evidente es que la serotonina, el desequilibrio neuroquímico y en general la biomedicina forman parte de nuestro acervo cultural, en lo que para algunos autores supone una redefinición del self, en términos de self biomédico o neuroquímico (Healy 2002, Lewis 2006).

**La validez interna del modelo de acción centrado en la enfermedad.**

Aunque la idea de que los psicofármacos actúan de forma específica sobre la fisiopatología de los trastornos mentales comunes preside la investigación farmacológica y gran parte del discurso profesional o popular, la realidad es que esta hipótesis está lejos de haberse demostrado. La debilidad del modelo parte de la debilidad de sus tres postulados básicos:

1- Los trastornos mentales comunes son enfermedades médicas discretas y definidas. Esta consideración, que es central para la validez de la narrativa del desequilibrio, es altamente cuestionada por la mayoría de los investigadores en epidemiología de los trastornos mentales comunes. Estos coinciden en subrayar como los límites de los trastornos son difusos, ya sea con la normalidad, ya sea entre los propios trastornos en sí, o entre los síntomas psiquiátricos y los debidos a enfermedad médica (Goldberg y Huxley 1992, Dowrick 2004 Middleton 2000). Tanto las categorías diagnósticas en sí como el umbral para considerar un problema emocional como un trastorno mental está arbitrariamente construido y sometido a los contextos históricos y culturales (Callahan y Berrios 2005). La aproximación dimensional a los problemas emocionales parece que arroja más inteligibilidad a la hora de comprender la distribución de los síntomas entre la población y podría desarrollar estrategias de actuación más útiles (Golberg y Huxley 1992, Tyrer 1989).

2- Las bases biológicas de los trastornos mentales comunes son conocidas. Pese al avance en las tecnologías de la mirada sobre el cerebro y del conocimiento de su funcionamiento, los resultados sobre las bases de las alteraciones de los trastornos mentales comunes son poco consistentes o contradictorios. Por ejemplo en el caso de la depresión, tras décadas de investigación, ninguna de las hipótesis sobre las bases biológicas ha sido concluyente, ni en los estudios familiares, ni en los estudios de imagen cerebral, ni en las bases moleculares, ni en las bases genéticas (Dowrick 2004, Leo 2004). Johantan Leo (Leo 2004) señala como el discurso científico y divulgativo de la psiquiatría, desde hace tres décadas, está lleno de proposiciones del tipo: “la neurociencia, la clínica y la genética aportan cada vez más pruebas de que la depresión es una enfermedad del cerebro, aunque las causas exactas de la enfermedad continúan siendo objeto de un intensa investigación”. Es decir, es una teoría en busca de pruebas, en la que cuando se agota un neurotransmisor, el receptor o la sinapsis, siempre se puede buscar otros candidatos u otros niveles moleculares, de tal manera que la teoría nunca muere, pero nunca se puede probar.

3- Los psicofármacos actúan corrigiendo específicamente las alteraciones fisiopatológicas de los trastornos mentales comunes. La mayor justificación para la validez del modelo de acción de los psicofármacos centrado en la enfermedad sería que la patofisiología de la enfermedad se pudiera describir independientemente o de manera previa a la indicación del fármaco (Moncrieff 2005). Como hemos señalado, el conocimiento actual de las hipotéticas bases de la fisiopatología del conjunto de los trastornos mentales comunes es muy poco concluyente. En realidad el caso es el contrario. Las modernas hipótesis fisiopatológicas de las enfermedades mentales derivan de los mecanismos de acción conocidos o presumidos de los psicofármacos, o bien se han intentado adaptar para explicar la acción de estos (Moncrieff 2005). Este tipo de razonamiento ha sido reiteradamente criticado por partir de un error lógico conocido como “*post hoc ergo, propter hoc*” o más comúnmente como la “falacia *post hoc*”. Si la fluoxetina, que produce una inhibición de la recaptación de la serotonina, parece aliviar la depresión, entonces algo

alterado en la recaptación de serotonina produce la depresión. En otras palabras la validez del modelo descansa sobre unos cimientos muy débiles.

El sistema nervioso central presenta un alto grado de integración. Las observaciones e inferencias sobre el mecanismo de acción de los psicofármacos, a partir de las cuales se ha elaborado la narrativa del desequilibrio bioquímico, son siempre selectivas. Por ejemplo las hipótesis bioquímicas de la depresión se centran en la síntesis, liberación, metabolismo o receptores de una o dos familias de neurotransmisores, mientras que muchos antidepresivos actúan sobre múltiples neurotransmisores, hormonas o neuropéptidos. La consideración de uno u otro sistema de neurotransmisión como la diana de la acción terapéutica esta muchas veces en relación con el lanzamiento de un determinado fármaco al mercado, como se puede ver con la desaparición y resurrección de la noradrenalina en la depresión (Healy 2004). Es más, el lugar inicial de acción de los psicofármacos, donde la actividad es más fácil de medir, forma parte del inicio de una larga cascada de adaptaciones del cerebro que generalmente sobrepasan los efectos iniciales (Hyman 1996). Estas dos consideraciones cuestionan la simplificación de la narrativa del desequilibrio (cuestión con la que seguro coincidirían la mayoría de los psicofarmacólogos), pero, lo más importante, cuestionan en sí, la idea central de la especificidad de acción. Esto explica como en la clínica se utilizan fármacos similares para tratar diferentes síntomas o trastornos y como fármacos diferentes se utilizan para los mismos síntomas o trastornos (Moncrieff 2005). Como hemos señalado antes, hasta los años ochenta, la respuesta de los trastornos mentales comunes a las medicaciones era entendida como inespecífica para muchos de los psiquiatras e investigadores. Existen numerosos estudios que comparan fármacos inicialmente no considerados como antidepresivos (benzodiazepinas, opiáceos, estimulantes antipsicóticos, anticonvulsivantes, etc) con placebo o antidepresivos para el tratamiento de la depresión, en los que se demuestra superioridad con el placebo o equivalencia con los antidepresivos (Moncrieff 2001). Cuando se observa este efecto, la conclusión no es que la mejoría se deba a un efecto inespecífico, como por ejemplo la tranquilización o sedación, sino que estas sustancias tiene también propiedades antidepresivas (Robertson 1982). Esta lógica llevó a promocionar el alprazolam como una benzodiazepina con propiedades antidepresivas o a considerar actualmente antipsicóticos como la quetiapina o la olanzapina como potencialmente antidepresivos, como se infiere por ejemplo en el tratado de psicofarmacología de la Asociación de Psiquiatras Americanos (Schatzberg y Nemeroff 2004). Estas incongruencias, para algunos autores, tendrían mejores respuestas si la investigación se realizara desde un paradigma de comprensión de la acción de los psicofármacos centrado en sus propiedades psicoconductuales (Healy 2002, Moncrieff 2008). Por ejemplo los antidepresivos incluyen una amplia gama de sustancias con efectos psicológicos subjetivos o conductuales muy diferentes, que se han descrito, en los pocos estudios con voluntarios sanos que existen, como sedación, estimulación moderada, bloqueo emocional, inquietud, tranquilización, etc, que podrían explicar las diferentes respuestas clínicas, su tolerancia subjetiva o su capacidad para potenciar el efecto placebo.

### **Los límites pragmáticos del modelo centrado en la enfermedad.**

Hemos visto hasta ahora como el modelo biomédico de enfermedad y el mecanismo de acción específico de los fármacos, lo que hemos llamado metafóricamente la narrativa del desequilibrio, se construyó a partir de la revolución

farmacológica de los años sesenta inicialmente aplicado a las enfermedades mentales tradicionalmente objeto de la psiquiatría, y fue exportado como modelo explicativo de los trastornos mentales comunes, especialmente de la depresión, durante los años setenta y ochenta en un intento de racionalización de las prácticas de los médicos generales, sobre una base teórica con más deseos que realidades, y en la que diferentes actores e intereses influyeron decisivamente en su dominio estratégico y discursivo. Es sin embargo, a finales de la década de los noventa, una vez que ya toda la estrategia está puesta en marcha, cuando se empieza a evaluar la eficacia, efectividad y consecuencias del nuevo modelo. La utilidad de la consideración de los trastornos mentales comunes desde una perspectiva biomédica y la idea de su especificidad de respuesta vendría dada, desde un punto de vista pragmático, si consiguiera una prescripción más racional de los psicofármacos y un efecto claro sobre la salud mental de la población. No parece ser el caso, si observamos lo sucedido en el campo más estudiado, la depresión. Las limitaciones de esta narrativa como alternativa de racionalidad en la prescripción incluye numerosos aspectos entre los que cabe señalar:

1. La primera limitación de la racionalidad pretendida por esta narrativa podemos deducirla de los estudios que analizan la prescripción de los antidepresivos en las últimas décadas. El incremento de las prescripciones de antidepresivos durante los años noventa se duplicaron o triplicaron en todos los países a expensas de los ISRS y de posteriores seguidores, con un incremento exponencial que parece continuar (Middleton 2001, Ciuna 2004, Alonso 1997). Por ejemplo en España se pasó de unas ventas de 14,4 millones de envases de antidepresivos en 1997 a 26,79 millones en 2004, lo que significa un incremento del 89,24% (siendo los más vendidos los ISRS, con un incremento de un 124%). Aunque inicialmente se comercializaron para el tratamiento de la depresión mayor, en pocos años cubrieron todo el espectro de indicaciones que anteriormente ocupaban las benzodiacepinas. Sin embargo, a diferencia de lo sucedido con los barbitúricos, que fueron sustituidos completamente por las benzodiacepinas, en este caso más que una sustitución se produjo un solapamiento o una utilización simultánea de antidepresivos y benzodiacepinas (Alonso 2004, Carrasco 2001). Las razones de este incremento exponencial de ventas de antidepresivos son complejas y contradictorias, pero parece claro que no obedece a una pauta racional, por ejemplo a la aplicación de las recomendaciones de las guías clínicas, que indican los antidepresivos en el caso de depresiones mayores moderadas o graves (NICE 2004). Los estudios epidemiológicos del consumo, señalan como también se utilizan en cuadros depresivos leves, incompletos, subumbrales y en todo el rango de síntomas emocionales anteriormente eran etiquetados de otra manera (Ciuna 2004, Kendrick 2000). Mientras que desde la psiquiatría se insiste en estrategias para aplicar más efectivamente el modelo, es decir conseguir un mejor cumplimiento de las guías clínicas, desde la atención primaria se cuestiona en muchas ocasiones la utilidad misma de las guías, poniendo especial énfasis en la falta de comprensión de la naturaleza de los problemas emocionales atendido en ese nivel (Kendrick 2000).
2. Si atendemos a variables objetivas, el incremento de la prescripción de antidepresivos no ha supuesto ni una disminución en la tasa de suicidio de la población, ni una disminución en la prevalencia de la depresión, ni una disminución en las bajas laborales por este motivo. (Ortiz Lobo 2005).

3. La eficacia misma de los antidepresivos ha dado lugar a enconados debates en la literatura científica. Los análisis de los estudios que se realizan a finales de los noventa empieza a considerar como sobredimensionada la tasa de respuesta de los pacientes con depresión mayor a los antidepresivos, que hasta ese momento se estimaba en alrededor de un 70%, y una diferencia frente al placebo de alrededor de un 25 a un 30% (Moncrieff 2001). Esta eficacia se va replanteando en función de una creciente cantidad de datos que demuestran que la respuesta al placebo es mucho mayor que la que se pensaba, cuando se analizan tanto los estudios publicados como los no publicados (Kirsch 2001, Walsh 2002, Turner 2008). Pero lo más interesante es que si el papel de los antidepresivos en la depresión mayor es objeto de controversias, su eficacia de las formas menores de los trastornos depresivos, esta aún por demostrar, siendo muchas veces una extrapolación interesada de los datos sobre la depresión mayor (Kendrick 1996). Igualmente la idea de que el tratamiento de la depresión era igualmente eficaz independientemente de los determinantes psicosociales tampoco parece confirmarse (Goldberg 1990, Roland 1997). Teniendo en cuenta estas cuestiones, no es de extrañar el curioso hallazgo de que los pacientes con síntomas depresivos que no son detectados por su médico general parecen tener un mejor pronóstico que aquellos a los que se les diagnóstica y trata (Goldberg 1998).

De lo anterior se desprende que, al menos en el caso más estudiado, el de la depresión, el modelo biomédico y el modelo de acción del psicofármaco sobre la enfermedad, no ha supuesto una ventaja a la hora de introducir una racionalidad en su tratamiento farmacológico. Los problemas que se plantearon en los años setenta respecto al consumo de las benzodiazepinas reaparecen, ahora con las nuevas clases de psicofármacos, los ISRS y antidepresivos posteriores, pese a que su introducción en el mercado venían avalados por una nueva teoría de acción con marchamo científico. Los ISRS, al igual que sucedió con las benzodiazepinas, se comercializaron con un exceso de optimismo respecto a su eficacia y una minimización de sus riesgos. Cuando ya ocupaban los primeros lugares de ventas y se habían convertido en fenómeno de masas, empieza a cuestionarse su eficacia y sus potenciales riesgos, sobre todo el riesgo de dependencia (Moncrieff 2007) y el más controvertido potencial de inducir conductas suicidas (Healy 2004). El nuevo modelo y el proceso de redefinición de los problemas de nervios o emocionales a través del diagnóstico de depresión no ha impedido el consumo masivo de psicofármacos en la población general en indicaciones más o menos dudosas, reapareciendo de nuevo los debates morales sobre la medicalización del sufrimiento, los costes económicos de su prescripción, los debates éticos y políticos sobre el papel del mercado en la génesis de las necesidades de salud de la población y en el grado de control de la industria farmacéutica sobre la investigación farmacológica (Fava 2007). Una cuestión poco estudiada es el efecto de la narrativa del desequilibrio sobre la forma de percibir su problemática el individuo. Mientras que la utilización de los psicofármacos de forma inespecífica y basándose en sus efectos farmacológicos (sedación, estimulación, etc..) no consideraba a la persona como esencialmente enferma, la narrativa del desequilibrio es un metáfora en la que necesariamente la persona es considerada como portadora de una alteración fisiopatológica que debe ser corregida con psicofármacos. La introyección forzada de esta narrativa poco sustentada en datos científicos, puede dar lugar a largo plazo a

la construcción de una identidad vulnerable y enferma, que codifique siempre los problemas emocionales en términos de enfermedad y dificulte la retirada de los antidepresivos (Moncrieff 2007).

## Conclusiones

En este trabajo se ha pretendido analizar los modelos de comprensión bajo los que se ha entendido el tratamiento farmacológico de los trastornos mentales comunes. Básicamente se pasó de un modelo centrado en las propiedades psicoactivas del medicamento a un modelo centrado en la enfermedad y el síntoma. La idea central es que el cambio de paradigma se debió más a un conjunto de factores económicos, profesionales y culturales que un verdadero avance en el conocimiento científico. Como estrategia de racionalidad para la prescripción de psicofármacos para los trastornos menores no parecen que existan ventajas de uno sobre otro, aunque el modelo de acción centrado en la sustancia nunca ha sido estudiado adecuadamente (Moncrieff 2008). Los problemas y debates generados por las benzodiacepinas, como máximas exponentes del modelo centrado en la sustancia, se han repetido exactamente en los mismos términos con los ISRS, exponentes máximos del modelo centrado en la enfermedad. No obstante es necesario señalar que en la práctica los dos modelos coexisten. Si se analizan los patrones de prescripción de los médicos, en muchas ocasiones se puede deducir una práctica más cercana al modelo centrado en la sustancia, aunque aleguen basar su prescripción en una racionalidad cercana al modelo centrado en la enfermedad (Moncrieff 2005). La tesis presentada pretende aportar elementos para la reflexión sobre la prescripción de psicofármacos. Sobre todo resaltar la importancia de desvelar el modelo desde el que se está prescribiendo (o reclamando) el fármaco, pues a falta de claros datos científicos, los modelos no dejan de ser metáforas que tienen efectos narrativos sobre los pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 55–64.
- 2- Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin (Barc)* 1997;108:161-6.
- 3- Ballus C. El Comité para la Prevención y Tratamiento de la Depresión en España. En Lopez-Ibor JJ, Leal Cercos C y Carbonell C (editores). *Imágenes de la Psiquiatría Española*. Asociación Mundial de Psiquiatría 2000.
- 4- Berrios GE, Markova IS, Assessment and measurement in neuropsychiatry: a conceptual history. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002a, 7: 3-10.

- 5- Callahan CM, Berrios GE. *Reinventing depresión. A history of the treatment of depresión in prymary care 1940-2004*. Oxford University Press 2005.
- 6- Carrasco P, Astasio P, Ortega P, Jiménez R, Gil A. Factors related to psychotropic drugs consumption among the Spanish adult population. Data from the Spanish National Health Surveys for 1993, 1995 and 1997. *Med Clin* 2001;116:324-9.
- 7- Ciuna A, Andretta M, Corbari L, Levi D, Mirándola M, Sorio A, Barbui C. Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 629–634
- 8- Dowrick C. *Beyond depression. A new approach to understanding and management*. Oxford University Press. Oxford, New york 2004.
- 9- Fava GA. Conflictos de intereses económicos en psiquiatría. *World Psychiatry (Ed Esp)* 2007; 5: 19-24
- 10-Fernández A, Haro JM, Codony M, Vilagut G, Martínez-Alonso M, Autonell J, et al. Treatment adequacy of anxiety and depressive disorders: primary versus specialised care in Spain. *J Affect Disord* 2006;96:9-20.
- 11-Girona L, Ribera R, Juarez JC, Lazuela MP. Luces y sombras de la prescripción farmacéutica en España: a propósito de los antidepresivos y antipsicóticos. *Gac San* 2006; 20 (supl 1): 143-153
- 12-Goldberg D, Blacwell B. Psychiatric illness in general practice. *BMJ* 1970, 2: 439-43.
- 13-Goldberg D, Bridges K, Cook D, Evans B, Grayson D. The influence of social factors on common mental disorders: destabilisation and restitution. *Br J Psychiatry* 1990;156:704-13.
- 14-Goldberg D, Huxley P. *Common mental disorders: a biosocial model*. London, Tavistock ed., 1992
- 15-Goldberg D, Privett M, Üstun B, Simon G, Linden M. The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: a naturalistic study in 15 cities. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1840-4
- 16-Gumnick JF, Nemeroff CN. Problems with current available antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 4 23-31
- 17-.Healy D. *The antidepressant Era*. Havard University Press, Cambridge MA, 1997
- 18-Healy D. *The creation of Psychopharmacology*. Harvard University Press Cambridge MA 2002.

- 19-Healy D. *Let them eat Prozac. The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression.* New York University Press. London and New York 2004.
- 20-Hyman SE, Nestler EJ: Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 151-162.
- 21-Kapur S: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.
- 22-Keller MB, Klerman GL et al. Treatment received by depressed patients. *JAMA* 1982, 248: 1848-55
- 23-Kendrick T. Prescribing antidepressant in general practice. Watchful waiting for minor depression, full dose treatment for major depression. *BMJ* 1996; 313: 829-30.
- 24-Kendrick T Why can't GPs follow guidelines on depression? *BMJ* 2000;320;200-201
- 25-Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, Nicholls SS. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment* 2002; 5: Article 23, posted July 15, 2002
- 26-Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: A metaanalysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5(2): e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045
- 27-Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med* 2005; 2(12): e392.
- 28-Leo J. The biology of mental illness. *Society* 2004; 41: 45-53
- 29-Lewis Bradley. *Moving Beyond Prozac. DSM, and the New Psychiatry.* The University of Michigan Press Ann Arbor. Michigan 2006
- 30-López Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Fármacos antidepresivos. En: López Muñoz F, Álamo C (editores). *Historia de la Neuropsicofarmacología.* Ediciones EuroBook. Universidad de Alcalá. Madrid 1998.
- 31-Mata Ruiz I, Ortiz Lobo A. Industria farmacéutica y psiquiatría. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2003;86:49-71
- 32-Mata Ruiz, Ortiz Lobo A. Evolución de la atención a las demandas y trastornos mentales comunes. En Pérez F (coordinador): *Dos décadas tras la Reforma Psiquiátrica.* Asociación Española de Neuropsiquiatría Estudios 36, Madrid 2006

- 33-Medawar C: The Antidepressant Web - Marketing depression and making medicines work, *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 1997, 10, 2, 75-126.
- 34-Middleton H, Shaw I. Distinguishing mental illness in primary care. *BMJ* 2000; 320: 1420-1421.
- 35-Middleton N, Gunnell D; Whitley E; Dorling D; Frankel S. Secular trends in antidepressant prescribing in the UK, 1975-1998. *Journal of Public Health Medicine* 2001; 4: 262-267.
- 36-Moncrieff J. An investigation into precedents of modern drug treatment in psychiatry. *Hist Psychiatry* 1999; 10: 475-480
- 37-Moncrieff J: Are antidepressants over-rated? A review of methodological problems with antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 288-295.
- 38-Moncrieff J, Cohen D. Rethinking models of psychotropic drug action *Psychotherapy and Psychosomatics* 2005;74:145-153
- 39-Moncrieff J. Are Antidepressants as Effective as Claimed? No, They Are Not Effective at All. *Can J Psychiatry* 2007;52:96–97
- 40-Moncrieff J. *The Myth of the Chemical Cure*. Palgrave Macmillan 2008
- 41-Montagne M. The culture of long term tranquilizers users. En: Gabe J (ed). *Understanding tranquilizer use: the role of the social sciences*. Tavistock/Routledge. London 1991.
- 42-National Institute for Clinical Excellence. Depression:management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline No 23. London: NICE, 2004.
- 43-Ortiz Lobo A, Lozano Serrano C. El incremento en la prescripción de antidepresivos. *Aten Primaria*. 2005;35(3):152-5
- 44-Paykel ES; Priest RG. Recognition and Management of depression in general practice: Consensus statement. *BMJ* 1992, 305: 1198-202
- 45-Priest RG, Vize C, Roberts A, Roberts M, Tylee A. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ* 1996;313:858-859 (5 October)
- 46-Rendueles Olmedo G, Menéndez de Llano Menéndez MJ, Fernández González C, Bermejo M. Psiquiatría ambulatoria de la Seguridad Social. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría* 1982; 4: 49-55.
- 47-Robertson MM, Trimble MR: Major tranquilisers used as antidepressants. A review. *J Affect Dis* 1982; 4, 173-193.

- 48-Ronalds C, Creed R, Stone K, Webb S, Tomenson B. Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 1997;427-33.
- 49-Schatzberg A, Nemeroff C (ed). *Textbook of Psychopharmacology*, Third Edition. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC, London UK 2004. (traducción al español: Tratado de psicofarmacología. Editorial Masson. Barcelona 2006).
- 50-Shorther E. A history of Psychiatry: From the era of The asylum to the edge of Prozac. Joh Wiley and Sons. New York 1997.
- 51-Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
- 52-Tyrer P. Drug treatment of psychiatric patients in general practice. *BMJ* 1978 1978, 2: 1008-1010.
- 53-Tyrer P. *Classification of Neurosis*. John Wiley & Sons ed. West Sussex, England, 1989. (Traducción al español: Clasificación de las Neurosis. Ediciones Díaz de Santos, Madrid 1992)
- 54-Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. *JAMA* 2002; 287: 1840-7.

**Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
DE LA ANSIEDAD,  
SOMATIZACIONES Y OTROS  
TRASTORNOS NEURÓTICOS**

Dr. Ignacio Mearin Manrique

*Médico psiquiatra  
Centro de Salud Mental de Arganzuela (Madrid)*

## CURSO DE PSICOFARMACOLOGÍA APLICADA

### Tratamiento farmacológico de la ansiedad, somatizaciones y otros trastornos neuróticos.

28 de octubre de 2009

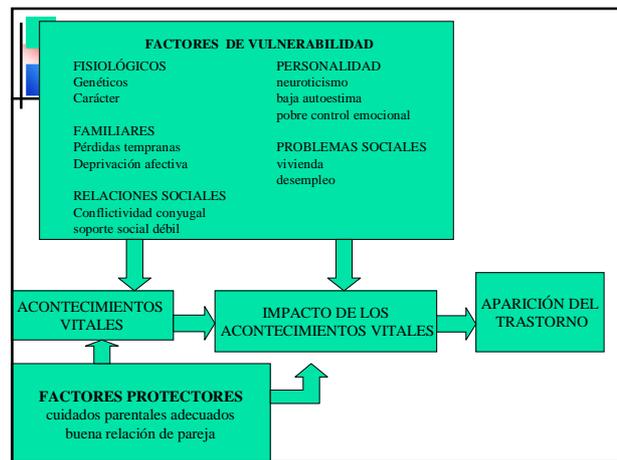
Dr. Ignacio Mearin

## ÍNDICE

- Introducción
- Benzodiacepinas.
- Tratamiento farmacológico del:
  - Trastorno de Angustia
  - Trastorno de Ansiedad Generalizada
  - Insomnio
  - Fobias
  - Trastorno Obsesivo Compulsivo
  - Trastorno de Estrés Posttraumático
  - Trastornos somatomorfos

## Introducción

- La ansiedad no es una enfermedad a "erradicar".
- Es un signo de alarma que pone en marcha mecanismos adaptativos:
  - Reactivos-inmediatos (cruzar la calle)
  - Vivenciales-madurativos (madurar "cuesta")
- Ansiedad no se "cura". Ayudar al paciente a manejar mejor su ansiedad.
- Los fármacos como una más de las herramientas de las que disponemos.
- ¿Cuánta ansiedad hay que soportar?
  - Aspectos histórico-culturales.
  - Aspectos personales (del paciente y del sanitario)

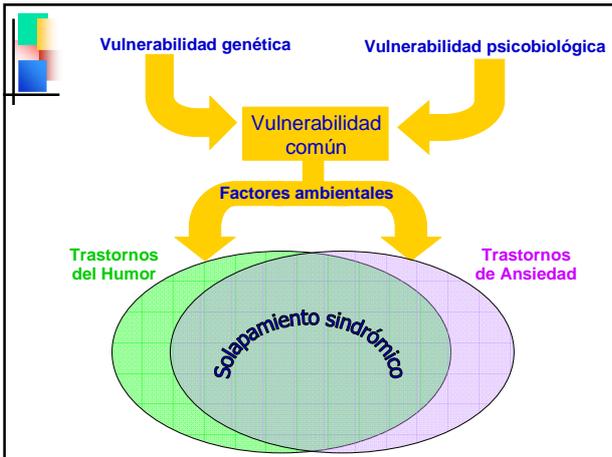


## DEPRESIÓN Y ANSIEDAD.

- |  |   |
|--|---|
| ■ <b>NORMAL.</b>                                     | ■ <b>PATOLÓGICA.</b>                                      |
| ■ Duración e intensidad proporcional a la situación. | ■ Duración e intensidad desproporcionadas a la situación. |
| ■ Conducta y rendimiento habitual sin modificación.  | ■ Afectación de ámbito familiar, laboral, social...       |
| ■ Funcionamiento somático normal.                    | ■ Síntomas somáticos: cefaleas, palpitaciones...          |

## Historia del tratamiento farmacológico de la ansiedad

- Década 1960: ADT para la Depresión y ansiolíticos para la ansiedad.
- Década 1970-80: o ansiolíticos o ADT o IMAO para subtipos de trastornos de ansiedad (TOC, pánico...).
- Década 1990: ISRSs para depresión y ansiedad, y las BZD como 2ª línea.
- S. XXI: ¿Todo para todo?



**Mecanismo de acción**

- Ansiolítica
- Sedante
- Hipnótica
- Anticonvulsivante
- Miorrelajante

- Se unen a receptores específicos acoplados al receptor del GABA.
- Potenciación de la inhibición neuronal mediada por el GABA.

| Propiedades farmacológicas | Uso terapéutico                                      | EA  |
|----------------------------|--|---|
| Ansiolítica                | Estados de ansiedad, tensión, agitación, estrés      | Indiferencia<br>Aplanamiento afectivo<br>Retraimiento                             |
| Sedante/hipnótica          | Alteraciones del sueño<br>Premedicación en anestesia | Sedación diurna   |
| Amnésica                   | Aplicaciones en anestesia                            | Amnesia (anterógrada)   |
| Anticonvulsivante          | Convulsiones<br>Epilepsia                            | -----   |
| Miorrelajante              | Espasticidad<br>Tensión muscular<br>Tétanos          | Astenia muscular<br>Ataxia<br>Alteraciones de la marcha<br>Depresión respiratoria |

**Indicaciones FT**

|                                   |  |   |   |
|-----------------------------------|--|---|---|
| <b>Ansiedad</b>                   | Alprazolam<br>Bromazepam<br>Clobazam<br>Clorazepato      | Clordiazepóxido<br>Clotiazepam<br>Diazepam<br>Halazepam | Ketazolam<br>Lorazepam<br>Nitrazepam<br>Pinazepam<br>Quazepam   |
| <b>Insomnio</b>                   | Brotizolam<br>Clorazepato<br>Clordiazepóxido<br>Diazepam | Flunitrazepam<br>Flurazepam<br>Ketazolam<br>Loprazolam  | Lorazepam<br>Lormetazepam<br>Midazolam<br>Quazepam<br>Triazolam |
| <b>Epilepsia<br/>Convulsiones</b> | Clobazam   | Clonazepam  | Diazepam  |
| <b>Espasmos musculares</b>        | Diazepam   |   |   |
| <b>Inductor anestesia</b>         | Midazolam  | Clotiazepam   |   |



## Crterios de seleccin

- Caractersticas farmacocinticas:
  - ✗ Rapidez de accin
  - ✗ Duracin de accin
  - ✗ Presencia/ausencia de metabolitos activos

| Principio activo              | Vida media (h) | Metabolito activo | Velocidad absorcin |
|-------------------------------|----------------|-------------------|--------------------|
| Accin larga (>48 h)           |                |                   |                    |
| Clorazepato (Tranxilium)      | 30-60          | SI                | Rápida             |
| Clordiazepóxido (Huberplex)   | 7-28           | SI                | Lenta              |
| Diazepam (Valium)             | 15-60          | SI                | Muy rápida         |
| Flurazepam (Dormodor)         | 50-100         | SI                | Muy rápida         |
| Halazepam (Alapryl)           | 12             | SI                | Leta               |
| Ketazolam (Sedotime)          | 6-25           | SI                | Rápida             |
| Quazepam (Quiedorm)           | 39             | SI                | Muy rápida         |
| Accin intermedia (10-48 h)    |                |                   |                    |
| Alprazolam (Trankimazin)      | 11-16          | NO                | Muy rápida         |
| Bromazepam (Lexatin)          | 8-19           | NO                | Muy rápida         |
| Clobazam (Noalfren)           | 20             | SI                | Muy rápida         |
| Flunitrazepam (Rohipnol)      | 9-31           | NO                | Muy rápida         |
| Lorazepam (Orfidal, Idalprem) | 12             | NO                | Lenta              |
| Pinazepam (Duna)              | 15-17          | SI                | Muy rápida         |
| Accin corta (<10 h)           |                |                   |                    |
| Benzazepam (Tiadpona)         | 5-6            | NO                | Muy rápida         |
| Lormetazepam (Loramet)        | 8              | NO                | Rápida             |
| Midazolam (Dormicum)          | 2,7            | SI                | Muy rápida         |
| Triazolam (Halcion)           | 1,5-5,5        | NO                | Muy rápida         |

| Vida media | Ventajas  | Inconvenientes   |
|------------|---|--|
| Larga      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible dosis única</li> <li>• Menores variaciones plasmáticas (no ansiedad de rebote)</li> <li>• Problemas de retirada menos severos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de acumulacin (mayor en ancianos)</li> <li>• Como hipnótico (mayor sedacin diurna)</li> </ul>  |
| Corta      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No acumulacin</li> <li>• Menor somnolencia diurna</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Más dosis diarias</li> <li>• Ansiedad e insomnio de rebote</li> <li>• Síndrome de retirada</li> </ul> |

| Benzodiazepina  | Equipotencia aprox (mg) |
|-----------------|-------------------------|
| Alprazolam      | 0,5                     |
| Bromazepam      | 3-6                     |
| Brotizolam      | 0,5                     |
| Clorazepato     | 7,5                     |
| Clordiazepóxido | 10-15                   |
| Diazepam        | 5                       |
| Flunitrazepam   | 1                       |
| Flurazepam      | 30                      |
| Halazepam       | 20                      |
| Ketazolam       | 7,5                     |
| Lorazepam       | 1                       |
| Lormetazepam    | 1                       |
| Midazolam       | 7,5                     |
| Nitrazepam      | 5                       |
| Quazepam        | 15                      |
| Triazolam       | 0,25                    |

| Principio activo | Citocromo P450  | Tipo de metabolismo |
|------------------|-----------------|---------------------|
| Alprazolam       | CYP3A4          | Oxidacin            |
| Bromazepam       | CYP3A4          | Oxidacin            |
| Brotizolam       | CYP3A4          | Oxidacin            |
| Clorazepato      | CYP3A4          | Oxidacin            |
| Clordiazepóxido  | CYP3A4          | Oxidacin            |
| Diazepam         | CYP3A4, CYP2C19 | Oxidacin            |
| Flunitrazepam    | ND              | Reduccin            |
| Flurazepam       | ND              | Oxidacin            |
| Lorazepam        |                 | Glucroconjugacin    |
| Lormetazepam     |                 | Glucroconjugacin    |
| Midazolam        | CYP3A4          | Oxidacin            |
| Nitrazepam       | CYP3A4, CYP2D6  | Reduccin            |
| Triazolam        | CYP3A4          | Oxidacin            |

| Potencian el efecto de las bzd  |   |
|---|---|
| <b>Depresores SNC:</b> alcohol, antiepilépticos, antipsicóticos, opioides, hipnóticos/sedantes, antidepresivos, antiH1, anestésicos | <b>Inhibidores del metabolismo:</b> Anticonceptivos orales, cimetidía, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, ketoconazol, itraconazol, metoprolol, propranolol, omeprazol, valproico |
| Disminuyen el efecto de las bzd   |   |
| Antiácidos, barbitúricos, cafeína, teofilina, rifampicina, fenitoína.   |   |
| Las bzd alteran el efecto de....  |   |
| Digoxina (aumento del efecto), fenitoína (aumento o disminucin), levodopa (disminucin)  |   |

## Efectos adversos

### Efectos neurológicos.

#### • Depresión SNC:

- × Somnolencia
- × Hipotonía muscular
- × Cansancio
- × Ataxia
- × Nistagmo
- × Disartria.

Afectan a:

- × Coordinación motora
- × Función intelectual
- × Tiempo de reacción

Disminuyen con el uso continuado.

## Efectos adversos

Mayor riesgo en ancianos



Aumenta el riesgo de caídas

#### • Amnesia anterógrada:

- × Independiente de la sedación
- × Afecta a la adquisición de **nueva información**
- × Empeora con el consumo de alcohol
- × Recomendable que el paciente pueda dormir durante 7-8 h
- × Más frecuente con bzd de **vida media más corta** y alta potencia

Triazolam  
Midazolam

## Efectos adversos

### Efectos psiquiátricos

#### • Reacciones paradójicas:

- × Irritabilidad
- × Agresividad
- × Desinhibición
- × Agitación

Triazolam

Alprazolam

Son más frecuentes en ancianos

Carissa E. Mancuso CE; Tanzi, MG; Gabay, M.

Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options  
Pharmacotherapy 2004;24(9):1177-85

## Efectos adversos

### Efectos respiratorios

#### • Depresión respiratoria:

- × A las dosis habituales no cambios importantes en la función respiratoria
- × Precaución en ancianos, EPOC, o en pacientes que toman otros depresores centrales
- × Seleccionar bzd de vida media corta y sin metabolitos activos:

Lorazepam

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria grave
- Insuficiencia hepática grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Coma
- Shock
- Intoxicación etílica aguda
- Niños < 2 años (salvo diazepam)

### Efectos adversos



## Precauciones

- Ancianos
- Asma
- EPOC
- Alcohólicos
- Drogodependientes
- Embarazo
- Lactancia
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Pacientes que por su actividad profesional deban estar hipervigilantes

## Dependencia



AEM: Circular 3/2000  
 Información a incluir en las fichas técnicas de especialidades  
 farmacéuticas que contengan benzodiazepinas.

| Indicaciones terapéuticas   | Contraindicaciones  |
|---|---|
| Las bzd sólo están indicadas para el tto de un trastorno <b>intenso</b> (de ansiedad/insomnio) según proceda, <b>que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante</b>  | Hipersensibilidad, Miastenia gravis, Insuficiencia respiratoria grave, Insuficiencia hepática grave, síndrome de apnea del sueño  |
| Duración del tto/ dosis   |   |
| <b>Insomnio</b><br>La duración del tto debe ser <b>lo más corta posible</b> . De forma general, puede variar desde unos pocos días <b>hasta 2 sem</b> , con <b>una duración máxima de 4 sem</b> incluyendo la retirada gradual del F.<br>El tto debe <b>iniciarse con la dosis más baja recomendada</b> . No debe excederse la dosis máxima | <b>Ansiedad</b><br>La duración del tto debe ser <b>lo más corta posible</b> . Se deberá <b>reevaluar</b> al paciente a intervalos regulares, incluyendo evaluar la necesidad de continuar el tto, especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tto no debe superar las <b>8-12 semanas</b> , incluyendo la retirada gradual del F. En ciertos casos puede ser necesario prolongar el tto más allá del periodo recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico a cargo del paciente, tras sopesarla evaluación del mismo. |

- **Epidemiología en España**
  - Crecimiento del 56% desde 1995 a 2002
  - Consumo diario del 2,6% de población adulta (PNSD,2008)
  - 1,2% de admitidos a tratamiento en Red de drogodependencias (OED, 2007)
- **"Dependencia a dosis bajas"**

## RIESGO DE DEPENDENCIA A LAS BENZODIACEPINAS.

- Inducción de síndrome de abstinencia. ( Hollister 1960).
- Desarrollo de dependencia y tolerancia a dosis terapéuticas. (Smith 1983).
- Hasta 50%-70% de los casos con síntomas de abstinencia.(Lader 1995).
- Escasa incidencia en la población general.(Woods y Winger 1995).
  - Raramente dependencia: no "craving", no preocupación por obtener la sustancia, no descontrol conductual...

## Síndrome de suspensión de las BZD

| Fenómeno           | Síntomas               | Intensidad               | Evolución                          |
|--------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| <b>Rebote</b>      | Igual a los originales | Mayor que los originales | Inicio rápido y curso temporal     |
| <b>Recidiva</b>    | Igual a los originales | Igual que los originales | Inicio gradual y curso persistente |
| <b>Abstinencia</b> | Nuevos                 | Variable                 | Variable y limitada (2-4 semanas)  |

## Efectos adversos

### Síndrome de retirada y abstinencia

#### Síntomas:

- ✗ Alteraciones gastrointestinales
  - ✗ Insomnio
  - ✗ Agitación
  - ✗ Ansiedad
  - ✗ Temblor
  - ✗ Disforia
  - ✗ Parestesias
  - ✗ Hiperacusias
  - ✗ Fotofobia
- ✗ Estados psicóticos  
✗ Convulsiones  
✗ Coma
- Con bzd de alta potencia y vida media corta

### Síndrome de retirada y abstinencia

#### La severidad aumenta con...

- ✗ Dosis altas
- ✗ Tratamientos largos
- ✗ Bzd de corta vida media
- ✗ En pacientes con historia de abuso de sustancias tóxicas

#### • Grupos de mayor riesgo:

- ✗ con historia de abuso de sustancias.
- ✗ con enfermedades físicas crónicas concomitantes (síndromes dolorosos)
- ✗ con alteraciones de la personalidad
- ✗ con alteraciones crónicas del sueño
- ✗ Con síntomas residuales de ansiedad y/o depresión previos a la retirada

## Tratamiento de la dependencia a BZD

#### • Reducción gradual de dosis:

- **Individualizar** la reducción según: dosis, duración del tto, potencia y vida media.
- Reducir la dosis un 25% cada semana.
- Si el paciente toma una bzd de vida media corta, se recomienda cambiar por otra de vida media larga: diazepam, clonacepam.

#### • Tratamiento del síndrome de abstinencia:

- Carbamacepina, pregabalina (225-600mgrs/día), gabapentina (600-3200)



## Sobredosis

- Bastante **seguras** en sobredosis.
- Mayor toxicidad si se usan junto a otros **depresores centrales**.
- Precaución en **intoxicación mixta** por bzd y alcohol.
- **Manejo**: medidas de soporte, inducción del vómito, lavado gástrico, carbón activado.
- Existe un antagonista específico: **flumazenilo (Anexate)**.
- Precaución si intoxicación por bzd y otras sustancias (ATC, drogas de abuso...) porque se pueden enmascarar los síntomas de éstas.

## Bzd: Recomendaciones de

### USO

- Individualizar la dosis (edad, comorbilidad...)
- Emplear la mínima dosis eficaz, durante el menor tiempo posible.
- Reevaluar al paciente periódicamente.
- Suspensión gradual.
- Evitar asociar distintas bzd, o sus asociaciones con otros F.
- No usar bzd como tto único en el trastorno mixto ansioso-depresivo
- Extremar las precauciones en pacientes que deben estar hipervigilantes
- Evitar el consumo de alcohol
- En pacientes con historia de abuso de sustancias, emplear con precaución y evitar las de vida media corta.

## Selección de BZD

- Escalada ansiolítica:
  - Bromacepam 1,5; diacepam 5; loracepam 1.
  - Alprazolam 1; cloracepato 10-15; loracepam 5; diacepam 25.
  - Alprazolam 2; cloracepato 50.
- Escalada hipnótica:
  - Loprazolam, lormetazepam, fluracepam, flunitracepam, triazolam.

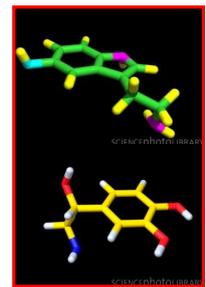
## Ansiedad



## Mecanismo de acción

Aumentan los niveles de:

ST  
NA



Inhibición de la recaptación del NT

ATC  
AHC  
ISRS  
IRSN  
IRNa

Inhibición de la degradación del NT

IMAO

Bloqueo de receptores adrenérg. PS y ST

MZ

ATC y afines

Amitriptilina (Deprelío, Tryptizol)  
Clomipramina (Anafranil)  
Doxepina (Sinequan)  
Imipramina (Tofranil)  
Lofepramina (Leftan)  
Nortriptilina (Norfenazín, Paxtibi)  
Trimipramina (Surmontil)  
Maprotilina (Ludiomil)  
Mianserina (Lantanon)  
Trazodona (Deprax)

IMAO

NS e I: tranilcipromina (Parnate)  
RIMA: moclobemida (Manerix)

ISRS

Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram, Sertralina

NASSA

Mirtazapina (Rexer, Vastat)

IRNa

Reboxetina (Irenor, Norebor)

IRSN

Venlafaxina (Dobupal, Vandra)  
Duloxetina (Cymbalta, Xerostar)

### Selección del AD

- **Eficacia**
- Perfil de **toxicidad** (EA, seguridad en sobredosis)
- **Antecedentes de buena respuesta**
- Ajustar la selección a las características predominantes en el **cuadro clínico**
- Ajustar la selección a las **características del paciente**: edad, comorbilidad, medicación concomitante..
- **Eficiencia.**

### ISRS

- **Indicados** en depresión, TAG, pánico, TOC, bulimia, fobia.
- **Dosis** igual para inicio y mantenimiento
- **Inicio** de la respuesta tarda entre 3-8 semanas
- **Eficacia similar a ATC y nuevos AD en pacientes ambulatorios con depresión leve-moderada.**
- **Menos abandonos** del tto por EA que con ATC.
- **Bastante seguros en sobredosis**

- Con ATC más pacientes con:
  - × Visión borrosa
  - × Estreñimiento
  - × Mareo
  - × Sequedad de boca
  - × Temblores
- Con ISRS más pacientes con:
  - × Diarrea
  - × Cefalea
  - × Insomnio
  - × Náusea

### Otras acciones:

| Acción                    | Efecto                                      |
|---------------------------|---|
| Inhibición recaptación NA | Temblores, taquicardia, ansiedad, agitación |
| Inhibición recaptación ST | Náuseas, malestar GI, diarrea               |

Modificado de: Möller HJ. Are all antidepressants the same? J Clin Psychiatry 2000;61 (supl 6):24-8.

| AD          | Efectos adversos  |
|-------------|---|
| ATC         | Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, sedación, hipotensión postural, arritmias, aumento de peso. Aminas secundarias menos efectos AC que terciarias<br>Alta toxicidad en sobredosis |
| AHC         | Menos efectos AC que ATC. Maprotilina > efecto proconvulsivante que ATC. Mianserina menos cardiotoxica que ATC, pero puede causar agranulocitosis. Trazodone muy sedante  |
| ISRS        | GI: náusea, diarrea, dolor abdominal; cefalea (estim 5HT2); insomnio; ansiedad; agitación; acatisia; disfunción sexual (Estim 5HT3)<br>Baja toxicidad en sobredosis   |
| IMAO        | Efectos AC, hipertensión ortostática, insomnio, disfunción sexual, aumento de peso  |
| Mirtazapina | Incremento de peso, sedación, vértigo, estreñimiento, xerostomía<br>Menos náusea, diarrea y disfunción sexual que ISRS. Casos de neutropenia grave y de incremento CT.  |
| Reboxetina  | Insomnio, estreñimiento, sudoración, sequedad de boca, mareo. Incremento de niveles séricos de potasio y del ritmo cardiaco.  |
| Venlafaxina | Náuseas, agitación, disfunción sexual, insomnio, cefalea. A altas dosis hipertensión. Menos segura en sobredosis que ISRS   |

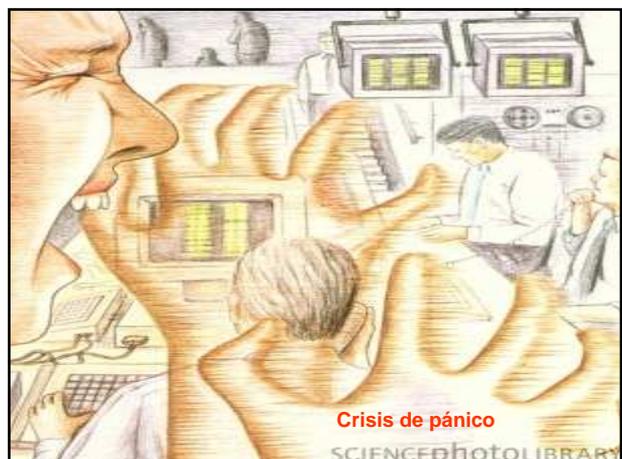
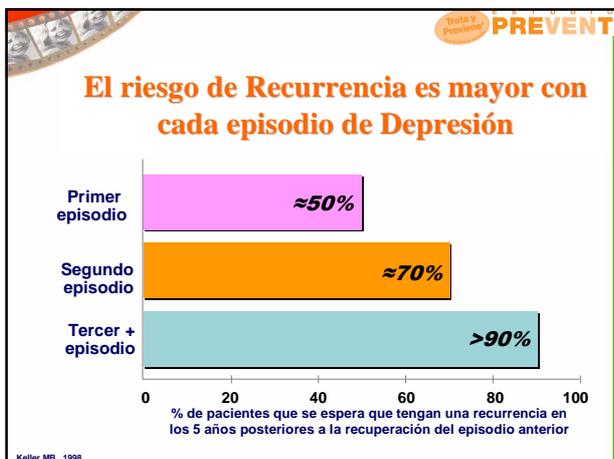
| ISRS  | Ventajas  | Desventajas   |
|-------|---|---|
| FLUV  | Baja incidencia de disfunción sexual. Útil en casos de ansiedad y depresión. EFG. Mejor relación coste-eficacia.  | Mayor incidencia de náusea. Alta incidencia de sedación y temblor<br>Potencial interacciones  |
| FLUOX | Larga vida media: menos síndrome de retirada; más adecuada en pacientes poco cumplidores. Adecuada en pacientes inhibidos. Adecuada en pacientes con bulimia y TOC. EFG | Menos adecuada cuando se precisa sedación. Menos adecuada en ancianos y en IH. Larga vida media: cuidado al cambiar de F. Potencial Int. Alta incidencia: agitación, insomnio, reac. dermatológicas |
| PAR   | Adecuada en pacientes que precisen sedación y en casos de ansiedad y depresión y en pánico, TOC y fobia social. EFG   | Mayor incidencia de sedación, sudoración, disfunción sexual, hiponatremia, trastornos motores y aumento de peso. Es el que produce más síndrome de retirada. Potencial Int.                         |
| SER   | Adecuada en depresión melancólica, pánico y TOC. Bajo potencial interacciones (Aunque puede inhibir el cap-450 C19, D6) EFG.  | Mayor incidencia de disfunción sexual<br>Es más probable que precise ajustes de dosis que otros ISRS  |
| CIT   | Indicado en pánico y TOC. Bajo potencial interacciones. Baja incidencia de disfunción sexual. EFG   | Proconvulsivante a altas dosis.   |
| ESGIT | Indicado en pánico y fobia social. Inicio más rápido.   | No EFG.   |

| EA                          | Mayor incidencia con ... |
|-----------------------------|--------------------------|
| Reacciones extrapiramidales | PAR                      |
| Náuseas y vómitos           | FLUV                     |
| Insomnio                    | FLUO                     |
| Agitación                   | FLUO                     |
| Sedación                    | PAR y FLUV               |
| Anorexia                    | FLUO                     |
| Reacciones dermatológicas   | FLUO                     |
| Temblor                     | PAR y FLUV               |
| Disfunción sexual           | PAR, SER                 |

- EA menos comunes pero importantes.**
- Con ATC:
    - × Hipotensión ortostática
    - × Síndrome neuroléptico maligno
    - × Disminución del umbral de convulsiones
    - × Arritmias cardíacas
  - Con ISRS:
    - × Bradicardia
    - × Sangrado
    - × Granulocitopenia
    - × Convulsiones
    - × Hiponatremia
    - × Hepatotoxicidad
    - × Ef. Extrapiramidales
    - × Manía
- Otros EA: disfunción sexual, suicidio, sedación.

| Situación   | Comentarios                                |
|---|--|
| Pacientes agitados  | PAR, FLUV<br>Evitar FLUOX.                 |
| Pacientes inhibidos                                       | FLUOX                                      |
| Pacientes no cumplidores                                  | FLUOX                                      |
| Pacientes en los que IMAO pueda ser una próxima opción tp | Evitar FLUOX                               |
| Polimedicados   | CIT, SER, ESCIT                            |
| Pacientes a riesgo de síndrome de retirada                | FLUOX<br>Evitar PAR                        |
| Pacientes con disfunción sexual                           | CIT, FLUOX, ESCIT<br>Evitar PAR, SER, FLUV |

|                  | Depresión | Bulimia | Pánico | Fobia | TAG | TOC | Otros                               |
|------------------|-----------|---------|--------|-------|-----|-----|-------------------------------------|
| <b>ATC</b>       |           |         |        |       |     |     |                                     |
| AMI              | SI        | SI      |        |       |     |     | Neuralgia, enuresis, dolor          |
| IMI              | SI        |         | SI     |       |     |     | Enuresis, dolor, terrores nocturnos |
| CLO              | SI        |         | SI     | SI    |     | SI  | Enuresis, narcolepsia               |
| NOR              | SI        |         |        |       |     |     |                                     |
| <b>ISRS</b>      |           |         |        |       |     |     |                                     |
| CIT              | SI        |         | SI     |       | SI  | SI  |                                     |
| ESCIT            | SI        |         | SI     | SI    | SI  |     |                                     |
| FLUO             | SI        | SI      |        |       |     | SI  | Ansiedad asociada a depresión       |
| FLUV             | SI        |         |        |       |     | SI  |                                     |
| PAR              | SI        |         | SI     | SI    | SI  | SI  |                                     |
| SER              | SI        |         | SI     |       |     | SI  |                                     |
| <b>Nuevos AD</b> |           |         |        |       |     |     |                                     |
| VEN              | SI        |         | SI     |       | SI  |     |                                     |
| REB              | SI        |         |        |       |     |     |                                     |
| DUL              | SI        |         |        |       | SI  |     | Dolor                               |



## Trastorno de pánico

### Crisis de pánico:

- Elección: benzodiazepinas
- Ventaja: inicio rápido de la acción
- Preferible la vía oral.
- No administrar ISRS pues tardan en actuar y pueden aumentar la ansiedad.
- Seleccionar una bzd de inicio de acción rápido:

Alprazolam

## Trastorno de Angustia: Tratamiento Farmacológico

- **BZD:**
- Alprazolam Retard: 0,5-2mgrs/3 veces al día
- Clonacepam 0,5-2mgrs/2 veces al día
- Diazepam 5-30 mgrs/2 veces al día
- Lorazepam 0,5-2 mgrs/2 veces al día

### Tratamiento de mantenimiento:

- Tto F: Elección: AD: ISRSs, ADT, ADual, IMAO han demostrado eficacia.
- ATC e ISRS: eficacia similar y superior a PL
- Entre ISRS: PAR, SER, CIT, ESCIT, VEN están autorizados
- Al inicio del tto puede asociarse una bzd:
  - ✗ siendo estricto en la recomendación
  - ✗ mantenerla el menor tiempo posible
  - ✗ retirarla gradualmente
- Asociar tto F a conductas de exposición

### Tratamiento de mantenimiento:

- En general, emplear AD a las mismas dosis que en depresión. Pero, algunos pacientes pueden precisar dosis superiores (paroxetina).
- Comenzar con dosis bajas que se irán aumentando progresivamente.
- Algunos pacientes empeoran al principio (sensibilidad y activación).
- La respuesta al tto, se suele producir a las 4 sem.
- Mantener el tto a largo plazo: 12-24 meses.
- Suspender de forma gradual

## Trastorno de Angustia: Tratamiento Farmacológico

- **1ª línea:**
- **ISRS:**
- Escitalopram 10-20 mgrs/día.
- Paroxetina 20-60
- Sertralina 50-200
- Fluvoxamina 100-150
- Venlafaxina 50-150
- **No** :Bupropion y fluoxetina.
- **ADT:**
- Clomipramina 75-250
- Imipramina 75-300

## Trastorno de Angustia: Tratamiento Farmacológico

- **2ª línea:**
- **ADT:**
- Clomipramina 75-250
- Imipramina 150-300
- **IMAO:**
- Tranilcipromina (Parnate): 20-60
- Moclobemida (IRMAO)(Manerix): 150-300
- **Potenciación con combinación de AD.**

## Agorafobia: tratamiento.

- Combina:
  - Técnicas conductuales:
  - Terapia de exposición
  - Fármacos:
    - En episodios de agorafobia asociada a Crisis de Angustia:
      - Tricíclicos.
      - ISRS.
    - En asociación a tratamientos de autoexposición
      - Benzodiacepinas

## Trastorno de ansiedad generalizada



## Trastorno de Ansiedad Generalizada: Tratamiento farmacológico

- Poco consenso sobre el significado del diagnóstico
- Poco consenso sobre el tratamiento más eficaz
- Posible relación con el espectro depresivo
- Farmacos:
  - Benzodiazepinas
  - Buspirona
  - Antidepresivos
- Se sugiere que posiblemente lo más adecuado sea antidepresivos en utilización mantenida.
- Tasa de recuperación a los 2 años: 20%

## Trastorno de ansiedad generalizada

Benzodiazepinas.

- Útiles a **corto plazo**, en reagudizaciones o al inicio del tto.
- Eficacia similar entre las distintas bzd.
- Limitaciones:
  - no son adecuadas para tto crónicos
  - no son eficaces en trastornos asociados
- No deben emplearse durante más de **12 semanas**.
- loracepam, bromacepam, diacepam, cloracepato, clonacepam, oxacepan, alprazolam...

## Trastorno de ansiedad generalizada

Antidepresivos:

- Son de **elección** en el tto del TAG: CIT, ESCIT, PAR, VEN, IMIPR, TRAZ.
- En estudios a corto plazo, han mostrado una **eficacia** similar a las benzodiazepinas.
- Ventajas:
  - Útiles a largo plazo
  - Eficaces en trastornos asociados
- Limitaciones: Sólo 2 tienen la indicación aprobada:
 

Paroxetina

Venlafaxina

### Antidepresivos para el trastorno de ansiedad generalizada

Kapczinski F, Lima MS, Souza, JS, Schmitt, R  
Cochrane Database Syst Rev 2003 (2):CD003592

**Resultados principales**

Se encontró que los antidepresivos (imipramina, venlafaxina y paroxetina) fueron superiores al placebo en el tratamiento del TAG. Para los antidepresivos en el TAG, se calculó un número necesario a tratar (NNT) de 5,15. Las tasas de abandono no difirieron entre los antidepresivos. Solamente un estudio presentó datos sobre imipramina y trazodona. Se eligió la imipramina como el fármaco de referencia y, por lo tanto, los datos sobre la trazodona no se pudieron incluir en el metanálisis. Se realizó solamente un estudio entre niños y adolescentes. El último estudio mostró resultados muy prometedores de la sertralina en niños y adolescentes con TAG, lo que justifica su repetición en muestras más amplias.

**Conclusiones de los revisores**

Las pruebas disponibles sugieren que los antidepresivos son superiores al placebo en el tratamiento del TAG. Existe evidencia a partir de un ensayo que sugiere que la paroxetina y la imipramina presentan una eficacia y tolerabilidad similares. También existen pruebas de ensayos controlados con placebo que sugieren que los pacientes con TAG toleran bien estos fármacos. Los ensayos adicionales de estos medicamentos servirán para demostrar qué antidepresivos deberían utilizarse para cada paciente.

## Trastorno de ansiedad generalizada

### Buspirona (Buspar):

• Eficacia similar a bzd. Agonista 5HT1A. No interacción con alcohol u otros sedantes. No dependencia.

• Limitaciones:  
 Su efecto tarda 2-3 semanas en aparecer  
 Ineficaz en pacientes tratados con bzd en los 30 días previos.

• Dosis estudiadas: 15-60 mg/día. Dosis repartidas.

• No tiene efectos AD

|                                 | Bzd                            | Buspirona                            |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Efecto de una dosis única       | SI                             | NO                                   |
| Acción terapéutica completa     | Días                           | Semanas                              |
| Sedación                        | SI                             | NO                                   |
| Dependencia                     | SI                             | NO                                   |
| Antecedentes de respuesta a bzd | Buena                          | Mala                                 |
| Efectos secundarios             | Sedación, amnesia anterógrada. | Náuseas, cefalea, mareos, astenia... |

## Trastorno de ansiedad generalizada

- **Otros:**
- Se requieren más estudios para recomendar su uso:
- Alcohol: ansiolítico más antiguo.
- beta-bloqueantes: propanolol (Sumial): 10-160
- Antihistamínicos: hidroxicina (Atarax): 25-75
- Deanxit (flupentixol): cuidado con EEP a largo plazo.
- antipsicóticos atípicos a dosis bajas.
- Antiepilépticos: gabapentina (Neurontin): 300-3600. Pregabalina (Lyrica): 25-600

## Fobias

- Agorafobia
- Fobia Específica
- Fobia Social

## Fobias simples o específicas: Tratamiento.

- No suelen generar incapacidad (apenas consultan).
- En su tratamiento se usan principalmente técnicas conductuales,
  - Escalad de exposición "en vivo" (desensibilización sistemática o la implosión/inundación).
- Poco útiles los fármacos,
  - Benzodicepinas para facilitar una escalada más rápida en la exposición.
  - BZD de corta duración para fobia al avión.
  - Algún estudio con PAR.



## Fobia social

- Beta-bloqueantes
- Antidepresivos
- Benzodiazepinas

## Fobia social

### Antidepresivos:

- **IMAO:**
  - × Fenzelina (no disponible): eficaz
  - × Moclobemida (Manerix): eficacia dudosa
- **ATC:** no son eficaces
- **Nuevos AD:** poca experiencia
- **ISRS:** ←
  - × Elección en FS generalizada. Los **5 ISRSs** eficaces.
  - × Más estudiado: **PAR**
  - × Dosis similares a las empleadas en depresión
  - × La respuesta suele tardar 3-4 semanas en aparecer
  - × Mantener el tto en FSG a largo plazo.
  - × Suspenderlo de forma gradual.

## Fobia social

### Benzodiazepinas:

- Útiles en pacientes con síntomas severos que precisan una **acción rápida**
- Preferible su administración **de forma puntual**
- La más estudiada en FS es **clonazepam**, pero no está autorizada. Puede recomendarse **alprazolam** o **bromazepam**.

### Betabloqueantes:

- Propranolol
- Útil en **FS no generalizada** (1-2 situaciones)
- Elimina los síntomas físicos
- Ineficaz en FS generalizada

### Anticonvulsivantes: (necesarios más estudios):

- Gabapentina (900-3600 mgrs)
- Pregabalina (225-600 mgrs)

### Estrés post-traumático



## Trastorno de estrés postraumático: Tratamiento farmacológico

- Evidencias a favor de los antidepresivos, aunque con magnitud de efecto variable:
  - IMAOs
  - Tricíclicos
  - ISRS
- Actualmente los **ISRS** representan la principal opción.
- La medicación (temprana) podría mejorar la capacidad de afrontamiento.

## Estrés post-traumático

- BZD de modo puntual. Riesgo de dependencia.
- **ISRS** son eficaces frente a la mayoría de los síntomas
- Esperar al menos **6-8 semanas** antes de valorar un cambio.
- **ATC** no aportan ventajas frente a los ISRS.
- Si predomina el **insomnio** puede administrarse **trazodona**.
- **Bloqueantes adrenérgicos:** propranolol, clonidina pueden ser útiles en los síntomas debidos a la hiperactividad del SNA.
- Anticonvulsivantes: CBZ, VALP, TOP, LAM.
- Estudio con prazosina (antagonista alfa-1 adrenérgico): reducción de pesadillas



## Trastorno obsesivo compulsivo

Fármacos antidepresivos (mejoran ideas) y Psicoterapia C-C (mejoran rituales y compulsiones).

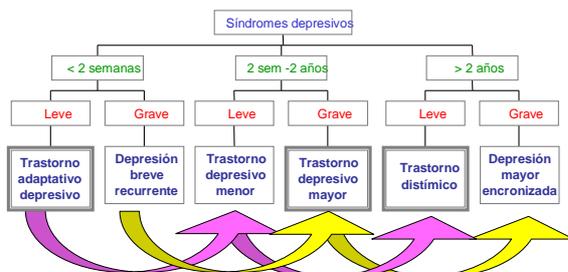
- Elección tto F: **AD con acción serotoninérgica**.
- Clomipramina e ISRS: eficacia similar.
- No existen diferencias de eficacia entre distintos ISRS.
- Todos los ISRS están autorizados en TOC.
- Dosis: superiores a las empleadas en depresión.
- La respuesta al tto puede tardar hasta **10-12 semanas**.
- Mantener el tto a **largo plazo**
- Respuesta global cercana al 75%.
  - evolución fluctuante, recaídas episódicas y remisiones incompletas, crónificación: 10%
- Suspender de forma **gradual**
- Psicoterapia (TCC) + tto F: mejores resultados, menos recaídas.

### T.O.C. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

- **ISRS:**
- fluoxetina (20-80), fluvoxamina (100-250), sertralina (100-250), paroxetina (20-80).
- **ADT:**
- Clomipramina (75-300).
- **Potenciadores:**
- Litio
- Antipsicóticos: bloqueo DA: Haloperidol, pimocide, olanzapina...
- Ac. Valproico.
- **Psicocirugía para casos refractarios a los tratamientos y con intensa angustia:**
  - **Técnicas:** cingulotomía, capsulotomía bilateral anterior, tractotomía subcaudada.

## TRASTORNO ADAPTATIVO

### Evolución de los síndromes depresivos



### Trastorno adaptativo ansioso

- Evaluación y refuerzo de recursos adaptativos personales.
- Psicoeducación (desmedicalización).
- Clarificación de desencadenantes y contexto.
- Confrontación con posibles búsquedas de solución o asunción de consecuencias.
- Fármacos como herramientas de apoyo en el proceso.
  - BZD o hipnóticos puntuales.
  - ISRSs o ADT si sufrimiento excesivo o limitación funcional.



## Insomnio

## Insomnio

- Dificultad para dormir: 10-40% población adulta
- Necesidades de sueño son variables y tienden a disminuir progresivamente desde los recién nacidos hasta los ancianos (20-4 h).
- Consecuencias:
  - ✗ Somnolencia diurna
  - ✗ Disminución del rendimiento laboral
  - ✗ Cambios de carácter
  - ✗ Deterioro de las relaciones interpersonales
  - ✗ Mayor riesgo de accidentes

## Insomnio

- Efectuar un diagnóstico etiológico: tipo, causa. Descartar causas médicas, psiquiátricas, farmacológicas o ambientales.
- Si procede, tratar la causa
- Educar al paciente:
  - ✗ Dar los consejos generales para una adecuada higiene del sueño
  - ✗ Psicoeducación. Técnicas de relajación, resolución de problemas.
  - ✗ Es importante informarle de la variabilidad de las necesidades de sueño. Ej: con una noche que duerma bien cada 2 ó 3 suele ser suficiente para llevar una vida normal.

### Medidas de higiene del sueño

- Evitar dormir durante el día: las siestas favorecen la aparición de insomnio.
- Limitar el consumo de bebidas excitantes (café, té, cola), por la tarde, sobre todo antes de irse a la cama
- No recurrir a las bebidas alcohólicas para ayudarse a dormir
- Intentar mantener un horario regular del sueño
- Acostarse sólo cuando se tenga sueño y levantarse siempre a la misma hora, aunque no se haya dormido bien
- Limitar la estancia en el dormitorio solamente para dormir o mantener relaciones sexuales
- Si no consigue dormir, levantarse y realizar alguna actividad hasta que se vuelva a sentir sueño.
- No acostarse con hambre ni después de una comida pesada
- A algunas personas les ayuda tomarse un vaso de leche o una infusión y/o una ducha o baño caliente antes de irse a acostar.
- Mantener la habitación ventilada y una temperatura agradable. Utilizar una cama cómoda.
- Realizar ejercicio regularmente pero no próximo a la hora de irse a dormir.
- En la cama evitar pensar en dormirse, ni en la actividad diaria, ni en los problemas. Pensar en cosas agradables.
- Sobre todo: no mirar continuamente el reloj y no obsesionarse con el número de horas que se debe dormir.

## Insomnio

- Reservar el tratamiento farmacológico para los casos de afectación importante en la actividad diurna y la calidad de vida.
- No usar hipnóticos si al menos duermen 6 horas con sueño reparador.
- Indicar al paciente que la duración del tratamiento es limitada (no más de 4 semanas). Preferibles pautas intermitentes.
- Individualizar.
- Considerar en la selección del fármaco:
  - ✗ duración del insomnio,
  - ✗ momento de aparición,
  - ✗ características del paciente

## Tipos de insomnio

| Según la duración   |   |
|---|---|
| Transitorio (2-3 días)  | Se desencadena por situaciones concretas (examen, viaje, ingreso hospitalario...) y suele ser autolimitado, con tendencia a desaparecer cuando remite la situación de estrés. |
| De corta duración (menos de 3 semanas)  | Suelen identificarse factores estresantes de mayor duración o gravedad que en el transitorio (problemas familiares o laborales, pérdida de un ser querido...)                 |
| Crónico (más de 3 semanas)  | La etiología suele ser multifactorial y los factores desencadenantes pueden no estar claros. Se mantiene durante meses o años y representa un problema mucho mayor.           |
| Según el momento de aparición   |   |
| De conciliación   | Dificultad para quedarse dormido (Tarda más de 30 minutos). Es el más frecuente.  |
| De mantenimiento  | Afectación durante toda la noche (despertarse frecuentemente y tener dificultad para volver a dormirse)   |
| Despertar precoz  | Es más frecuente en ancianos y en los casos de depresión.   |
| Sueño no reparador  |   |
| El paciente se levanta con la sensación de no haber dormido lo suficiente. Insatisfacción general con la calidad del sueño. |   |

## Insomnio

### Tratamiento farmacológico:

- Benzodiazepinas
- Hipnóticos no benzodiazepínicos
- AD sedantes
- Agomelatina

## Insomnio

### Tratamiento farmacológico:

- Benzodiazepinas
- El sueño inducido por las bzd es diferente al natural y la mayor parte del incremento en su duración se debe a **sueño ligero**, mientras que las fases lenta y REM pueden verse considerablemente reducidas.
- Causan una sensación **aparente de sueño reparador**
- En general, disminuyen la latencia del sueño y el número de despertares, por lo que aumentan el **tiempo total del sueño**.

## Insomnio

### Tratamiento farmacológico:

- Emplear la **mínima dosis eficaz**
- Emplear durante el **mínimo periodo de tiempo posible** (En general 2 semanas; no más de 4 semanas)
- Suspender **gradualmente**
- En general, escoger bzd **vida media corta e inicio de acción rápido**.
- Si insomnio asociado a ansiedad: **bzd vida media larga**, por efecto ansiolítico diurno.

| Tipo de insomnio           | Recomendación  |
|----------------------------|--|
| Insomnio transitorio       | 1-2 noches solamente. Bzd acción corta e inicio rápido y pocos efectos residuales.   |
| Insomnio de corta duración | Se recomiendan medidas de higiene del sueño y técnicas de relajación. Los hipnóticos están ocasionalmente indicados, pero en este caso:<br>–Informar desde el principio al paciente de que la duración debe ser limitada (max 4 sem).<br>–Intermitente, 1 noche cada 2 ó 3.<br>–Preferible hipnóticos de acción corta e inicio rápido (en pacientes muy ansiosos y que puedan tolerar cierta sedación diurna, puede seleccionarse una bzd de acción larga) |
| Insomnio crónico           | Es fundamental tratar la causa primaria.<br>Responden mejor a los <b>AD sedantes</b> (Ej: trazodona)<br>En casos seleccionados un hipnótico puede ayudar, pero se recomienda:<br>–Tto intermitente (3-4 noches/semana) o el día que se necesite.<br>–Preferibles bzd de acción corta.<br>–Si respuesta subóptima es preferible cambiar de hipnótico a aumentar la dosis.   |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| De conciliación            | Inicio rápido<br>Acción corta<br>Triazolam (Halción), midazolam (Dormicum), Lormetazepam. |
| Despertar precoz           | Lormetazepam, loprazolam (Somnovit)   |
| Despertar frecuente        | Lormetazepam  |
| Ansiedad diurna            | Vida media intermedia o larga<br>Clorazepato, diacepam, loracepam.                        |
| Asociado a depresión       | AD sedante  |
| Ancianos                   | Acción corta<br>Metabolismo no oxidativo  |
| Insuficiencia hepática     | Lorazepam, lormetazepam   |
| Insuficiencia respiratoria | Bzp de acción corta y metab. no oxidativo<br>Flurazepam (Dormodor)                        |
| Insomnio crónico           | AD sedante  |

## Alternativas a bzp

### Insomnio

#### **Zolpidem, zopiclona, zaleplon (agonistas bzp selectivos)**

- Disminuyen la latencia del sueño, aumentan el tiempo total de sueño, pero no afectan al sueño en fase REM.
- **Hipnóticos** de vida media corta, elevada potencia y rápido inicio de acción:
  - Zaleplon (Sonata); v.m: 1h.
  - Zolpidem (Stilnox, dalparam); v.m: 2h.
  - Zopiclona (Limovan, Datolan); v.m: 4-6h.
- Indicados en el tto a **corto plazo** del insomnio
- Alternativa en pacientes que **tardan en quedarse dormidos**
- Bajo riesgo de **efectos residuales**
- Útiles en pacientes que presentan **imp respiratorias**.

**bmj.com** Fewer hypnotics no better for insomnia than short acting benzodiazepines  
 Liz Gibson  
 BMJ 2004;329:1030-1031  
 doi:10.1136/bmj.329.7448.1030



## Insomnio. AD sedantes.

- Trazodona (Deprax) 50-100mgrs.
- Imipramina (Tofranil) 25 mgrs...
- Mirtazapina (Rexer, Vastat): más sedación con 15 mgrs que con 30 mgrs.
- Mianserina (Lantanón): 10-30 mgrs.

## Alternativas a bzp

### Insomnio

#### **Clometiazol (Distraneurine)**

- Hipnótico de **vida media corta** (1-4 h)
- Alto potencial de **dependencia**
- Emplear **durante periodos cortos**. Clásicamente utilizado en **alcoholismo**.

## Melatonina

- **Neurohormona** segregada por la glándula pineal cuya secreción se activa por la noche y se suprime con la luz diurna.
- Vida media **muy corta** (30-50 min). Mínimo efecto residual
- No está claro si el uso a **largo plazo** suprime la producción endógena.
- Resultados **contradictorios** en los distintos estudios.
- Adm. por la **tarde**: pacientes que tardan en dormirse
- Adm. por la **mañana temprano**: pacientes que se despiertan muy pronto.
- Reciente comercialización de **AGOMELATINA** (25-50 mg/noche). Monitorizar función hepática

## Valeriana

- Inhibición de la **breakdown** del GABA o de sus metabolitos activos.
- Disminuye la latencia del sueño y aumenta el sueño de fase lenta.
- Comparada con las bzd, tiene **menos EA**



## TRASTORNOS SOMATOMORFOS

- Trastorno de somatización.
- Trastorno de conversión.
- Hipocondría.
- Trastorno dismórfico corporal.
- Trastorno por dolor



## Trastorno de somatización

- Tratamiento sintomático de la ansiedad o depresión asociadas. No hay fármaco específico.
- Resistencia y sensibilidad a efectos secundarios.
- ISRSs o buspirona.
- Riesgo de dependencia a BZD.
- Utilizar Ad con menos efectos secundarios.
- Iniciar a dosis bajas e incrementos lentos.



### Trastorno de conversión

- No existe tratamiento farmacológico específico.
- Tratamiento sintomático de ansiedad o depresión asociadas.
- Tratamiento puntual de la ansiedad. Riesgo de dependencia a BZD.



### Hipocondría

- Fobia a enfermar: espectro ansioso-obsesivo.
  - Tratamientos similares a los usados en Trastorno de angustia o en TOC.
- Convicción de estar enfermo: espectro melancólico-psicótico.
  - Tratamientos de la DM o antipsicóticos (Sulpiride por su prospecto "benigno")



### TRASTORNO DISMÓRFICO CORPORAL

- Perfil obsesivo: tratamiento similar al TOC.
- Perfil delirante: antipsicóticos (pimocide, clasicamente; sulpiride, por su prospecto "benigno")



### Trastorno por dolor

- Tratamiento sintomático de la depresión y ansiedad asociada. Riesgo de dependencia de BZD.
- Efecto analgésico de los AD: neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor facial atípico, dolor crónico no maligno.
- Imipramina a dosis bajas.
- Duloxetina.
- Pregabalina.



### Fibromialgia

- Diagnóstico de moda con tratamiento de moda:
  - Duloxetina 60-120 mgrs.
  - Pregabalina 75-350 mgrs.
  - Imipramina 25-75 mgrs.

**Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
DEL TRASTORNO BIPOLAR**

Dra. María Jesús Muñiz de la Torre

*Médico psiquiatra  
Centro de Salud Mental de Usera (Madrid)*

# Índice

- Introducción
- Tratamiento de la Hipomanía, Manía y Estados Mixtos
- Tratamiento de la Depresión Bipolar
- Tratamiento de mantenimiento en el Trastorno Bipolar
  - Polaridad Predominante
  - Tipo de Estabilizadores
- Guías de tratamiento
- Embarazo y lactancia en el Trastorno Bipolar
- Conclusiones

## Introducción

Los objetivos del tratamiento de un episodio agudo maniaco, mixto ó depresivo son el alivio de los síntomas y permitir volver a los niveles de funcionamiento psicosocial habituales.



*"Lo que constituye la unidad de una enfermedad es su evolución"*

*"La característica de la locura maniaco depresiva es la alternancia"*

*"La característica clave de la enfermedad Maniaco Depresiva es la recidiva"*

## **Tratamiento de la Hipomanía, Manía y Estados Mixtos**

Las medicaciones utilizadas en una situación aguda son:

- Litio
- Anticonvulsivantes (Valproato, Carbamazepina)
- Antipsicóticos convencionales (Haloperidol, Clorpromazina)
- Antipsicóticos Atípicos (Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol, Clozapina).
- Benzodiazepinas (Lorazepam, Clonazepam)
- Otros

## **Litio**

- Dosis: Inicial-400. Dependiendo condiciones (Ambulatorio, Hospital, Edad) la dosis inicial varía. Ajustar según litemia. Generalmente son necesarios entre 800 y 1600 mg/día (puede ser hasta 2400)
- Niveles plasmáticos recomendados episodio agudo 0.8-1.2 mEq/L.
- Si no se aprecia respuesta clínica con niveles (0.8-1.2) se puede incrementar las litemias hasta 1.5 mEq/litro siempre que no se produzcan efectos secundarios importantes.
- Mantenimiento niveles plasmáticos 0.6-1 mEq/L. La respuesta profiláctica no se produce hasta los 12-18 meses.  
En pacientes ancianos podría ser suficiente entre 0,3-0,5 para mejor tolerancia.
- Una litemia mayor de 1.5 mEq/L, provoca efectos tóxicos, que pueden llegar a ser graves, a partir de 2 mEq/l.

### **La intoxicación por litio** se manifiesta,

- en el inicio por: disartria, una intensificación del temblor de manos, náuseas, vómitos, diarrea, ataxia e incoordinación motora, espasmos musculares, apatía y somnolencia, disminución ostensible de la concentración, debilidad muscular, vértigo, temblor maxilar, visión borrosa y acúfenos; y
- como una clara intoxicación: los trastornos de conciencia (estupor, delirium, coma), las convulsiones, las crisis de hiperexcitación de las extremidades, el nistagmo, los movimientos coreoatetósicos y las arritmias cardíacas.

### **Las causas de la intoxicación por Litio** suelen ser, además de la sobredosis:

- la alteración de la función renal (la vía de excreción),
- la diaforesis intensa,
- la deshidratación (especialmente si hay depleción de sodio),
- la dieta hiposódica,
- la terapia de adelgazamiento,
- la terapia diurética,
- las recaídas maníacas o depresivas que impliquen una baja ingesta de comida o de líquidos;

- las enfermedades físicas que cursen con fiebre alta, vómitos, diarrea,
- las intervenciones quirúrgicas,
- el parto de un hijo
- el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- el uso de agentes antihipertensivos (IECA)

**El tratamiento de la intoxicación por Litio** se basa en reducir la litemia facilitando la función renal. Si litemias entre 2.5-4 mEq/l recurrir a hemodiálisis.

**Interacciones farmacológicas relevantes** (diuréticos, AINES, IECA, fármacos cardiovasculares, dietas hiponatrémicas, xantinas, otros)

**Debe explicarse los posibles efectos secundarios a corto y largo plazo:** diabetes insípida nefrogénica, hipotiroidismo, alteraciones de la conducción cardíaca.

### **Indicaciones**

- Manía Eufórica.
- Respuesta previa al litio.
- Evolución manía-depresión-eutimia.
- Sin alteración neurológica.
- Sin síntomas psicóticos.
- Sin abuso de sustancias.
- Pocos episodios de la enfermedad.
- Historia familiar.
- Polaridad predominante maníaca.

## **Valproato**

El mecanismo de acción es complejo e incluye mecanismos intracelulares y segundos mensajeros, tal como el litio, pero de una forma sencilla, su acción se traduce en una inhibición de la liberación de la dopamina presináptica que explicaría su efecto antimaniaco y posiblemente su acción profiláctica sobre la manía.

- Los posibles efectos antidepresivos y preventivos de fases depresivas no están claramente demostradas clínicamente y son algo más especulativas.
- Acido Valproico fue sintetizado en 1882 como Acido graso de cadena corta en forma líquida.
- En 1962, descubrimiento de sus propiedades antiepilépticas de forma casual (disolvente).
- Síntesis de diversas formulaciones de Acido Valproico enfocados al tratamiento de la Epilepsia ó de los trastornos del humor.
- Inicio- 200 mg/12h. Aumento progresivo de dosis. Rango terapéutico niveles entre 50-100mg/l. Dosis de mantenimiento según respuesta clínica y tolerabilidad.
- Formulaciones y formas galénicas de Acido valproico. Depakine: Valproato Sódico. Depakine Crono: Valproato Sódico+Acido Valproico 70/30. Depakote: Valproato Sódico+Acido Valproico 50/50. Depamide: Valpromida.

Debe educarse para la detección precoz.

- Las discrasias (especialmente trombopenia).
- Las alteraciones hepatotóxicas.
- La pancreatitis.
  
- Efectos secundarios, como la caída del cabello, ganancia de peso y sedación. En las mujeres puede provocar trastornos menstruales, ovarios poliquísticos y en embarazadas defectos en el tubo neural del feto en desarrollo. También hiperandrogenismo, obesidad, y resistencia a la insulina.
- Otros efectos secundarios somnolencia, cansancio, inquietud durante el sueño, hiperactividad, ataxia y temblor. Intolerancia gastrointestinal: náuseas, vómitos, pesadez. Edema, trombocitopenia e inhibición de la agregación plaquetaria. Disminución de la función hepática con riesgo de fallo hepático fatal. Raramente pancreatitis.

## **Indicaciones**

- Ciclar rápidamente
- Estado Mixto
- Múltiples episodios de humor previos
- Subtipo irritable disfórico
- Manía secundaria
- Abuso concomitante de sustancias

## ***Carbamazepina***

- La carbamazepina es estructuralmente muy parecida a la imipramina. Se metaboliza por el hígado (sufriendo el fenómeno de autoinducción enzimática), dando lugar a un metabolito activo, y se elimina por vía renal.
- Valorar previamente antecedentes personales hematológicos, hepáticos o cardíacos.
- Los niveles plasmáticos entre 8-12 parecen ser óptimos para el tratamiento de la manía. Aunque el rango terapéutico está entre 6-12mcg/ml.
- Los niveles estables no se alcanzan hasta pasados 5 días y no guardan una relación regular con la dosis administrada.
- Las acciones bioquímicas de la carbamazepina se parecen a las del ácido valproico especialmente en cuanto al incremento de la actividad serotoninérgica, gabaérgica e influencia sobre el fenómeno kindling.

### **Indicaciones**

- Estado Mixto
- Mayor gravedad de la manía aguda
- Sin historia familiar de trastorno del humor
- Edad temprana de debut
- Evolución dominada por los episodios maniacos.

## ***Oxcarbazepina***

- Aunque ha sido estudiada en Europa desde los años 80, su dosis óptima y niveles terapéuticos no ha sido establecida.
- La dosis recomendada para la epilepsia es 600-1200 mg/día y la experiencia sugiere que esa misma dosis es probablemente apropiada para la manía. Existen datos también entre 900-2400.
- Mejor perfil de efectos secundarios e interacciones que Carbamazepina.
- Controlar función hepática, renal y niveles de sodio.

## ***Antipsicóticos Típicos***

- **Haloperidol** permanece todavía muy utilizado en la manía aguda.
- **Clorpromazina** y otros agentes antipsicóticos de baja potencia son ahora utilizados muy raramente.

## ***Antipsicóticos Atípicos***

- **Olanzapina.** Usualmente para el tratamiento de la manía hasta más de 20 mgs en algunas ocasiones.
- **Quetiapina.** Es dosificada en función de la talla, peso y respuesta clínica pero no niveles plasmáticos; el comienzo normal de dosis es 100 mg/día, con una dosis aproximada entre 400-800 mg/día. Dosis promedio 600 mg/día.
- **Clozapina.** Dosificada hasta un máximo de 900 mg/día.
- **Risperidona.** Usualmente no excediendo de 6 a 10 mgs/día.
- **Aripiprazol.** Dosis de 30 mgs son generalmente recomendadas, con la disminución a 15 mg si la tolerancia es un problema.
- **Ziprasidona.** Se comienza con 40 mgs dos veces día con comida, aumentando 60-80 mgs 2 v. día en el segundo día. Entonces ajustar entre 40-80 dos veces día.

Tiene la indicación para el tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar.

## ***Benzodiazepinas***

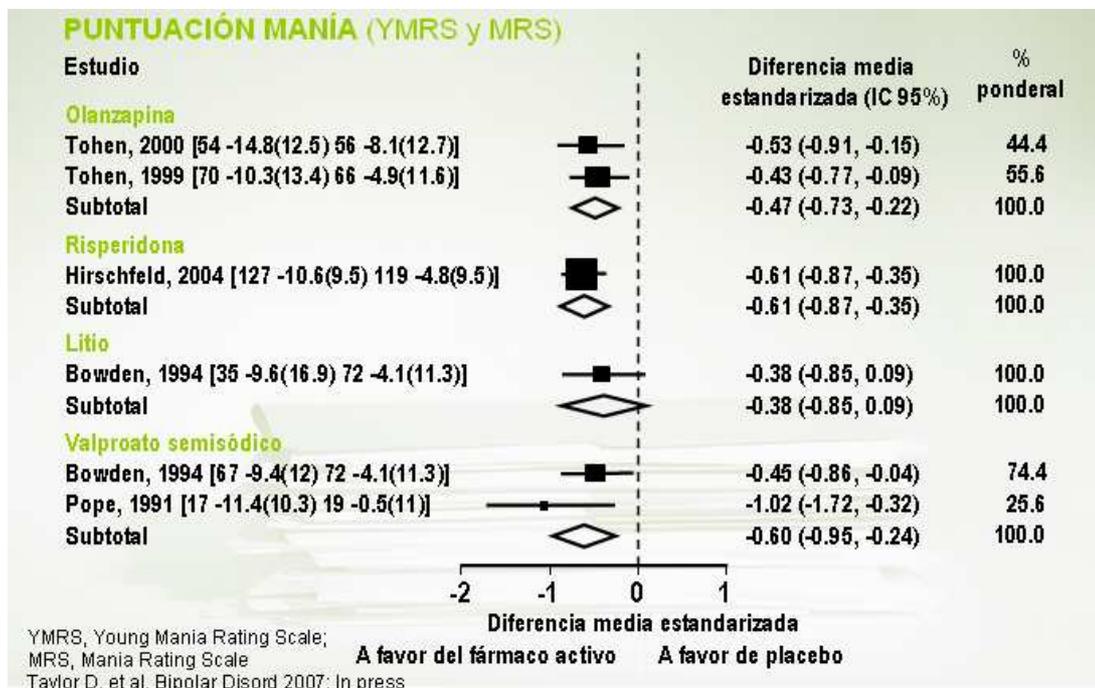
**Las benzodiazepinas** (lorazepam, clonazepam) se usan normalmente para el tratamiento de síntomas como agitación, ansiedad o insomnio acompañando a otros tratamientos.

Algunos medicamentos con menos efectos sedantes (ziprasidona, aripiprazol) pueden tolerarse mejor los primeros días de terapia con benzodiazepinas.

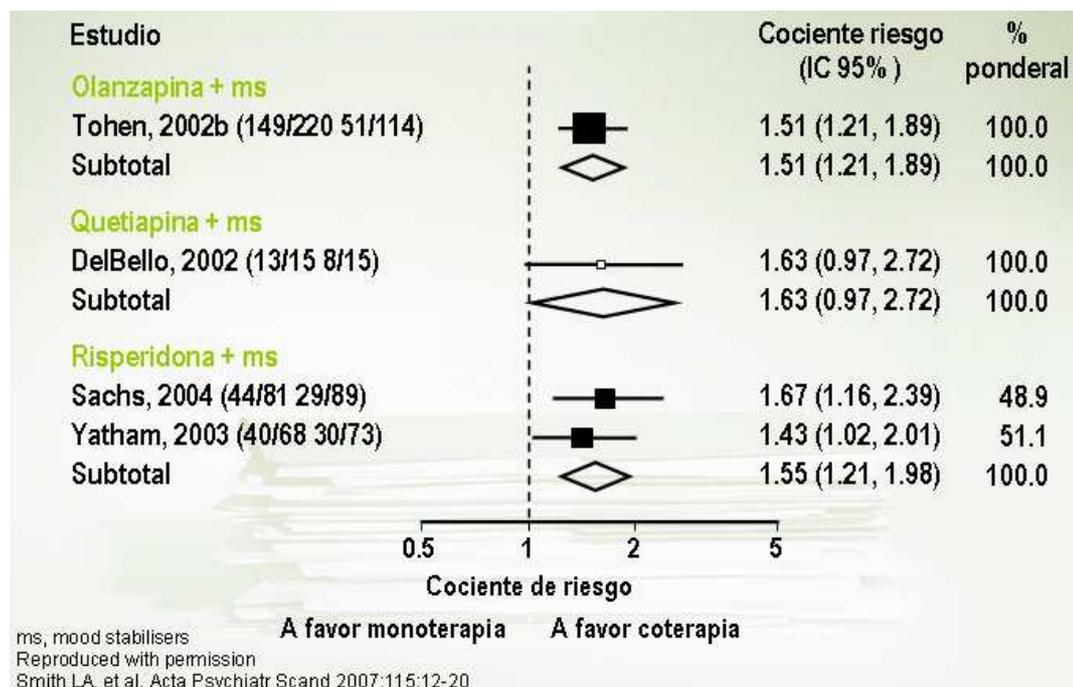
## ***Otros***

- Topiramato
- Gabapentina
- Antagonistas del calcio
- Tamoxifeno
- Ácidos omega 3
- Agentes colinérgicos

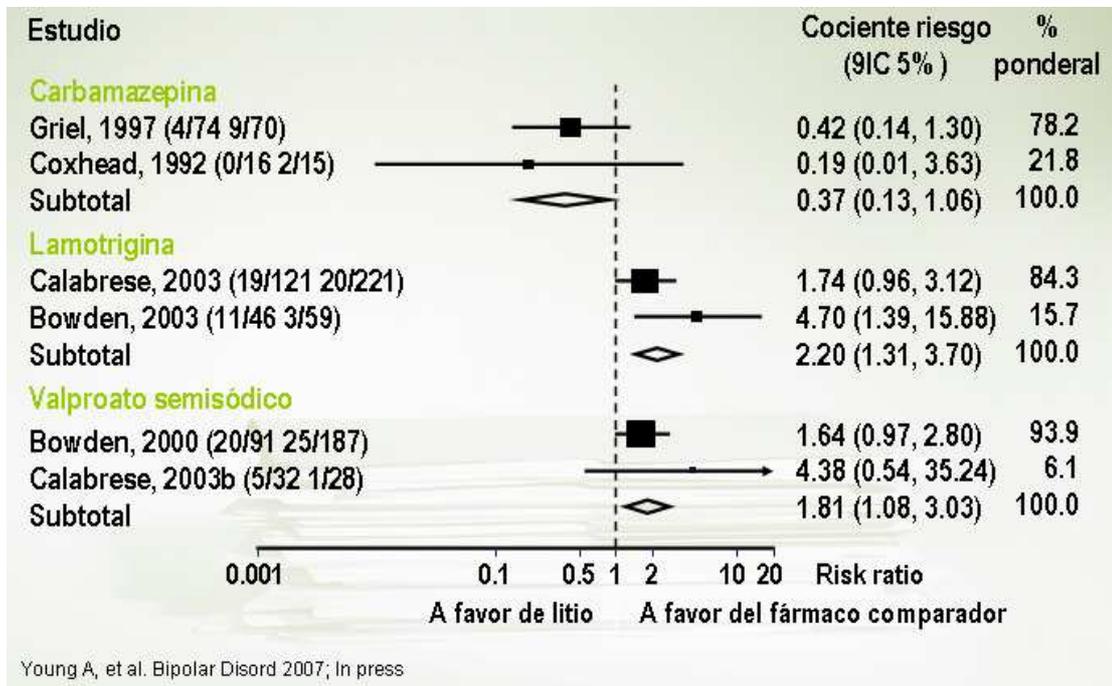
## Monoterapia. Diferencias medias sobre la escala de puntuación de la Manía compuesta



## Coterapia vs. Monoterapia en Manía. Tasas de respuesta.



### Abandono debido a los efectos adversos vs. Litio



## **Tratamiento Farmacológico de Manía/Hipomanía**

### **Si no tiene un estabilizador del ánimo:**

- Valorar posibles factores precipitantes (abuso de sustancias, prescripción de drogas y acontecimientos de vida).
- Discontinuar antidepresivos.
- Estabilizar el sueño utilizando a corto plazo benzodiazepinas u otros hipnóticos.

- 1) Si la manía es eufórica sin historia de ciclos rápidos, considerar LITIO primero.
- 2) Si es mixta y/o con historia de ciclos rápidos considerar VALPROATO primero.
- 3) En la presencia de síntomas psicóticos añadir un antipsicótico atípico al estabilizador del ánimo.

Si todavía no hay respuesta (otros 4-5 días):  
Considerar triple terapia (Litio más anticonvulsivante más antipsicótico atípico).

### **Si tiene estabilizador del ánimo:**

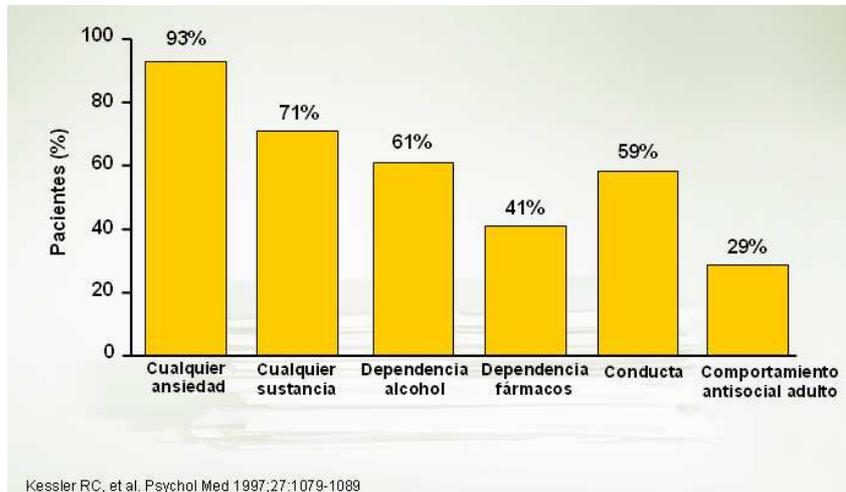
- Aumentar el contacto clínico
- Valorar posibles precipitantes (uso de sustancias, prescripción de drogas y acontecimientos de vida)
- Aumentar la dosis de estabilizador.
- Discontinuar antidepresivos.
- Estabilizar el sueño con el uso a corto plazo de benzodiazepinas u otros hipnóticos.

Si no respuesta a la 2ª semana considerar:

- 1) Añadir un antipsicótico atípico al estabilizador de ánimo.
- 2) Añadir un segundo estabilizador del estado de ánimo (Litio ó Valproato).

Si todavía no hay respuesta otros 4-5 días:  
Considerar triple terapia (Litio más anticonvulsivante más antipsicótico atípico).

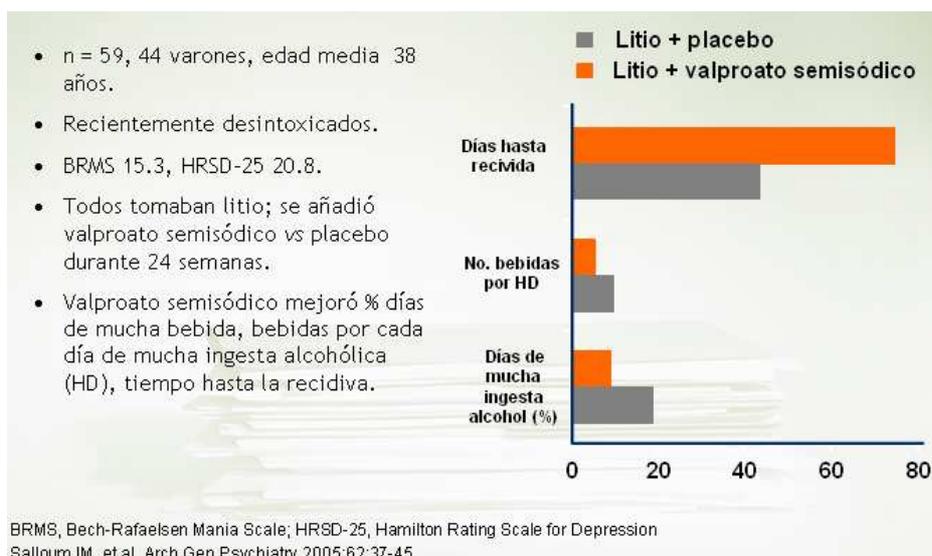
## Comorbilidad Psiquiátrica



## Tratamiento de la Comorbilidad

- En trastornos de ansiedad considerar Gabapentina.
- En trastornos del control de impulsos y bulimia Topiramato
- Tener en cuenta eficacia de valproato en trastorno por abuso o dependencia de sustancias.

## Adición de Valproato semisódico en Trastorno Bipolar I con abuso de alcohol



## **Tratamiento de la Depresión Bipolar**

Los tratamientos más utilizados en una situación Aguda son:

- Litio
- Anticonvulsivantes (lamotrigina, valproato, carbamazepina)
- Antipsicóticos Atípicos
- Antidepresivos
- Otros

## ***Litio y Anticonvulsivantes***

Los estabilizadores del estado de ánimo, litio y lamotrigina principalmente y con menor evidencia, valproato y carbamazepina, han demostrado eficacia en el tratamiento de la Depresión Bipolar, sin influir negativamente en el curso de la enfermedad.

- El **Carbonato de Litio** es eficaz en la depresión bipolar y en la prevención de la recurrencia depresiva, aunque más eficaz en la manía y en la prevención de la recurrencia maniaca.

Existen abundantes datos que dosis más elevadas de Litio son más eficaces para tratar y prevenir síntomas depresivos

Como ventaja el carbonato de litio ha demostrado capacidad **antisuicida**.

- **Valproato**. En la Depresión Bipolar se necesitan más estudios para valorar su capacidad antidepressiva.

En la prevención de recaídas depresivas algunos estudios hacen sugerir eficacia en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.

- **Carbamazepina** tiene pocos estudios de eficacia en Depresión Bipolar y en la prevención de recaídas depresivas.
- **Lamotrigina** eficaz en la Depresión Bipolar Aguda a dosis entre 50 y 200 mgs a partir de la 3ª semana comparada con placebo. La respuesta antidepressiva fue mayor con la dosis superior. Se demuestra en varios ensayos su eficacia en la prevención de recaídas depresivas.

## ***Antipsicóticos Atípicos***

En monoterapia ó como terapia añadida a los estabilizadores del estado de ánimo los **Antipsicóticos Atípicos** (Olanzapina, Quetiapina) están demostrando efecto antimaniaco, profiláctico e incluso efecto antidepresivo.

- Tanto **Olanzapina** como olanzapina más fluoxetina demostraron una eficacia antidepresiva en la Depresión Bipolar superior a placebo.

La Olanzapina ha demostrado eficacia en la prevención de recaídas aunque la respuesta a las recaídas depresivas es más débil que en las maniacas.

- **Quetiapina** demostró una importante respuesta antidepresiva en la Depresión Bipolar a dosis de 300 y 600 mgs significativamente superior al placebo.

Los paciente tratados en el episodio maniaco con quetiapina en monoterapia o combinada con estabilizadores (litio ó valproato) sufrían menos depresión.

Tiene la indicación en el tratamiento del episodio depresivo Mayor en el Trastorno Bipolar

## ***Antidepresivos***

- Los **Antidepresivos** Tricíclicos tienen más posibilidad de viraje maniaco. Se aconseja los ISRS como antidepresivos de elección (existe alguna referencia a Bupropión).
- Hay trabajos que se inclinan hacia un empeoramiento del curso en el trastorno bipolar con antidepresivos sin embargo un trabajo (Altshuler 2003) observó que la retirada de antidepresivos se relacionaba con mayor número de recaídas.
- No existen estudios científicos que permitan una norma en el uso de antidepresivo.
- En pacientes que han mostrado recaída al retirar antidepresivos se deben mantener.
- En aquellos pacientes tendentes a la inestabilidad ó cicladores retirar lo antes posible.
- En los demás casos observar tolerancia.
- Por tanto indicación individualizada.
- Se habla de mantener 2-3 meses.

- El tratamiento de antidepresivos en monoterapia aumenta el riesgo de inducir manía en ausencia de eutimizantes. Por tanto si se pautan antidepresivos siempre deben de ir acompañados de un estabilizador.
- La personalidad hipertímica parece aumentar el riesgo de manía inducida por antidepresivos (Henry y cols 2001)
- El abuso de sustancias presente ó pasado puede ser un parámetro de predicción del cambio de fase a manía inducido por antidepresivos (Goldberg Whiteside, 2002; Manwani y cols 2003).

## **Otros**

- **Pramipexole** (agonista dopaminérgico) ha demostrado eficacia antidepresiva bajo tratamiento con estabilizadores en pacientes bipolares II y en depresivos bipolares resistentes.
- **Terapia electroconvulsivante (TEC).**
- Estimulación Magnética Transcraneal.
- Estimulación del Nervio Vago.
- Dieta Cetógena.
- Ácidos Grasos Omega 3.
- Mioinositol.

## Tratamiento de la Depresión Bipolar

### Si tiene litio ó valproato:

- Valorar posibles factores precipitantes.
- **Evaluar función tiroidea.**
- Si está con litio aumentar dosis.
- **Añadir lamotrigina.**

- Si no responde a la 4ª semana añadir **quetiapina** y considerar **aumento tiroideo.**

- Si no responde a la 6ª semana considerar **olanzapina** más fluoxetina como una alternativa a quetiapina.

- Si no responde a la 8ª semana discontinuar olanzapina más fluoxetina y añadir **bupropión** (si existe un retardo psicomotor ó enlentecimiento) ó **ISRS** (si existe comórbida ansiedad, pánico ó trastorno obsesivo compulsivo) aumentando el estabilizador predominio antimaníaco.

- Si no responde a la semana 10 considerar **TEC ó una alternativa antidepressiva** tal como un IMAO (preferible), un tricíclico, **pramipexole**, ó un estimulante y/o privación de sueño.

### Si no tiene estabilizador de ánimo:

1. Evaluar función tiroidea.
2. Comenzar con **lamotrigina combinado con litio o valproato.**
  - Para depresión severa considerar **TEC** o un **antidepressivo** mas un estabilizador de predominio antimaníaco.
  - Para depresión psicótica añadir un atípico.
  - Para depresión estacional utilizar terapia lumínica.

- Si no responde a la 4ª semana añadir **quetiapina.**

- Si no responde a la 6ª semana considerar **olanzapina** más fluoxetina como una alternativa a quetiapina.

- Si no responde a la semana 8ª discontinuar olanzapina más fluoxetina y añadir **bupropión** (si existe un retardo psicomotor ó enlentecimiento) ó **ISRS** (si existe comórbida ansiedad, pánico ó trastorno obsesivo compulsivo) aumentando el estabilizador predominio antimaníaco.

- Si no responde a la semana 10 considerar **TEC ó una alternativa antidepressiva** tal como un IMAO (preferible), un tricíclico, **pramipexole**, ó un estimulante y/o privación de sueño.

## Tratamiento de mantenimiento en el Trastorno Bipolar

- **Estabilizador ideal** es el que tiene una acción eficaz en el episodio agudo y también preventiva tanto en la fase depresiva como maníaca sin influir negativamente en el curso de la enfermedad.

- No existe el estabilizador ideal.

- **El carbonato de litio** previene la manía y es eficaz en la manía aguda. Sin embargo, es menos eficaz en la prevención depresiva y en la depresión bipolar aguda.

Tiene la indicación para profilaxis y tratamiento del trastorno bipolar.

- **Lamotrigina** actúa en la prevención de la recurrencia depresiva pero no en la maníaca. Actúa en la depresión bipolar aguda pero no en la manía aguda.

Tiene la indicación para la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

- **Valproato** actúa en la manía aguda y en la prevención de la manía (pero con menos evidencia). Es mucho menos eficaz en la depresión bipolar aguda y en la prevención depresiva.

Tiene la indicación en la presentación Depakine Crono para el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

- **Carbamazepina** tiene la indicación para la manía y el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar.

- **Olanzapina** previene la fase maníaca y es eficaz en la manía aguda. Es menor la acción preventiva sobre la depresión y también es menor sobre la depresión bipolar aguda.

Tiene la indicación para el tratamiento del episodio maníaco moderado o severo y también en la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina.

- **Aripiprazol** tiene la indicación de tratamiento de la manía aguda y prevención de recaídas maníacas.

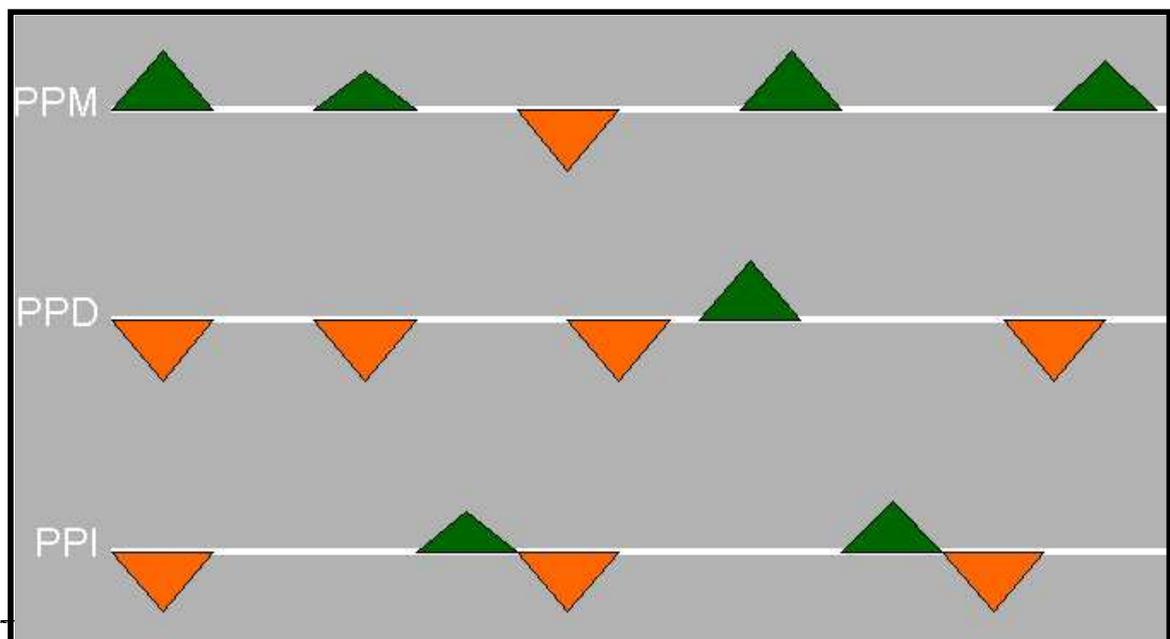
- **Quetiapina**. Hay nuevos datos de tratamiento de mantenimiento que apoyan su eficacia en la prevención tanto de manía como depresión a largo plazo.

Tiene la indicación para el tratamiento del episodio maníaco moderado o grave.

Tiene la indicación para el tratamiento del episodio depresivo mayor Bipolar.

## Tratamiento de mantenimiento en el Trastorno Bipolar Polaridad Predominante

- **Definición** aquellos pacientes que tienen al menos el doble de episodios de un tipo que de otro, teniendo en cuenta las hipomanías y sin contar los episodios mixtos.
- Puede ser **polaridad predominante maniaca (PPM)**, **polaridad predominante depresiva (PPD)** y **polaridad predominante indeterminada (PPI)**.



- Introducido por primera vez por Angst (1978), no con el término de polaridad predominante, pero destacó que existían enfermos bipolares que tenían mas tendencia a tener un tipo de episodios que de otros.
- Operativizado y validado por primera vez por Colom y cols (2006).
- Validado en un ensayo clínico por Vieta y cols (2009)
- Apoyado por la ISBD para inclusión en DSM-V (Ghaemi 2008), como especificador de curso.

## ***Tipo de Estabilizadores***

- **Tipo A.** Que estabiliza desde arriba (predominio antimaniaco). Carbonato de Litio, Olanzapina. Valproato, Carbamazepina.
- **Tipo B.** Que estabiliza desde abajo (predominio antidepresivo). Lamotrigina.
- **Tipo C.** Que estabiliza desde el centro ó desde la eutimia. La Psicoeducación.

## ***Tipo de Estabilizadores y Polaridad Predominante***

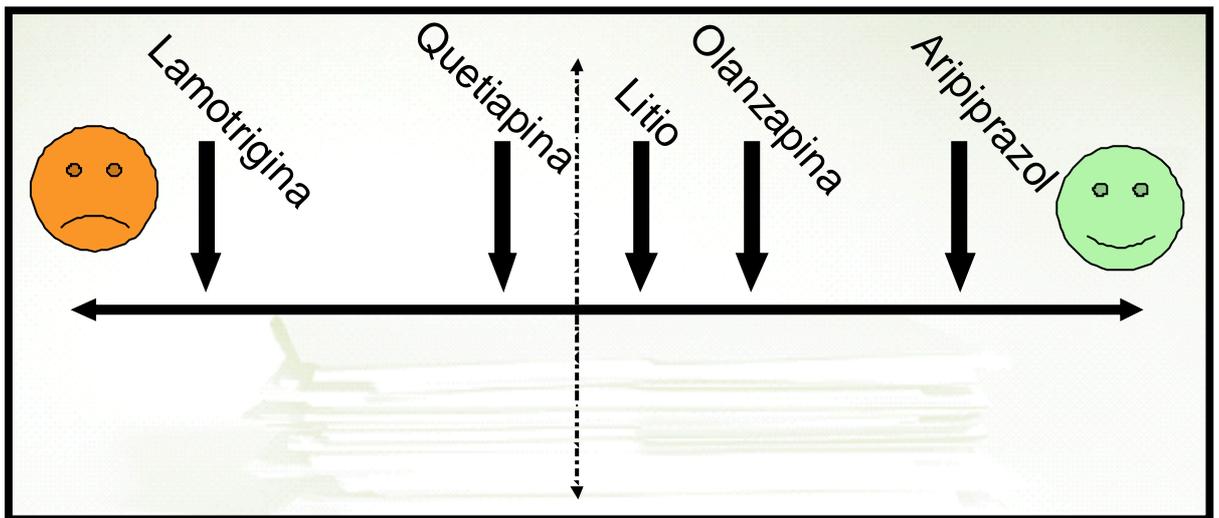
- **Tipo A. Ej: Litio**
  - Estabiliza desde **Arriba** (From **Above**)
  - Particularmente efectiva en pacientes con polaridad predominante maníaca
- **Tipo B. Ej: Lamotrigina**
  - Estabiliza desde **Abajo** (From **Below**)
  - Particularmente efectiva en pacientes con polaridad predominante depresiva.
- **Tipo C. Ej: Psicoeducación.**
  - Estabiliza desde el **Centro** (From the **Center**)
  - Particularmente efectivo en pacientes eutímicos

Ref: Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the treatment of Bipolar Disorder. World J Biol Psychiatry, 2007;8:4-11

## ***Implicaciones de la polaridad predominante***

- La polaridad predominante es un parámetro válido que puede ser útil como especificador de curso y por tanto con implicaciones terapéuticas.
- También se ha descrito la importancia de la polaridad del primer episodio.

## Polaridad predominante y tratamiento de mantenimiento



## Guías de Tratamiento

- American Psychiatric Association Guidelines (2002). Hirschfeld et al., 2002. **(APA)**
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines (2002, 2003, 2004). Grunze et al., 2002.2003.2004. **(WFSBP)**
- British Association for Psychopharmacology Guidelines (2003). G. Goodwin et al., 2003. **(BAP)**
- Guidelines from the Danish Psychiatric Association (2003). Licht et al., 2003.
- Expert consensus Guidelines (2004). Keck et al.2004.
- Texas Medication Algorithm (2005). Suppes et al., 2005.
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Algorithm (2005). Yatham et. Al., 2005.

## Estrategias generales para período fértil (pre-concepción)

### • CONTRACEPCION

- Discutir los efectos de las medicaciones sobre los anticonceptivos orales.
- La carbamacepina y el topiramato disminuyen los niveles de anticonceptivos.
- Los AC disminuyen los niveles de lamotrigina en el 49% y la lamotrigina puede disminuir la eficacia de AC.
- No hay interacciones conocidas con valproato, litio, gabapentina o antipsicóticos atípicos.

### • MEDICACIÓN

- Considerar que los APS convencionales y la risperidona aumentan la prolactina y disminuyen la fertilidad.
- Los pacientes estables pueden discontinuar una o más medicaciones, **en función de la gravedad del trastorno**.
- Hacer seguimiento estrecho de disminución gradual de la medicación.
- Si se requiere medicación, utilizar monoterapia a las dosis mínimas eficaces, si es posible.
- Valorar el riesgo de recurrencia y evitar medicación durante el embarazo (primer trimestre) si es posible.

Yatham LN et al. Bipolar Disord 2005;7(Suppl.3):5-69

## Psicofármacos en el Embarazo

- 35% utilizan medicación.
- Son frecuentes los embarazos no planeados.
- Todos los psicofármacos atraviesan la placenta.
- El riesgo de la medicación debe sopesarse con el riesgo de retirar el tratamiento.
- Las mujeres con síntomas leves pueden elegir retirar la medicación antes del embarazo.
- **La retirada del litio debe ser gradual, antes del embarazo.**
- Se debe educar a la familia y la mujer sobre los signos y síntomas de recaída.
- Evaluar la ambivalencia hacia el embarazo y asegurarse el cuidado de la paciente.
- Dar consejo sobre abuso de sustancias, tabaquismo, sueño y nutrición.

| Fármaco                   | FDA | Riesgo de malformaciones congénitas en humanos   |
|---------------------------|-----|--|
| Sin fármacos              |     | 2-4%   |
| Litio                     | D   | 4-12% Anomalia Ebstein's 0.1%, riesgo 20 veces mayor que la población general                                |
| Carbamacepina (epilepsia) | D   | 5.7% Espina bifida y defectos del tubo neural<br>Mayor riesgo al administrarse con valproato                 |
| Valproato                 | D   | 11% Espina bifida y defectos del tubo neural,  |
| Lamotrigina               | C   | 2.9% Primer caso de defecto lipopalatino (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry - Sept 2006 ) |
| Olanzapina                | C   | No hay datos: el registro de embarazo (n=96 expuestos) no ha encontrado incremento de teratogenia            |
| Quetiapina                | C   | No hay datos   |
| Risperidona               | C   | No hay datos: un caso de agenesia del cuerpo calloso;  |

Adapted from Yatham LN, et al. Bipolar Disord 2005;7(Suppl.3):5-69

## Lactancia y Trastorno Bipolar

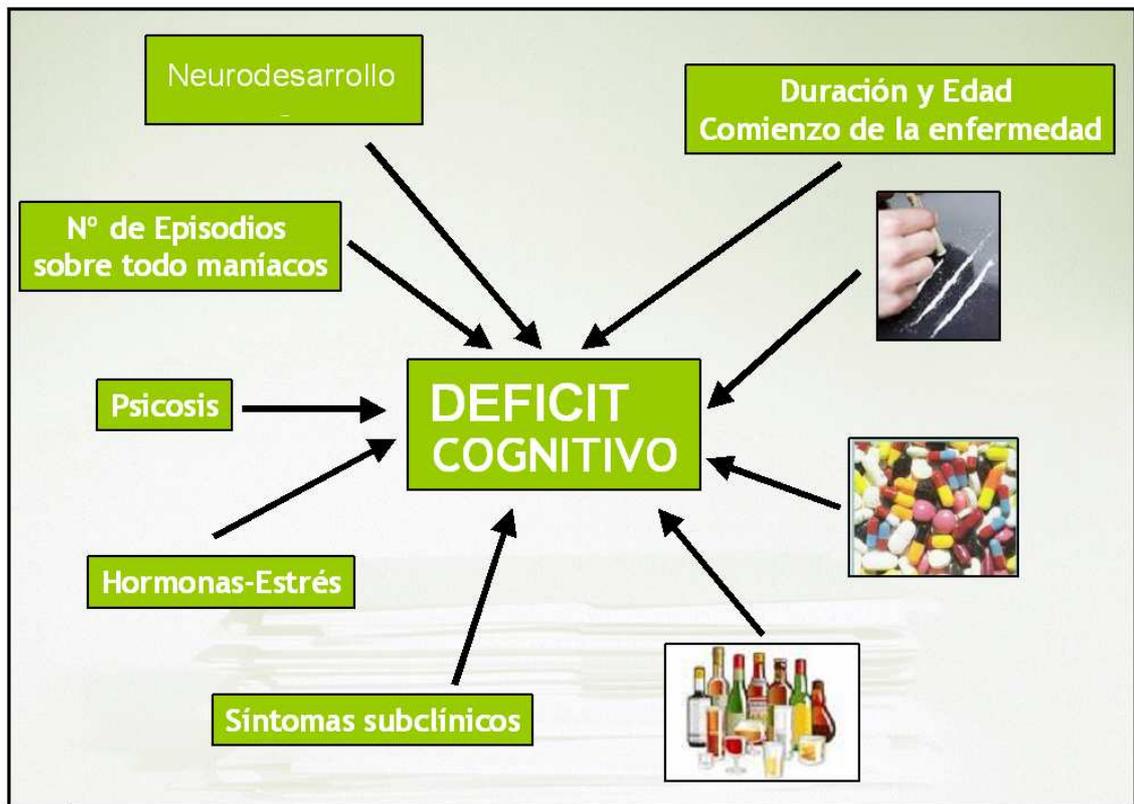
- La enfermedad materna posparto es un efecto adverso en el desarrollo del niño y distorsiona la familia.
- **La consideración más importante cuando se valora el riesgo beneficio de la lactancia es la salud de la madre.**
- Un cambio en la medicación para proporcionar lactancia puede incrementar el riesgo de recidiva.
- **No se conocen fármacos psicotropos que sean absolutamente seguros para el niño lactante.**
- La prematuridad u otras condiciones médicas en el niño pueden afectar el metabolismo de los fármacos- la lactancia no es aconsejable en estas circunstancias.

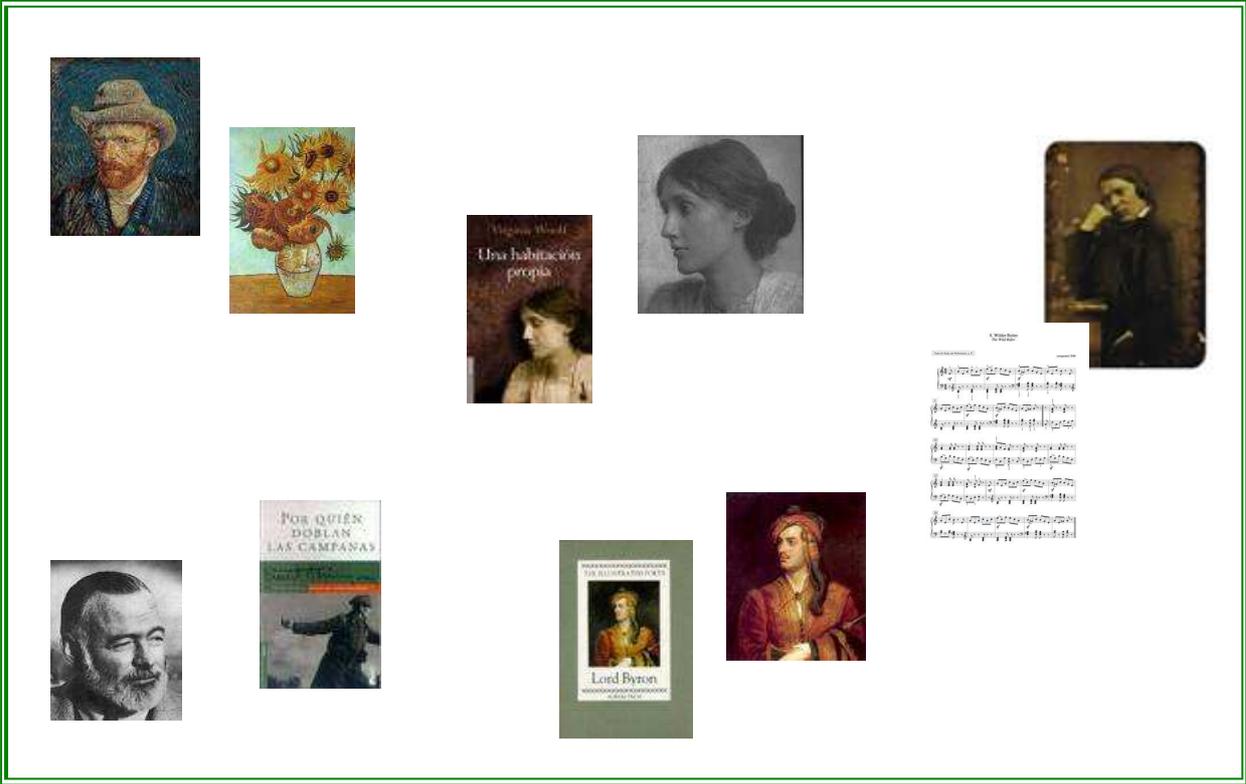
(Wisner KL, Perel JM., 1996. In: Jensvold MF, Halbreich U, editors. Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones. American Psychiatric Press, Washington, DC: 191-224).

(Llewellyn A, Stowe ZN. J Clin Psychiatry 1998; 59:41-52).

## Conclusiones

- **El trastorno bipolar permanece infradiagnosticado.**
- Es importante diagnosticar correctamente las fases tempranas que suelen ser en forma de clínica depresiva.
- Existe una elevada presencia de comorbilidad y abuso de sustancias.
- Se asocia a deterioro funcional y a deterioro cognitivo.
- **Hay que tratar la enfermedad, no sólo los episodios:** El objetivo debe ser la remisión sintomática y recuperación funcional.





## Bibliografía

- Goodwin Fk, Jamison KR. 2007. Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depresión. 2007. Oxford University Press. New York.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. 1990. Oxford University Press.
- Palomo T, Jiménez-Arriero MA. Manual de Psiquiatría. 2009.
- J.Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM. La Depresión Bipolar. 2005. Ed. Emsa.
- Vieta Pascual E. Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de las Depresiones Bipolares. 2006. Biblioteca Aula Médica.
- Akiskal HS, Tohen M. Psicofarmacología en el Trastorno Bipolar. El cuidado del paciente. 2006. Willey.
- Bourgeois ML, Verdoux. H. Trastornos Bipolares del Estado de Ánimo. 1997. Ed. Masson.
- Kaplan and Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Ninth Edition. 2009. Williams and Wilkins.
- Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in Bipolar Disorder. 2006. Journal of Affective Disorders 93, 13-17.
- Vieta E, Berk M, Wang W, Colom F, Tohen M, Baldessarini RJ. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment for depression in bipolar I disorder patients. 2009. J. Affect. Disord. 119, 22-27.
- El-Mallakh RS, Nassir Ghaemi S. Depresión Bipolar. Guia completa. 2008. Ars Médica.
- Jamison KR. Una mente inquieta. Testimonio sobre afectos y locura. 1996. Editorial Tusquets.
- Jamison KR. Marcados por el fuego. La enfermedad maniaco-depresiva y el temperamento artístico. 1998. Fondo de cultura económica. Colección de Psicología...
- Diapositivas de formación (BRIDGE)
- Álvarez E, Pérez J. Clínica de Litio. Teoría y Práctica. 1999. Publicaciones Permanyer.
- Díaz González RJ, Hidalgo Rodrigo I. Guía de actuación en la Clínica Psiquiátrica. 1999. Duphar Nezel.
- El-Mallakh, RS. Lithium. Actions and Mechanisms. 1996. American Psychiatric Press.
- Colom, F, Vieta. E. Manual de Psicoeducación para el Trastorno Bipolar. 2004. Ars Médica.

# **Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

## **CONDUCTAS ADICTIVAS**

Dr. Guillermo Ponce Alfaro

*Médico psiquiatra  
Unidad de Conductas Adictivas  
(Alcohol y Patología Dual)  
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)*

## Psicofármacos en el tratamiento de las adicciones

Guillermo Ponce Alfaro  
Unidad de Conductas Adictivas  
Hospital 12 de Octubre  
[gponcealfaro@gmail.com](mailto:gponcealfaro@gmail.com)

## Desintoxicación de Alcohol

### Plan de desintoxicación

#### Plan de Desintoxicación: Premisas

- **Objetivo:**
  - Supresión del consumo: total y programado
  - Prevenir el Síndrome de Abstinencia
- **Debe valorarse su realización:**
  - Hospitalario
  - Ambulatorio
- **Siempre debería estar unido a un plan de:**
  - Deshabitación
  - Prevención de recaídas.

#### Plan de Desintoxicación: Estrategias

- **El mejor momento:**
  - RECURSOS de deshabitación identificados.
  - DESHABITUACIÓN preparada tras la desintoxicación.
  - TIEMPO real que puede demorarse el inicio de ello.
  - RECURSOS ALTERNATIVOS para la espera.
- **El mejor lugar:**
  - SITUACIÓN médica, familiar y laboral del paciente.
  - POSIBILIDAD de ingresos programados.

#### Plan de Desintoxicación: Evaluación de riesgos (1)

1- Ante un paciente embriagado, o un bebedor en activo, es **MAYOR** el riesgo durante la desintoxicación, si estamos delante de un:

- Varón.
- Edad > de 40 años.
- Evolución del consumo > 10 años
- Consumo medio >200 cc. de alcohol diario
- Consumo a horas fijas.
- Temblores, sudoración, nerviosismo, a las 6 horas del último consumo
- Historia previa de abstinencias graves, delirium, convulsiones o alucinaciones.

## Plan de Desintoxicación: Evaluación de riesgos

2 – Ante un paciente con signos de intoxicación, de abstinencia o asintomático

...SIEMPRE existe riesgo de empeoramiento progresivo.

## Pautas para el Manejo Farmacológico de la Desintoxicación

- Compensar la hiperexcitabilidad aminérgica y glutamatérgica asociada a la abstinencia
- Fármacos capaces de:
  - Inducir sedación (DTN, BZD).
  - Prevenir crisis comiciales (BZD, AC).
  - Manejables en hepáticos o respiratorios (LOR, TPZ).
  - Manejables en malos cumplidores (TPZ, AC).

## DESINTOXICACION AMBULATORIA DESINTOXICACION HOSPITALARIA

ALREDEDOR DEL 10% PUEDEN NECESITAR INGRESO

- EL CUMPLIMIENTO ES MAYOR EN LOS INGRESADOS
- EL COSTE DEL TRATAMIENTO AMBULATORIO ES 10-20 VECES MENOR
- EN TRATAMIENTO AMBULATORIO, NO HAY DIFERENCIA A LOS 6 MESES SI LA DESINTOXICACIÓN SE HA REALIZADO POR MÉDICOS GENERALES O ESPECIALISTAS

## DESINTOXICACION AMBULATORIA DESINTOXICACION HOSPITALARIA

### CONDICIONES PARA DESINTOXICACION AMBULATORIA:

AUSENCIA DE PATOLOGÍA MÉDICA GRAVE

AUSENCIA DE ANTECEDENTES DE DELIRIUM TREMENS O CONVULSIONES

NO HAY CONSUMO CONCOMITANTE DE BENZODIACEPINAS U OTROS DEPRESORES DEL SNC

PRESENCIA DE APOYO SOCIAL VALIDO PARA LA SUPERVISION DEL TRATAMIENTO

GARANTIAS DE QUE NO SE VA A CONSUMIR ALCOHOL

## DESINTOXICACION HOSPITALARIA

SOBRECARGA DE DIACEPAM

20 mg/2 horas HASTA SEDACIÓN  
HASTA MÁXIMO 6 DOSIS

ALTERNATIVAS FARMACOLOGICAS: LORACEPAM, TIAPRIDE,  
CLOMETIAZOL, CARBAMACEPINA

VITAMINOTERAPIA: VITAMINA B1, 100 mg/d DURANTE 3-10 DÍAS

- TRATAMIENTO SINTOMATICO CONCOMITANTE DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS

## Pautas para el Manejo Farmacológico de la Desintoxicación

- 1.- Provocar la mayor sedación posible y reducir la dosis progresivamente.
  - Ej: 20 mg de diazepam cada dos horas hasta sedación, mantener 4 días y reducir.
- 2.- Pauta de sedación fija según el grado de gravedad del Síndrome de Abstinencia.
  - Ej: 25 mg de diazepam cada 6 horas y reducción del 50% de dosis cada 2 días.
- 3.- Administrar las dosis según vayan apareciendo los síntomas
  - Ej: 20 mg de diazepam cada dos hora mientras CIWA>8
  - Se provocan menos efectos secundarios.

### Pautas para el Manejo Farmacológico de la Desintoxicación

| Fármaco         | CIWA 10<>20         | CIWA 20<>67                     |
|-----------------|---------------------|---------------------------------|
| Clometiazol     | 1344-2688 mg /d /vo | 4 g /iv en 24 h y 3072 mg / d   |
| Diazepam        | 75 mg /d /vo        | 10 mg / 1-2 h / hasta sedación  |
| Clorazepato     | 150 /d /vo          | 100 mg / 1-2 h / hasta sedación |
| Tiaprida        | 500-900 mg /d /vo   | 3 amp de 100 mg / 5 h           |
| Lorazepam       | 15 mg /d /vo        | 5 mg /1-2 h / hasta sedación    |
| Clordiazepóxido | 120 mg /d /vo       | 10 mg / 1-2 h / hasta sedación  |

### DESINTOXICACION HOSPITALARIA

#### TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA GRAVE

IRRITACION SNC.....TTO SEDANTE

IRRITACION SNA.....BETABLOQUEANTES (¿)  
 PROPANOLOL 10 mg/6 horas

ALUCINACIONES, DELIRIO...TTO ANTIPSICOTICO  
 HALOPERIDOL 0.5-2 mg/2 horas

VITAMINOTERAPIA  
 FLUIDOTERAPIA

### Plan de Desintoxicación: Ambulatorio

- existe apoyo social o familiar adecuado
- No hay patología psiquiátrica
- No hay patología orgánica severa
- No hay crisis comiciales
- No hay antecedentes de delirium tremens,
- No hay antecedentes de Síndrome de Abstinencia grave.

### Plan de Desintoxicación: Ambulatorio

- Requiere un seguimiento estrecho en esos días.
- Necesita que el acompañante responsable colabore y conozca:
  - fármacos utilizados, sus dosis y efectos secundarios
  - complicaciones potenciales y medidas a adoptar
  - procedimientos para atención urgente
  - procedimientos para derivación hospitalaria.

### DESINTOXICACION AMBULATORIA

DETERMINAR LA NECESIDAD DE MEDICACION SEDANTE Y ELEGIR LA MAS ADECUADA

- ASEGURAR SUPERVISION ESTRECHA DEL TRATAMIENTO
- ASEGURAR LA POSIBILIDAD DE ATENCION URGENTE EN CASO NECESARIO
- VITAMINOTERAPIA Y MEDIDAS COADYUVANTES

Fármacos para desintoxicación

### **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA DESINTOXICACION DEL ALCOHOL**

#### **ELECCION DEL FARMACO**

- PREVENCIÓN DE CRISIS COMICIALES
- CAPACIDAD DEPRESORA CENTRAL
- POTENCIAL ADICTIVO
- INTERACCIÓN CON EL ALCOHOL
- METABOLISMO HEPÁTICO
- HEPATOTOXICIDAD

### **CLOMETIAZOL**

- DERIVADO DE LA VITAMINA B1
- GRAN EFICACIA EN TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA AGITACION
- PREVIENE LAS CRISIS COMICIALES
- IMPORTANTE ACCIÓN SEDANTE
- IMPORTANTE ACCIÓN DEPRESORA CENTRAL
- GRAN POTENCIAL ADICTIVO
- DISCRETAMENTE HEPATOTOXICO

### **CLOMETIAZOL: FORMA DE USO**

#### **TRATAMIENTO ORAL:**

- INICIO A DOSIS DE 1344-2688 mg/d (7-14 CAPSULAS)
- REDUCCIÓN PROGRESIVA RÁPIDA
- SUSPENSIÓN TOTAL EN 10-15 DÍAS

### **TIAPRIDE**

- ESCASO EFECTO HIPNÓTICO
- NO PRODUCE DEPRESIÓN RESPIRATORIA
- NO POTENCIA LOS EFECTOS DEL ALCOHOL
- EFECTO ANTIALUCINATORIO Y ANTITREMORICO
- NO TIENE POTENCIAL ADICTIVO
- NO PROTEGE CONTRA LAS CRISIS
- ESCASA HEPATOTOXICIDAD

### **TIAPRIDE: FORMA DE USO**

#### **TRATAMIENTO ORAL:**

DOSIS DE CHOQUE: 600-1200 mg/d (6-12 comp)

REDUCCIÓN DE UN COMPRIMIDO DIARIO HASTA SUSPENSIÓN COMPLETA

MANTENIMIENTO DE 300 mg/d

#### **TRATAMIENTO INTRAVENOSO:**

DOSIS DE CHOQUE: 600-1800 mg/d (6-18 amp)

REDUCCIÓN PROGRESIVA

PASO A FORMA ORAL

### **BENZODIACEPINAS**

POTENTE EFECTO SEDANTE E HIPNÓTICO

- CONTROL Y PREVENCIÓN DE PATOLOGÍA COMICIAL
- DEPRESIÓN RESPIRATORIA, ESPECIALMENTE INTENSA Y GRAVE SI SE MEZCLA CON ALCOHOL
- METABOLISMO HEPÁTICO, CON ACUMULACIÓN EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA, SALVO PARA LORACEPAM Y OXACEPAM
- ELEVADO POTENCIAL ADICTIVO

## BENZODIACEPINAS: FORMA DE USO

### DIACEPAM

BENZODIACEPINA DE VIDA MEDIA LARGA  
DOSIS DE CHOQUE: 30-80 mg/d  
REDUCIR 10 mg CADA 2 DIAS  
INTENTAR SUSPENSIÓN COMPLETA EN 15-20 DÍAS

### CLORDIACEPOXIDO

BENZODIACEPINA DE VIDA MEDIA LARGA  
DOSIS DE CHOQUE 50-100 mg CADA DOS HORAS HASTA  
CONSEGUIR SEDACIÓN SUAVE  
REDUCCIÓN PROGRESIVA HASTA SUSPENSIÓN

## BENZODIACEPINAS: FORMA DE USO

### CLORACEPATO DIPOTÁSICO

BENZODIACEPINA DE VIDA MEDIA LARGA  
DOSIS DE CHOQUE: 30-200 mg/d

### LORACEPAM

BENZODIACEPINA DE VIDA MEDIA INTERMEDIA CON CINÉTICA EN  
MESETA

- METABOLIZACIÓN POR CONJUGACIÓN
- RÁPIDA TOLERANCIA
- APARICIÓN TARDÍA DE CRISIS
- DOSIS DE CHOQUE: 3-15 mg/d

## Anticonvulsivantes en el Síndrome de Abstinencia

- Alternativa con menor capacidad sedativa.
- Hay pocos estudios
- Hay menos estudios en Abstinencias graves
- Los considerados:
  - Carbamazepina, Valpróico,
  - Gabapentina, Vigabatrina,
  - Topiramato, Oxcarbacepina.

## CARBAMACEPINA

MODERADO EFECTO SEDANTE

- PREVIENE Y TRATA LA PATOLOGÍA COMICIAL
- TAN EFICAZ COMO CLOMETIAZOL Y BENZODIACEPINAS

NO INTERACCIONA CON ALCOHOL  
NO TIENE POTENCIAL ADICTIVO

- POTENCIALMENTE HEPATOTÓXICO Y MIELOTÓXICO
- NO DISPONIBLE EN FORMA PARENTERAL

## CARBAMACEPINA: FORMA DE USO

DOSIS DE CHOQUE: 600-800 mg/d LAS PRIMERAS 48 HORAS

REDUCCIÓN DE 200 mg/d HASTA SU SUSPENSIÓN

## CARBAMAZEPINA en el Síndrome de Abstinencia

| Ref.                  | N   | Diseño | Control | Resultados       |
|-----------------------|-----|--------|---------|------------------|
| Agricola et al. 1982  | 60  | DC     | TIAPRI  | CBZ>TIA          |
| Malcolm et al. 1989   | 67  | DC     | OXAZE   | CBZ=OXA          |
| Stuppaeck et al. 1999 | 160 | DC     | OXAZE   | CBZ>OXA          |
| Reoux et al 2001      | 36  | DC     | PLCB    | CBZ < OXAZE      |
| Longo et al 2002      | 16  | RAN    | BZD     | + rapid. + abst. |
| Soyka et al 2002      | 50  | OPEN   | +TIAPRI | OK               |
| Malcolm et al 2002    | 136 | RAN    | LOR     | CBZ=LOR          |

- CBZ es tan eficaz como oxazepam y lorazepam
- Mejora psicopatología aguda y tardía
- Disminuye consumo de alcohol tras la desintoxicación
- Asociado a BZD alcanza mejores resultados

## AC. VALPRÓICO en el Síndrome de Abstinencia

| Ref.                 | N   | Diseño       | Control | Resultados        |
|----------------------|-----|--------------|---------|-------------------|
| Lambie et al. 1980   | 49  | ABIERT       | NO-TTO  | > CRISIS EN NO-TT |
| Hilbont et al 1989   | 138 | D-C(PLA-CBZ) | PLA     | >CRISIS           |
| Hammer y Brady 199   | 62  | CASOS        | NADA    | S.ABST            |
| Rosenthal et al.1998 | 37  | ABIERT       | RANDO   | FENOB< CUIDADOS   |
| Myrick et al. 2000   | 11  | ABIERT       | LOR     | VAL=LOR           |

- No hay estudios rigurosos
- Posiblemente sea eficaz pero no sabemos cuanto

## Gabapentina en la ABSTINENCIA ALCOHOLICA

| ESTUDIO             | TIPO DE ESTUDIO                   | RESULTADOS            |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Myrick et al, 1998  | Abierto, n=6                      | 400 mg / 8h / 3 d     |
| Bonnet et al, 1999  | Abierto, n=4                      | Mejor que Clometiazol |
| Bozikas et al, 2000 | Abierto, n=3                      | 400 mg / 6h / 2 d     |
| Myrick et al, 2002  | Abierto, n=25<br>GBP vs Lorazepam | LZP > Adv. effects    |

## GABAPENTINA en el Síndrome de Abstinencia

- Eficaz para reducir los síntomas de abstinencia
- Menor toxicidad que carbamazepina o del valproico
- Los estudios disponibles tienen poca población (6-15), son abiertos, y en dosis promedio 1200 – 1500 mg.
  - (Myrick et al. 1998; Bonnet, 1999; Karam-Hage y Brower, 2000)
- Faltan estudios doble ciego y controlados
  - Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. Am J Addict. 2001;10 Suppl:16-23. Review.
  - Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K, Savvidou I, Karavatos A. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Jan;26(1):197-9.

## VIGABATRINA en el Síndrome de Abstinencia

| Referencia            | N  | Diseño           | Resultados |
|-----------------------|----|------------------|------------|
| Stuppaeck et al. 1996 | 25 | ABIERT (2 g/día) | Eficaz     |

Stuppaeck CH, Deisenhammer EA, Kurz M, Whitworth AB, Hinterhuber H. The irreversible gamma-aminobutyrate transaminase inhibitor vigabatrin in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Alcohol. 1996 Jan;31(1):109-11. (letter)

**No existe confirmación posterior con estudios metodológicamente correctos de superioridad o alternativa favorables respecto a BDZ**

•Malcolm R, Myrick H, Brady KT, Ballenger JC. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. Am J Addict. 2001; 10 Suppl:16-23. Review.

## OXCARBACEPINA

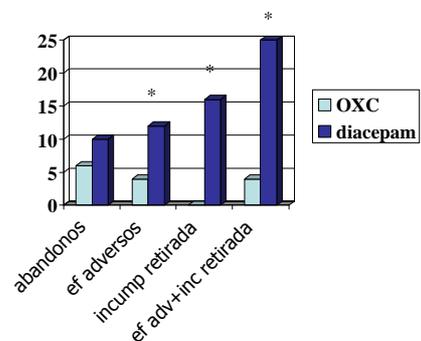
Guillermo Ponce, Roberto Rodríguez-Jiménez, Humberto Ortiz, Gabriel Rubio, Miguel Ángel Jiménez-Arriero, Tomás Palomo

### OXCARBACEPINA PARA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍA COMICIAL EN DESINTOXICACIÓN ALCOHÓLICA

Revista de Neurología, 2005 May 16-31;40(10):577-80.

|   | OXC        | diacepam   | X <sup>2</sup> | p                |
|---|------------|------------|----------------|------------------|
| Abandonos   | 6 (16.22%) | 10 (23.8%) | 0.138          | 0.710            |
| Efectos adversos  | 4 (10.82%) | 12 (37.5%) | 4.363          | <b>0.037</b>     |
| Incumplimiento de la retirada   | 0 (0%)     | 16 (50%)   | 9.374          | <b>&lt;0.001</b> |
| Efectos adversos totales (efectos adversos más incumplimiento retirada) | 4 (10.82%) | 25 (78.1%) | 11.633         | <b>&lt;0.001</b> |

## Resultados



## CONCLUSIONES

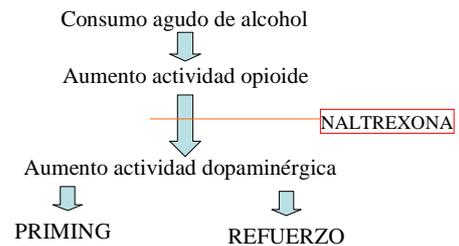
- las complicaciones en intoxicación, abstinencia y desintoxicación son potencialmente muy graves
- el tratamiento en general es muy sencillo y existe un amplio arsenal terapéutico
- resulta imprescindible el conocimiento de los recursos disponibles y las características de los mismos

## CONCLUSIONES

- las benzodiacepinas son el tratamiento de elección en desintoxicación
- los nuevos antimicrobianos se presentan como alternativa potencialmente muy útil

## Deshabitación de alcohol

## Alcohol, sistema opioide y refuerzo



## Naltrexona: eficacia clínica (I)

- Volpicelli, 1992
  - 70 varones con síndrome dependencia alcohol
  - doble ciego controlado con placebo
  - tratamiento hospital de día tras desintoxicación
  - 12 semanas

- menor número de recaídas con NTX (23% vs. 54%)
- menor número de recaídas en los que prueban el alcohol (50% vs. 95%)
- ausencia de efectos adversos o alteraciones emocionales

## Naltrexona: eficacia clínica (II)

- O'Malley, 1992
  - 97 varones con síndrome dependencia alcohol
  - doble ciego controlado con placebo
  - inclusión en dos modalidades de psicoterapia
    - terapia de habilidades de afrontamiento
    - psicoterapia de apoyo
  - 12 semanas

- mayor eficacia de NTX en ingesta total de alcohol, tasas de abstinencia y recaídas
- interacción con la psicoterapia

## Naltrexona: eficacia clínica (III)

- Jiménez-Arriero, 1998
    - 194 pacientes con sd. dependencia alcohol
    - estudio observacional añadiendo NTX a su tratamiento habitual
- resultados a 3 meses

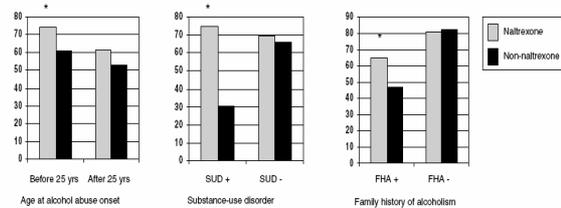
• mejores tasas de abstinencia total (68% vs. 52%)  
 • mejores tasas de buena evolución en pacientes que han probado el alcohol (66% vs. 33%)

• mejores tasas de abstinencia (54% vs. 31%)  
 • mejores tasas de adherencia (60% vs. 36%)

## Tratamientos en conductas adictivas: marcadores de evolución

### CLINICAL PREDICTORS OF RESPONSE TO NALTREXONE IN ALCOHOLIC PATIENTS: WHO BENEFITS MOST FROM TREATMENT WITH NALTREXONE?

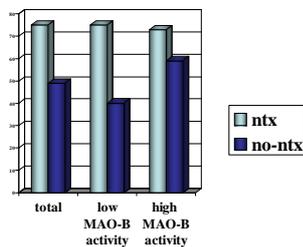
Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Hoenicka J, Palomo T. Alcohol Alcohol. 2005 May;Jun;40(3):227-33.



## Tratamientos en conductas adictivas: marcadores de evolución

### MAO-PLATELET ACTIVITY AS OUTCOME VARIABLE IN ALCOHOL DEPENDENCE TREATMENT WITH NALTREXONE.

Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Rubio G, Rodríguez R, Oliva, JM, Ortiz S, Manzanares J, Gozalo A, Palomo T 15th ECNP Congress. Barcelona 2002.



## CLINICAL EVIDENCE OF NALTREXONE EFFICACY AS AN ADJUNCT TO THE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE

### CONCLUSIONES

- disminuye el número de días de consumo de riesgo
- en los incumplimientos de la abstinencia disminuye la evolución hacia recaídas graves
- mejora la abstinencia absoluta
- mejora el cumplimiento terapéutico
- mejora la evolución del paciente alcohólico

## Naltrexona: tratamiento

- Duración del efecto dosis-dependiente
  - 50 mg = 24 horas (utilización en alcoholismo)
  - 150 mg = 72 horas
- duración del tratamiento: 6 meses
- efectos secundarios
  - náuseas, vómitos, cefaleas, estreñimiento
  - ansiedad
- precauciones
  - antecedentes de consumo de opiáceos
  - enfermedad hepática

## Topiramato oral para el tratamiento de la dependencia alcohólica: Un ensayo controlado y aleatorizado



Bankole A. Johnson, Nassima Ait-Daoud, et al.; Lancet 2003; 361: 1677-85

## Objetivo y métodos

- **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de Topiramato en el tratamiento de la dependencia alcohólica.
- **Métodos:**
  - Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración (n= 150)
  - La dosis de TPM fue de 300 mg/día, Con un escalado de 25 mg/día/semana
- **Resultados**
  - Disminución de los días de consumo y las bebidas por día
  - Disminución de la obsesividad y automatismo en el consumo

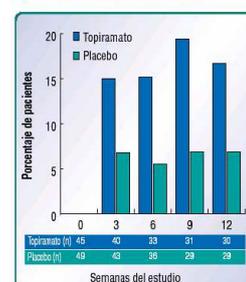
Bankole A. Johnson, Nassima Ait-Daoud, et al., Lancet 2003; 361: 1677-85

## ¿El topiramato como agente para el abandono del tabaquismo?

Massima Ait-Daoud; Bankole A. Johnson et.al. APA 2004

- Se analizó el efecto del uso de topiramato sobre el consumo de tabaco, en los pacientes que había participado en el estudio doble ciego con topiramato en pacientes alcohólicos, publicado en Lancet

Figura 1. No fumadores por semana del estudio



- **A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients.** Croissant B, et al. Alcohol Clin Exp Res. 2006 Apr;30(4):630-5.

- Estudio abierto, randomizado, 30 pacientes recién desintoxicados
- No hubo diferencias en el tiempo hasta el primer consumo y el tiempo hasta la recaída severa.
- Buena tolerabilidad, incluso en los que consumieron alcohol

- **Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence.** Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Bipolar Disord. 2006 Jun;8(3):289-93.

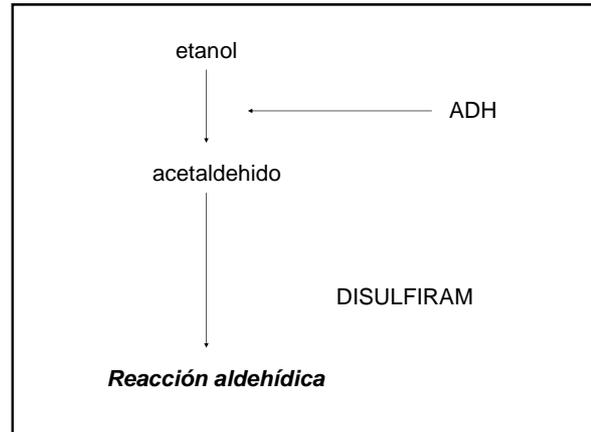
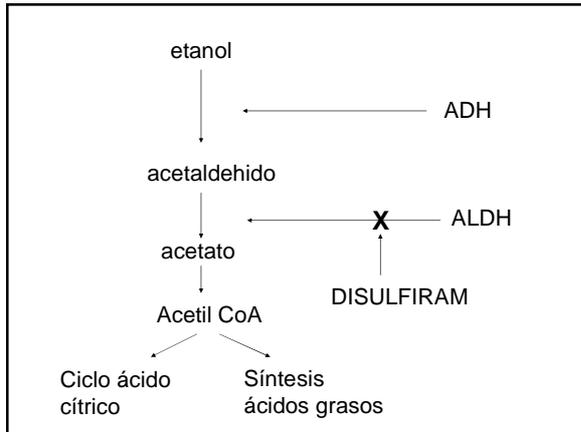
- Estudio abierto, 28 pacientes bipolares con T. Dependencia de Alcohol
- Reducción significativa en HAM-D, YMRS, BPRS ( $p < 0.01$ ); craving y CDT ( $p < 0.001$ ).
- Buena tolerabilidad sin retiradas del estudio por efectos adversos

## Evidencia versus experiencia en el tratamiento con “disuasores”

## Evidencia científica versus evidencia pragmática en el tratamiento con “disuasores”

## introducción

- **Mecanismo de acción**
  - Inhibición de la aldehído deshidrogenasa
    - Irreversible con disulfiram
    - Reversible con cianamida cálcica
    - Acumulación de aldehído en caso de ingesta de alcohol
  - Inhibición de dopamina-beta-hidroxilasa
    - Aumento de dopamina
    - Disminución de noradrenalina



- ### introducción
- Contexto terapéutico
    - **Tratamiento aversivo**
      - Terapia de condicionamiento aversivo
      - Experiencia aversiva al inicio del tratamiento

- ### introducción
- Contexto terapéutico
    - **Tratamiento aversivo**
    - **Tratamiento coercitivo**
      - Indicación judicial de tratamiento
      - Presión familiar

- ### introducción
- Contexto terapéutico
    - **Tratamiento aversivo**
    - **Tratamiento coercitivo**
    - **Disuasor (deterrent)**

- ### Evidencia
- **Estudios controlados:** Fuller et al, 1986
    - Randomizado, doble ciego, controlado con placebo
    - 1 año. Entrevistas bimensuales
    - 605 veteranos

### Evidencia

• **Estudios controlados:** Fuller et al, 1986

- No diferencias entre grupos en tasas de abstinencia ni días hasta el primer consumo
- Menor número de días de consumo en el grupo con disulfiram
- Problemas del estudio
  - Baja adherencia (sólo 20%). Bajo nivel de soporte

### Evidencia

• **Estudios controlados:** Niederhofer et al 2003

- 26 adolescentes
- Randomizado, doble ciego
- cianamida controlada con placebo

### Evidencia

• **Estudios controlados:** Niederhofer et al 2003

- 26 adolescentes
- Randomizado, doble ciego
- cianamida controlada con placebo
- Mayor abstinencia acumulada en el grupo tratado con cianamida.

### Evidencia

• **Tratamiento supervisado**

|                                   |                                |            |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------|
| Gerrein et al, 73 (n=49, random.) | DSF / DSF SV / grupo / control | DSF> otros |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------|

### Evidencia

• **Tratamiento supervisado**

|                                   |                                |  |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| Gerrein et al, 73 (n=49, random.) | DSF / DSF SV / grupo / control | DSF> otros                                   |
| Keane et al, 84 (n=25, random.)   | DSF SV / control SV            | DSF > control más retención, 84% abstinentes |

### Evidencia

• **Tratamiento supervisado**

|                                   |                                |  |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| Gerrein et al, 73 (n=49, random.) | DSF / DSF SV / grupo / control | DSF> otros                                   |
| Keane et al, 84 (n=25, random.)   | DSF SV / control SV            | DSF > control más retención, 84% abstinentes |
| Chick et al, 92 (n=126, random)   | DSF SV / control SV            | DSF > control                                |

### Evidencia: pacientes psiquiátricos

- Petrakis et al, 2005
  - Naltrexona vs disulfiram vs combinación vs placebo. 224 enfermos psiquiátricos graves
  - Mejor evolución (menos craving y mayor abstinencia) en pacientes con tratamiento activo

### Evidencia: pacientes psiquiátricos

- Petrakis et al, 2005
- Petrakis et al, 2006
  - Naltrexona vs disulfiram vs combinación vs placebo. Dep. alcohol con/sin TEPT

### Evidencia: pacientes psiquiátricos

- Petrakis et al, 2005
- Petrakis et al, 2006
  - Naltrexona vs disulfiram vs combinación vs placebo. Dep. alcohol con/sin TEPT
  - mejor evolución en alcohol y síntomas TEPT en los que reciben algún tratamiento
  - mejor evolución con DSF en los pacientes con TEPT
  - mejor evolución pensamientos obsesivos en los tratados con disulfiram

### Evidencia

- Comparación con eficacia de otros tratamientos: efecto del tratamiento
  - Acamprosato: 0.26
  - Naltrexona: 0.28
  - Tratamiento psicosocial: 0.37
  - Disulfiram / cianamida: 0.53

Berglund et al, 2003

### Evidencia pragmática

- Brewer, 1986: Abstinencia > 80%
- Ojehagen et al, 1991
  - En dos años, mayor tasa de abstinencia cuanto más tiempo se toma disulfiram (75% vs 31%)
- Krampe et al, 2006:
  - 180 pacientes tratados con disulfiram/cianamida
  - 7 años de seguimiento
  - Tasa de abstinencia total > 50%
    - 50% si tomaron fármaco < 20 meses
    - 75% si tomaron fármaco más tiempo

### Experiencia

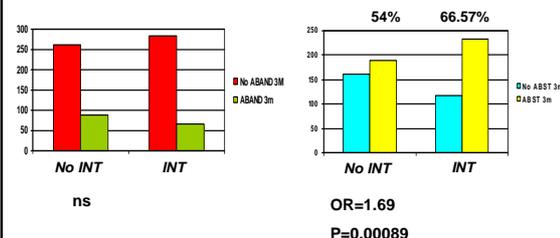
- Eficacia en nuestra población
  - Eficacia de interdictores en el tratamiento del alcoholismo:
    - Estudio naturalístico descriptivo
    - 350 pacientes tratados con interdictores a lo largo de los últimos 10 años

## Experiencia

- Eficacia en nuestra población
  - Eficacia de interdictores en el tratamiento del alcoholismo:
    - Estudio naturalístico descriptivo
    - 350 pacientes tratados con interdictores a lo largo de los últimos 10 años
    - Pareados con 350 pacientes de iguales características que no recibieron interdictores
    - Evolución a los 3 y a los 12 meses

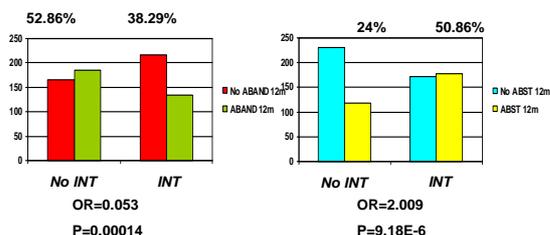
## Experiencia

- Eficacia en nuestra población: 3 meses



## Experiencia

- Eficacia en nuestra población: 12 meses



## Disulfiram y sistema de recompensa

- **Acción serotoninérgica?**
  - Disulfiram y cianamida aumentan los niveles de metabolitos serotoninérgicos en sangre
- **Intervención en los mecanismos de aprendizaje incentivado y respuesta ante estímulos condicionados**
  - El tratamiento con interdictores afecta al sentido e interpretación de los estímulos condicionados

## Justificación histórica

- Conflicto con el modelo psicogenético y las directrices de AA
- Peligrosidad de los fármacos
- Tendencia en Norteamérica a no usar medicación

## Physicians' opinions about medications to treat alcoholism. Mark et al. Addiction, 2003

- 1388 médicos especialistas en abuso de sustancias miembros de la Academia Americana de Psiquiatría de la Adicción
- Tratamiento que reciben sus pacientes:
  - naltrexona 13%
  - disulfiram 9%
  - benzodiacepinas 11%
  - antidepresivos 46%
- Solicitan:
  - Más investigación en tratamientos (33%)
  - Mayor educación de los médicos sobre la medicación existente (17%)
  - Mayor implicación de los médicos en el tratamiento del alcoholismo

## Disulfiram y cocaína

- Carroll et al (1993)
  - N=18, randomizado, DSF vs NTX
  - DSF>NTX en continuación, reducción frecuencia cocaína, y en alcohol mayor tasa de abstinencia y mayor reducción en cantidad e intensidad de consumo
- Carroll et al (1998)
  - N=122, randomizado, DSF vs placebo
  - DSF > PLA en cocaína y alcohol
- Carroll et al, (2000):
  - Seguimiento de la anterior a 12 meses:
  - DSF>PLA en cocaína y alcohol
- Carroll et al, (2004):
  - N=121; randomizado doble ciego controlado
  - DSF>PLA en cocaína y alcohol
  - Reduce cocaína sobre todo en los no dependientes de alcohol

## Disulfiram y cocaína

- Inhibición carboxilesterasas y colinesterasas: aumento de cocaína
- Inhibición de dopamina-beta-hidroxilasa: aumento de dopamina
- Reacción disulfiram-cocaína
  - Mayor duración de acción
  - Mayor efecto cardiovascular
  - Mayor ansiedad
  - Mayor paranoia

## Disulfiram y cocaína

- Ausencia de “priming” tras consumo de alcohol
- Imposibilidad de calmar efectos negativos con alcohol
- Ausencia de efectos placenteros del alcohol
- ¿disminución de “craving” por efecto central?

## Conclusiones

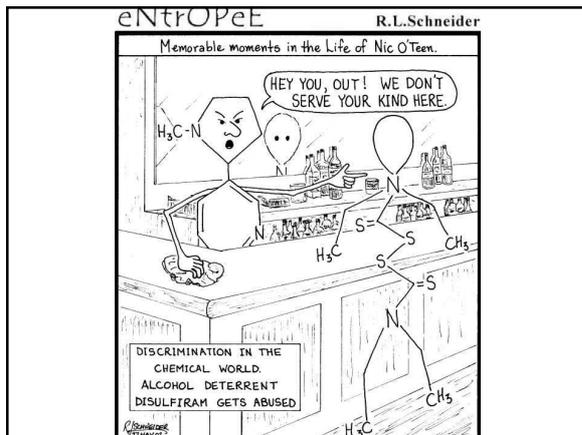
- ***Los interdictores son eficaces para el tratamiento del alcoholismo, especialmente si se supervisa el tratamiento. Disulfiram es también eficaz en dependencia de cocaína***

## Conclusiones

- Los interdictores son eficaces para el tratamiento del alcoholismo, especialmente si se supervisa el tratamiento. Disulfiram es también eficaz en dependencia de cocaína
- ***En un contexto adecuado y con el apoyo psicoterapéutico, pueden resultar más eficaces que naltrexona o acamprosato***

## Conclusiones

- Los interdictores son eficaces para el tratamiento del alcoholismo, especialmente si se supervisa el tratamiento. Disulfiram es también eficaz en dependencia de cocaína
- En un contexto adecuado y con el apoyo psicoterapéutico, pueden resultar más eficaces que naltrexona o acamprosato
- ***La combinación de interdictores con fármacos “anticraving” puede aumentar la eficacia de los dos tipos de tratamiento.***



Cocaína

- El tratamiento debe realizarse dentro del marco de un programa.
- Es poco frecuente que un solo tratamiento resulte eficaz cuando se utiliza de manera aislada.

- ### Contextos de tratamiento
- Disponibilidad de modalidades terapéuticas (ambulatorio, hospitalario, residencial UDR, VT, centros de crónicos, ingresos de fin de semana).
  - Los pacientes deben ser tratados en el contexto menos restrictivo posible en el que sea probable un resultado eficaz y seguro.
  - Los pacientes pasan de un contexto a otro en función de las necesidades.

- ### Hospitalización
- Pacientes con sobredosis
  - Patología médica asociada
  - Pacientes con trastornos mentales que ya requiriera hospitalización por la comorbilidad ( ej. Depresión, intento de suicidio etc.)
  - Pacientes que supongan un riesgo para si mismos o para los demás.
  - Pacientes que no han respondido a otras terapéuticas ambulatorias.

- ### Tratamiento Residencial
- No cumplen criterios clínicos para la hospitalización, pero su vida y sus interacciones sociales se han centrado en el consumo de sustancias y carecen de capacidad social o laboral y de los apoyos sociales suficientes para mantener la abstinencia en un contexto ambulatorio.

## Tratamiento ambulatorio

- Pacientes con entorno y estado clínico que permita este contexto de tratamiento.
- Están indicadas diferentes estrategias terapéuticas:
  - Psicoterapia, farmacológico junto con vigilancia conductual.
- Duración: individual, meses hasta años
- Situaciones de especial control: inicio, tránsito de un estado de más control a otro de menor contención, al año siguiente de acabar el tratamiento.

## Tratamiento ambulatorio

- Se tiene que realizar el seguimiento inicialmente de forma intensiva
- 2 veces por semana.
- Se han encontrado dos indicadores de fracaso terapéutico:
  - Detección de benzoilecgonina (metabolito de la cocaína en orina) el día que inicia tratamiento. Posiblemente esté relacionado con la capacidad de contención y la motivación.
  - Puntuación elevada en la CSSA (Cocaine Selective Severity Assessment). Los pacientes con puntuaciones superiores de 24 tienen una probabilidad 5 veces mayor de abandonar el tratamiento.

## Trastorno por consumo de cocaína

### Tratamiento farmacológico

• No hay ninguna medicación específica, se usan:

- Antidepresivos
- Neurolépticos atípicos
- Agonistas dopaminérgicos
- Aminas simpaticomiméticas: metilfenidato, anfetaminas, modafinilo
- Vacuna anticocaína

### USO DE ANTIDEPRESIVOS. FLUOXETINA.

| AUTORES Y AÑO   | DISÑO Y CARACTERÍSTICAS                              | Nº DE CASOS   | VARIABLE RESULTADO                     | RESULTADOS  |
|---|--|---|--|---|
| Covi, Hess, Kraber et al. 1995. <sup>8</sup>          | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses                         | 45<br>10 FX 20 mg<br>11 FX 40 mg<br>10 FX 60 mg<br>14 PBO.                | ↓ consumo<br>↓ craving                 | La disminución del consumo no ha resultado significativa en ningún grupo. Incluso en el grupo de FX 60 ≠ PBO.<br>↓ craving significativo en grupo Fluoxetina  |
| Grabovski, Rhoades, Elk et al. 1995. <sup>9</sup>     | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses. Grupo control          | 192<br>61 FX 20 mg<br>50 FX 40 mg<br>63 PBO.                              | ↓ consumo<br>retención en tratamiento. | No diferencias significativas en cuanto a la ↓ del consumo. Claro aumento de la retención en tratamiento grupos con FX.   |
| Chibeto, Kosten, Schomerus et al. 1995. <sup>10</sup> | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses.                        | 26<br>7 Desintoxicados<br>150 mg<br>7 Amantadina<br>300 mg<br>6 FX. 60 mg | Abstinencia<br>Retención.              | Grupos Desintoxicados y Amantadina presentan mayor tasa de abstinencia que el grupo de Fluoxetina. También y más significativamente se dan mayores índices de retención en los dos primeros grupos. |
| Berk, Washburn, Delucchi et al. 1996. <sup>11</sup>   | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses.                        | 32<br>16 FX 40 mg<br>16 PBO.  | ↓ consumo<br>Retención.                | No diferencias significativas en cuanto al consumo. Retención de un 60 % en grupo FX frente a un 12 % en grupo PBO.   |
| Schmitz, Rhoades, Elk et al. 1998. <sup>12</sup>      | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses.                        | 66 20 PBO.<br>20 FX 20 mg<br>20 FX 40 mg.                                 | ↓ consumo.                             | Grupo con 40 mg. Mejores resultados de cese del consumo.  |
| Cornelius, Salloum, Thase et al. 1998. <sup>13</sup>  | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses.                        | 17<br>8 FX<br>9 PBO.  | ↓ consumo.                             | No diferencias significativas   |
| Barro, Aguiar, López et al. 1999. <sup>14</sup>       | Estudio abierto no aleatorizado. Santiago 9 semanas. | 11<br>11 FX.  | ↓ consumo.                             | Disminución significativa consumo cocaína.  |
| Schmitz, Averill, Stots et al. 2001. <sup>15</sup>    | E. C. A.<br>D. C.<br>3 meses.                        | 66<br>24 FX 40 mg<br>24 PBO.  | ↓ consumo.                             | Disminuye el consumo pero no significativamente.  |

E. C. A. = Estudio Clínico Aleatorizado. D. C. = Doble-seg.  
FX = Fluoxetina. PBO = Placebo.

### OTROS ANTIDEPRESIVOS

| AUTORES Y AÑO                                       | DISÑO Y CARACTERÍSTICAS | Nº DE CASOS   | VARIABLE RESULTADO | RESULTADOS   |
|---|-------------------------|---|--------------------|--|
| McDowell, Levin, Sarcini et al. 2000. <sup>16</sup> | E. A.<br>3 meses        | 15<br>VENLAFAXINA<br>150 mg   | ↓ consumo          | Disminución del consumo en un 75 %.                                  |
| Calle, Sanz, Jiménez et al. 2000. <sup>17</sup>     | E. A.<br>6 meses.       | 58<br>PAROXETINA:<br>20 mg /4 meses +<br>MIANSERINA:<br>30 mg /2 meses. | ↓ consumo          | Interesante porcentaje de pacientes abstinentes durante los 6 meses. |
| Calle, Jiménez, Sanz et al. 2001. <sup>18</sup>     | E. A.<br>6 meses.       | 81<br>MIRTAZAPINA:<br>30 mg.  | ↓ consumo.         | Alto porcentaje de pacientes abstinentes durante los 6 meses.        |

E. A. = Estudio Abierto

## Revisión sistemática y metaanálisis.

- La prescripción de antidepresivos para el abuso de sustancias es útil en la dependencia a nicotina con depresión comórbida (bupropion y nortriptilina).
- En dependencia alcohólica y depresión comórbida.
- En la dependencia a cocaína no está determinada.

Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression.

Drug Alcohol Depend. 2005 Apr 4;78(1):1-22. Epub 2004 Nov 11

## Antidepresivos (Cochrane)

### Resultados principales

Se incluyen 18 estudios en la revisión, con 1177 personas asignadas al azar. En comparación con otros fármacos, la desipramina funcionó mejor. Un único ensayo demostró que la imipramina funcionó mejor que el placebo en términos de respuesta clínica según el autoinforme del paciente.

Lima MS, Reisser AAP, Soares BGO, Farrell M Antidepresivos para la dependencia de la cocaína (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

## Antidepresivos (Cochrane)

### Resultados principales

Los resultados de un único ensayo sugieren que los pacientes tratados con fluoxetina como ISRS presentan menos probabilidades de abandonar el ensayo.

### Conclusiones de los autores

- No se encuentran pruebas actuales que apoyen el uso clínico de antidepresivos para el tratamiento de la dependencia de la cocaína.

Lima MS, Reisser AAP, Soares BGO, Farrell M Antidepresivos para la dependencia de la cocaína (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

### USO DE NEUROLÉPTICOS:

| AUTORES Y AÑO  | DISENO Y CARACTERÍSTICAS  | Nº DE CASOS | VARIABLE RESULTADO                                  | RESULTADOS  |
|--|---|-------------|---|---|
| Grubovsk, Rhoades, Silverman et al. 2000. <sup>#</sup> | E.C.A. D.C. 3 meses<br>18.<br>RISPERIDONA<br>2 mg<br>4 mg<br>8 mg<br>PBO.           | 18          | = consumo<br>Mayor retención en grupos de 4 y 8 mg. | Significativa retención en tratamiento, pero no diferencia entre grupo placebo y grupo medicado en cuanto a consumos. |
| Bano, Mica, Aguieta et al. 2001. <sup>#</sup>          | E.A. 14 meses.<br>21.<br>OLANZAPINA<br>5-10 mg                                      | 21          | ↓ consumo   | 53,2 % de pacientes que habían disminuido el consumo o estaban abstinidos.  |
| Levin, Evans, Comatarawammy et al. 1999. <sup>?</sup>  | E.A. 3 meses<br>8.<br>FLUPENTIXOL   | 8           | ↓ consumo   | Más del 75 % de desecho del consumo de cocaína en experimentación.  |
| Soyka y De Vogt. 2000. <sup>?</sup>                    | Revisión.<br>FLUPENTIXOL  |             | ↓ consumo   | Diferentes estudios en pacientes con trastornos psicóticos asociados.   |
| Cresani, Manay, Padula et al. 2001. <sup>#</sup>       | E.C.A. D.C. 1 mes<br>98.<br>RITANSERINA<br>10 mg, 40 pacientes<br>PBO, 40 pacientes | 98          | = consumo   | No diferencias entre grupo placebo y grupo medicado.  |

E.C.A. = Ensayo Clínico Aleatorio.  
PBO = Placebo.

D.C. = Doble ciego.  
E.A. = Ensayo Abierto.

- Olanzapina no evidencia (Kampman KM, 2004)

### USO DE ANTIEPILEPTICOS

| AUTORES Y AÑO   | DISENO Y CARACTERÍSTICAS  | Nº DE CASOS | VARIABLE RESULTADO   | RESULTADOS  |
|---|---|-------------|--|---|
| Muglion, Avants, De Philippo et al. 1998. <sup>?</sup>  | E.A. 3 meses<br>18.<br>LAMOTRIGINA<br>500 mg.<br>Inducción estándar 0<br>Inducción acelerada 10 | 18          | ↓ consumo<br>Mayor en grupo estándar.                              | Significativa disminución del consumo en el grupo al que se le fue prescrita la dosis con el aumento progresivo tipo. |
| Whitner, Saleem, McCance-Katz et al. 2000. <sup>?</sup> | E.C.A. D.C.<br>21.<br>LAMOTRIGINA:<br>125 mg<br>250 mg<br>PBO.                                  | 21          | ↓ efectos placeboos de la cocaína y producidos efectos relajantes. | Los pacientes tras la dosis o placebo se administraban una dosis de cocaína intranasal.                               |
| Mgnick, Henderson, Brady et al. 2001. <sup>#</sup>      | E.A. 2 meses<br>38.<br>CARBAPENTINA<br>1200 mg.   | 38          | ↓ consumo<br>↓ craving.  | Un 57 % de desecho del consumo y un 25 % de disminución del deseo de consumo.   |
| Mgnick, Henderson, Brady et al. 2001. <sup>?</sup>      | E.A. 2 meses<br>78.<br>VALPROATO SODICO.  | 78          | ↓ craving<br>Retención.  | 75 % de atención de los pacientes en tratamiento.   |
| Lima, Lima, Soares et al. 2001. <sup>#</sup>            | E.C.A. D.C. Revisión Cochrane<br>453.<br>CARBAMACEPINA  | 453         | = consumo que grupo placebo  | No diferencias entre grupo placebo y grupo medicado.  |

E.C.A. = Ensayo Clínico Aleatorio.  
PBO = Placebo.

D.C. = Doble ciego.  
E.A. = Ensayo Abierto.

Topiramato : puede reducir el craving y la impulsividad : Kampman 2005  
Múltiples ensayos estudios clínicos para el tratamiento del alcohol y la impulsividad.

## Carbamacepina

### Resultados principales

- Se incluyeron cinco estudios en la revisión,
- 455 personas asignadas al azar.
- No se encontró ninguna diferencia con respecto a la positividad de muestras de orina para determinar metabolitos de la cocaína.

### Conclusiones de los autores

- No hay evidencia actual que apoye el uso clínico de la carbamacepina para el tratamiento de la dependencia de la cocaína.

Lima AR, Lima MS, Soares BGO, Farrell M Carbamacepina para la dependencia de la cocaína (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

### USO DE FÁRMACOS DE DEPENDENCIAS:

| AUTORES Y AÑO                                      | DISENO Y CARACTERÍSTICAS                                    | Nº DE CASOS | VARIABLE RESULTADO     | RESULTADOS  |
|--|---|-------------|------------------------|---|
| McCance-Katz, Kohnen, Jarlous. 1998. <sup>?</sup>  | E.C.A. D.C.<br>20.<br>DISULFRAM:<br>250 mg<br>PBO.          | 20          | ↓ consumo              | Disminución del consumo. El disulfiram incrementa las concentraciones de cocaína. |
| Carrall, Nich, Ball et al. 1998. <sup>#</sup>      | E.C.A. 3 meses<br>122.<br>DISULFRAM:<br>250 mg.<br>PBO.     | 122         | ↓ consumo y Retención. | Los pacientes recibían también psicoterapia. Mejor con disulfiram y psicoterapia. |
| Petush, Carrall, Nich et al. 2000. <sup>#</sup>    | E.C.A. D.C. 3 meses<br>67.<br>DISULFRAM:<br>250 mg.<br>PBO. | 67          | ↓ consumo              | Pacientes con tratamiento y en Programa de Metadona.                              |
| George, Chewanski, Fales et al. 2000. <sup>#</sup> | E.C.A. D.C. 3 meses<br>15.<br>DISULFRAM:<br>250 mg.<br>PBO. | 15          | ↓ consumo Retención.   | Pacientes en mantenimiento con Bupropiona.  |
| Schmitz, Scotts, Rhoades et al. 2001. <sup>#</sup> | E.C.A. D.C. 3 meses<br>85.<br>NALTREXONA:<br>50 mg.<br>PBO. | 85          | ↓ consumo              | Los pacientes recibían también psicoterapia de prevención de recaídas.            |

E.C.A. = Ensayo Clínico Aleatorio.  
PBO = Placebo.

D.C. = Doble ciego.  
E.A. = Ensayo Abierto.

## Disulfiram

Desde hace más de 50 años ha sido usado para la dependencia alcohólica. Estudios recientes observan la viabilidad del tratamiento con disulfiram en pacientes con dependencia alcohol-cocaína y dependencia a cocaína ya que se ha observado una disminución en su consumo. Disulfiram inhibe la dopamina-hidroxilasa (DBH), que interviene en el paso de dopamina a epinefrina en el circuito de recompensa y otras vías cerebrales (Schottenfeld RS, Chawarski MC, George TP, Cubells JF Pharmacogenetics of disulfiram for cocaine treatment: Role of DBH genotype (2004))

Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. J Clin Psychopharmacol. 2006 Jun;26(3):290-302 The status of disulfiram: a half of a century later.

## Vacunas: Immunofarmacoterapia

- Immunofarmacoterapia se basa en la generación o administración de anticuerpos que son capaces de unirse a una diana (droga) antes de que alcance el cerebro.
- Se han estudiado inmunizaciones activas y pasivas con cocaína, nicotina, PCP, metanfetamina en modelos animales.
- Ensayos clínicos actualmente

Meijer MM, Matsumoto M, Janda KD, Wirsching P. Development of immunopharmacotherapy against drugs of abuse. Curr Drug Discov Technol. 2004 Jan;1(1):77-89

USO DE OTRAS SUSTANCIAS:

| AUTORES Y AÑO                                 | DISFENO Y CARACTERÍSTICAS | Nº DE CASOS                                | VARIABLE RESULTADO            | RESULTADOS   |
|---|---------------------------|--|-------------------------------|--|
| Levan, McDonnell, Evans et al. 1999.*         | E.C.A.<br>D.C.<br>3 meses | 14<br>PERGOLIDA<br>PBO.                    | Retención                     | Retención significativamente mayor en el grupo tratado que en el grupo control con placebo.                  |
| Malcolm, Kajdasz, Hanson et al. 2000.*        | E.C.A.<br>D.C.<br>5 años  | 466<br>PERGOLIDA<br>0,25 mg, 0,50 PBO, 100 | = consumo                     | Los pacientes además de cocaínomanos eran alcohólicos.   |
| Malcolm, Hanson, Sutherland et al. 2001.*     | E.C.A.<br>D.C.            | 259<br>PERGOLIDA:<br>0,25 mg<br>PBO.       | = consumo                     | En pacientes cocaínomanos, sin otra dependencia, la pergolida fue inferior al placebo.                       |
| Kampman, Volpicelli, Altschman et al. 2003.** | E.C.A.<br>D.C.<br>3 meses | 41<br>AMANTADINA:<br>PBO.                  | ↓ consumo.                    | Pacientes con síntomas severos de abstinencia de cocaína presentaban significativos reducciones del consumo. |
| Kampman, Volpicelli, Motwani et al. 2001.**   | E.C.A.<br>D.C.<br>3 meses | 108<br>PROPANOLOL:<br>PBO.                 | ↓ consumo                     | Sobretodo en pacientes con síntomas de abstinencia más severos.  |
| Ramkhuu, Danesh, Lundahl et al. 1999. #       | E.C.A.<br>D.C.<br>3 meses | 20<br>CITICOLINA:<br>500 mg:<br>PBO.       | ↓ consumo<br>↓ craving        | Disminución significativa del craving a las dos semanas de tratamiento.                                      |
| Grakowski, Roache, Schmitz et al. 1997.*      | E.C.A.<br>D.C.<br>3 meses | 24<br>METILFENIDATO:<br>20 mg<br>PBO.      | = consumo<br>= retención      | No se observaron diferencias entre el grupo tratado y el grupo control.                                      |
| Grakowski, Roache, Schmitz et al. 2001.*      | E.C.A.<br>D.C.<br>3 meses | 28<br>DEXTRORFETAMINA:<br>60 mg<br>PBO.    | ↓ consumo<br>Retención mayor. | Menor consumo y mayor retención en el grupo tratado.   |

E.C.A. = Ensayo Clínico Aleatorio. D.C. = Doble ciego.  
PBO = Placebo. EA = Ensayo abierto.

## Conclusiones

- Plan terapéutico
- Buscar contexto adecuado
- La mayoría de los ensayos clínicos tienen una duración de tres meses.
- En general todos los ensayos y estudios se circunscriben a experimentar la eficacia de un tratamiento tipo monoterapia.
- Politerapia de diferentes moléculas de diversos grupos farmacológicos Quizás este sea un campo de avance en un futuro cercano.

# **Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGÍA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

## **PATOLOGÍA DUAL**

**Dr. Roberto Rodríguez Jiménez**

*Médico psiquiatra  
Unidad de Conductas Adictivas  
(Alcohol y Patología Dual)  
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)*

Los dos artículos actualizados de revisión comentados durante la sesión de patología dual fueron:

- Green AI, Noordsky DL, Brunette MF y O'Keefe C: **Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention.** *Journal of Substance Abuse Treatment* (2008) 34,1: 61-71

Texto completo en:

[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T90-4P00S19-7&\\_user=4444581&\\_coverDate=01%2F31%2F2008&\\_alid=1179789504&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=5100&\\_sort=r&\\_st=4&\\_docanchor=&\\_ct=28&\\_acct=C000052167&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=4444581&\\_md5=065715169f3c90dcf995f700d8e12afe](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T90-4P00S19-7&_user=4444581&_coverDate=01%2F31%2F2008&_alid=1179789504&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5100&_sort=r&_st=4&_docanchor=&_ct=28&_acct=C000052167&_version=1&_urlVersion=0&_userid=4444581&_md5=065715169f3c90dcf995f700d8e12afe)

- Wobrock T y Soyka M. **Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder. Reviewing the evidence and clinical recommendations.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (2008) 32, 6: 1375 - 1385

Texto completo en:

[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6TBR-4RXJYVM-1&\\_user=4444581&\\_coverDate=08%2F01%2F2008&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_searchStrId=1179773030&\\_rerunOrigin=scholar.google&\\_acct=C000052167&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=4444581&\\_md5=67d14f4194012f94b01243161729f](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TBR-4RXJYVM-1&_user=4444581&_coverDate=08%2F01%2F2008&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1179773030&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000052167&_version=1&_urlVersion=0&_userid=4444581&_md5=67d14f4194012f94b01243161729f)

**Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**MANEJO DE PSICOFARMACOS  
EN LOS  
TRASTORNOS DE LA  
PERSONALIDAD**

Dr. Natalia Sartorius Calamai

*Médico psiquiatra  
Centro de Salud Mental de Arganzuela (Madrid)*

## ¿Son tratables todos los trastornos de la personalidad?

Natalia Sartorius

- Trastorno límite más tratable
- Trastorno esquizotípico
- Trastorno antisocial (tipo impulsivo)
- Trastorno evitativo
- Trastorno dependiente
- Trastorno histriónico
- Trastorno esquizoide
- Trastorno paranoide
- Trastorno obsesivo menos tratable

- No existe un síntoma fundamental
- Múltiples combinaciones **sindrómicas posibles**

- Rasgos
- Síntomas primarios
- Trastornos Eje I asociados

- Depresión más tratable
- Ansiedad
- Síntomas psicóticos
- Impulsividad
- Inestabilidad emocional
- Errores perceptivos
- Inhibición-evitación
- Dependencia
- Introversión-extroversión
- Inseguridad-dependencia del refuerzo
- Desconfianza
- Obsesividad- perfeccionismo
- Dramatización
- Necesidad de estima
- Indiferencia
- Envidia
- Egocentrismo
- Asocialidad
- Autoimagen menos tratable

## TRASTORNO LIMITE DE LA PERSONALIDAD

- **Disregulación emocional**
- **Alteraciones de la identidad**
- **Sentimientos de vacío**
- **Inestabilidad relaciones interpersonales**
- **Pánico al abandono**
- **Disociación o ideación paranoide**
- **Ira impulsiva**
- **Impulsividad autolesiva**
- **Intentos de suicidio**

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- **Abandono** Los sujetos con un trastorno límite de la personalidad son extremadamente sensibles a experiencias que lleven aparejadas una separación real o imaginaria, con vivencias de abandono.
- **Relaciones Interpersonales** Patrón de relaciones interpersonales intensas e inestables
- **Identidad frágil** con pautas de funcionamiento oscilante, dudas de su autoimagen, o de la idea de sí mismos.
- **Inestabilidad afectiva, impulsividad y alteraciones perceptivas**

## Afecto

- Ansiedades flotantes; angustia libre paralizante a la posibilidad de verse solos.
- muy inestable sufriendo variaciones con mucha frecuencia.
- Estados de abatimiento de corte depresivo con vivencias de vacío y comportamientos letárgicos.
- Estados de ansiedad con gran carga de irritabilidad que puede dar lugar a una rabia intensísima y auténticas agitaciones psicomotoras con descarga de una furia difícil de contener.
- Casi siempre es identificable un estresante (amenaza de separación, frustración) que actúa como gatillo en un estado de gran reactividad.
- Viven atormentados por sentimientos crónicos de vacío, aburrimiento, buscando siempre en el entorno alguien o algo que les llene, incapaces de hacerlo por ellos mismos

## impulsividad

- **Impulsividad** : dificultad de manejarse con el pensamiento en la abstracción, de tolerar demoras ante su demanda de satisfacción
- Tienen a actuar las dificultades
- Actuaciones peligrosas, sobre todo para sí mismos pero también para el medio.
- Alta frecuencia de ludopatía, trastornos de alimentación, consumo de drogas, conducción peligrosa o sobredosis hasta prácticas sexuales polimorfas donde se desvela lo frágil de su identidad.
- Son frecuentes las amenazas o gestos suicidas y las autoagresiones severas (automutilaciones), muy alta la tasa de suicidios consumados (8-10%).

## Alteraciones perceptivas-cognitivas

- Una posible respuesta a las situaciones de estrés es la aparición de una vivencia delirante de carácter paranoide, de escasa sistematización. La sensación de ser mirados, objeto de burla, señalados, se hace muy intensa, asociada o no a sentimientos de despersonalización y desrealización.
- Aparición de estados de disociación de la conciencia con vivencias de extrañamiento o pérdida de la consistencia del Yo que aparece sumido en estados oniroides, transicionales y asociados a toda la gama de trastornos disociativos (desde la personalidad múltiple hasta la fuga psicógena)

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Limitado a periodos de crisis versus prolongado
- Muchos pacientes polimedicados (50% más de 3 fármacos)
- Potencialmente peligroso a largo plazo
- Cuidado sobredosificación, mal uso y abuso

## Aspectos fundamentales del tratamiento

- **continuidad de cuidados** entre los diversos niveles asistenciales y por los diversos profesionales de diferentes orientaciones que intervengan en el tratamiento. Cada uno aportará un granito de arena al tratamiento. Si lo hacen de forma coherente y constructiva el tratamiento funcionará. Si es al contrario habrá serios problemas
- Son los pacientes que más servicios consumen (consultas ambulatorias, urgencias, hospitalización, hospital de día, etc) que con frecuencia **menos se benefician** permaneciendo inalterados por los tratamientos.
- Como regla general todas aquellas medidas que favorezcan el establecimiento de una **alianza terapéutica** estable resultan la premisa de cualquier intervención.

## Fundamentos del tratamiento farmacológico

- ✓ Se basa en la existencia de una disregulación sistemas neuroquímicos en algunas dimensiones de la personalidad.
- ✓ Modula la intensidad de los síntomas pero no los elimina.
- ✓ Mejora el funcionamiento del paciente pero no "trata" el trastorno.
- ✓ Es un apoyo al plan terapéutico general.

## Fundamentos del tratamiento farmacológico (II)

- ✓ Debe ir dirigido al control de una particular dimensión conductual.
- ✓ La eficacia de un plan terapéutico siempre es mayor si se incluye un tratamiento psicofarmacológico.
- ✓ No transmitir al paciente la idea errónea de que sus respuestas emocionales están condicionadas exclusivamente de forma biológica.

## Fundamentos del tratamiento farmacológico (III)

- ✓ No debe cambiarse de forma continua ante la aparición de nuevos episodios de la alteración conductual que se trata de controlar.
- ✓ Por el contrario, tampoco ser rígido con determinadas "creencias" de eficacia: individualizar.
- ✓ Intentar minimizar los efectos secundarios.
- ✓ No retirar –si es eficaz- aunque se hayan "controlado" los síntomas/retirar en cuanto se controlen.

## Limitaciones del tratamiento

- Los fármacos pueden modular los síntomas afectivos, impulsivos y cognitivos pero no eliminan los sentimientos de vacío, tristeza o angustia que producen las separaciones, los rechazos o abandonos (u otros estresores vitales).
- Cambiar de fármaco o añadir uno nuevo es generalmente inútil e incluso contraproducente porque le damos al paciente el mensaje de que sus respuestas emocionales son meros síntomas biológicos que las medicaciones eliminan

## Objetivos del tratamiento psicofarmacológico

- ✓ Estabilizar síntomas de disregulación afectiva (labilidad, irritabilidad, depresión, etc).
- ✓ Control de los impulsos (auto/heterolesiones, abuso sustancias, etc)
- ✓ Tratamiento alteraciones perceptivas (ilusiones, desrealización) y del pensamiento (susplicacia, referencialidad, etc).
- ✓ Tratamiento comorbilidad

## Comorbilidad

- T. Estado de ánimo ≈ Depresiones Atípicas
- T. abuso de sustancias (alcohol y alucinógenos)
- T. Conducta alimentaria, especialmente bulimia
- T. Estrés Postraumático
- T. Déficit atención con hiperactividad
- T. Control Impulsos (ludopatía, etc)
- Otros Trastornos de la personalidad, especialmente narcisistas, histriónicos y antisocial

## Guía práctica de la APA (2006)

- Estudios de Siever(1991)y Soloff(1998):afectivo,conductual y cognitivo.
- Cada dimensión clínica responde a una estrategia farmacológica:
  - Inestabilidad afectiva
  - Descontrol de impulsos
  - Alteraciones cognitivo-perceptivas

## INESTABILIDAD AFECTIVA

- Incluye: labilidad emocional,irritabilidad,ira e hiperreactividad emocional.
- ISRS (amplia base empírica,amplio espectro terapéutico, seguridad de sobredosis,escasos efectos adversos)

## Tratamiento con ISRS

- Fluoxetina(20-80mg/día).Evidencia en tto agudo, de continuación y mantenimiento. Especialmente útil si ira incontrolada
- Sertralina(200mg/día)
- También: Venlafaxina(hasta 400mg/día)

## Tratamiento con benzodiacepinas

- En general desaconsejado por riesgo de abuso y tolerancia
- Descrito descontrol conductual con alprazolam
- Si ansiedad refractaria
- Mejor clonacepam

## Tratamiento con antipsicóticos

- Si descontrol conductual, intensa rabia, hostilidad o autolesión
- Haloperidol: consigue un control inmediato de la conducta

## Estabilizadores del ánimo

- Litio
- Carbamacepina
- Valproato

No estudios randomizados ni doble ciego ni controlados.

## Duración del tratamiento

- Al ser la disregulación afectiva una dimensión del temperamento del borderline y no una enfermedad aguda la duración del tratamiento no se puede definir
- Si clara mejoría en calidad de vida, estrategias de afrontamiento y relaciones interpersonales...se puede valorar la interrupción del tratamiento.

**TABLE 2. Psychopharmacological Treatment Recommendations for Affective Dysregulation Symptoms in Clients With Borderline Personality Disorder**

| Drug Class                       | Specific Medications Studied                     | Symptoms for Which Medication Is Recommended  | Strength of Evidence <sup>a</sup> | Issues  |
|----------------------------------|--|---|-----------------------------------|---|
| SRIs and related antidepressants | Fluoxetine, sertraline, venlafaxine <sup>b</sup> | Depressed mood, mood lability, rejection sensitivity, anxiety, impulsivity, self-mutilation, anger/hostility, psychoticism, and poor global functioning | A                                 | Relatively safe in overdose; favorable side effect profile; evidence obtained from acute (6–14 weeks), continuation (up to 12 months), and maintenance (1–3 years) treatment trials; second SSRI trial may still be effective if first trial fails ("salvage strategy," strength of evidence=C)   |
| MAOIs                            | Phenelzine, tranylcypromine                      | Mood reactivity, rejection sensitivity, impulsivity, irritability, anger/hostility, atypical depression, hysteroid dysphoria                            | B                                 | Second-line treatment after SSRI failure; complete elimination of initial SSRI required before MAOI treatment; adherence to required dietary restrictions problematic; effective for atypical depression only when borderline personality disorder is secondary, not primary, diagnosis   |
| Mood stabilizers                 | Lithium carbonate                                | Mood lability, mood swings, anger, suicidality, impulsivity, poor global functioning  | C                                 | Can be used as primary or adjunctive treatment (overlaps with treatment of impulsive-behavioral domain); narrow margin of safety in overdose; blood level monitoring required; risk of hypothyroidism; to date, best studied of the mood stabilizers in treatment of personality disorders, but older literature focuses on reduction of impulsive behavior |
|                                  | Carbamazepine                                    | Suicidality, anxiety, anger, impulsivity  | C                                 | Efficacy in patients exhibiting hysteroid dysphoria; can precipitate melancholic depression; risk of bone marrow suppression; blood draws required to monitor WBC count   |
|                                  | Valproate  | Global symptom severity, depressed mood, anger, impulsivity, rejection sensitivity, irritability, agitation, aggression, anxiety                        | C                                 | Efficacy in patients exhibiting hysteroid dysphoria; can precipitate melancholic depression; risk of bone marrow suppression; blood draws required to monitor WBC count   |
| sedating antipsychotics          | Alprazolam, clonazepam                           | Refractory anxiety, impulsivity, agitation  | C                                 | Risk of abuse, tolerance; alprazolam associated with behavioral dyscontrol  |
| neuroleptics <sup>c</sup>        | Haloperidol                                      | Behavioral dyscontrol, anger/hostility, assault, self-injury  | A                                 | Rapid onset of effect provides immediate control of behavior  |

Ratings used by Johnson and Potter (2): A—supported by two or more randomized, placebo-controlled, double-blind trials; B—supported by at least one randomized, placebo-controlled, double-blind trial; C—supported by open-label studies, case reports, and studies that do not meet standards of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. See text for specific supporting studies.

<sup>a</sup>Agents primarily used as adjunctive treatment.

## Tratamiento del descontrol de impulsos

- ISRS (fluoxetina y sertralina): efecto precoz
- Estrategias de potenciación:
  - Bajas dosis de antipsicóticos(haloperidol, risperidona, olanzapina, aripiprazol, clozapina-hostilidad y automutilaciones graves)
  - Carbonato de litio
  - la carbamazepina y el valproico se usan con frecuencia a pesar de que los estudios son poco concluyentes.
  - Estudios preliminares apoyan la utilización de naltrexona para las conductas de automutilación graves

**TABLE 3. Psychopharmacological Treatment Recommendations for Cognitive-Perceptual Symptoms in Clients With Borderline Personality Disorder**

| Drug Class                       | Specific Medications Studied | Symptoms for Which Medication Is Recommended   | Strength of Evidence <sup>a</sup> | Issues   |
|----------------------------------|------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| SRIs and related antidepressants | Fluoxetine, sertraline       | Impulsive aggression, anger, irritability, self-injurious behavior, poor global functioning  | A                                 | Effects on anger and impulsive aggression may appear earlier and independently of effects on depressed mood and anxiety; no published literature on second "salvage" trials if first trial fails to reduce impulsive behavior  |
| MAOIs                            | Phenelzine, tranylcypromine  | Anger, irritability, impulsivity in patients with hysteroid dysphoria  | A                                 | Second-line treatment after SSRI failure; complete elimination of initial SSRI required before MAOI treatment; adherence to required dietary restrictions problematic  |
| Mood stabilizers                 | Lithium carbonate            | Impulsive aggression in patients with related personality disorder, impulsive behavior in patients with borderline personality disorder                  | A                                 | Can be used as primary or adjunctive treatment (overlaps with treatment of affective dysregulation domain); older literature does not address borderline personality disorder; toxicity a concern in overdose; blood monitoring necessary; risk of hypothyroidism with long-term use |
|                                  | Carbamazepine                | Impulsivity in patients with hysteroid dysphoria   | C                                 | Risk of precipitating melancholic depression reported; blood monitoring required   |
|                                  | Valproate                    | Impulsive aggression, agitation; for adolescents with disruptive behavior disorders, tension, anxiety, chronic temper outbursts, poor global functioning | C                                 | Few studies support for this indication despite widespread use; one randomized, placebo-controlled, double-blind trial is under way  |
| atypical neuroleptics            | Clozapine                    | Severe self-mutilation, psychoticism   | C                                 | Risk of agranulocytosis renders clozapine treatment a last resort for this indication; blood monitoring required   |
| typical neuroleptics             | Haloperidol                  | Acute anger, hostility, assaultiveness, self-injury  | A                                 | Non-specific effects on impulsivity as adjunctive agent; more specific effects on anger; rapid onset of effect provides immediate control of escalating impulsive symptoms   |

Ratings used by Johnson and Potter (2): A—supported by two or more randomized, placebo-controlled, double-blind trials; B—supported by at least one randomized, placebo-controlled, double-blind trial; C—supported by open-label studies, case reports, and studies that do not meet standards of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. See text for specific supporting studies.

<sup>a</sup>Agents primarily used as adjunctive treatment.

## Tratamiento de las alteraciones cognitivo-perceptivas

- Antipsicóticos a dosis bajas:
  - Haloperidol y otros clásicos
  - Risperidona,olanzapina, clozapina

ISRS: mejoran la irritabilidad, la hostilidad y la agresión impulsiva

**TABLE 4. Psychopharmacological Treatment Recommendations for Cognitive-Perceptual Symptoms in Clients With Borderline Personality Disorder**

| Drug Class                      | Specific Medications Studied   | Symptoms for Which Medication Is Recommended   | Strength of Evidence <sup>a</sup> | Issues  |
|---------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Typical neuroleptics (low-dose) | Haloperidol, perphenazine, flupentixol, loxapine, chlorpromazine, thioridazine | Hostility, rejection sensitivity, anger, self-mutilation, and severe, nondepressive psychoticism                 | A                                 | Effects demonstrated in short-term studies (e.g., 2–16 weeks) with evidence over longer trials (e.g., 12 weeks) with increased efficacy, depression, reduction of recurrent parasuicide behaviors reported in one long-term (6 months) study; risk of tardive dyskinesia with long-term treatment |
| Atypical neuroleptics           | Clozapine, olanzapine, risperidone   | In-hospital, acute or for typical neuroleptics as well as self-mutilation and severe, nondepressive psychoticism | C                                 | No published randomized, placebo-controlled, double-blind trials in support of this indication despite widespread use; risk of agranulocytosis makes clozapine treatment a last resort for this indication  |
| SRIs <sup>b</sup>               | Fluoxetine, sertraline   | Irritability, anger/hostility, depressed mood, impulsive aggression  | A                                 | Especially effective if effective symptoms are present overlap with treatment of affective dysregulation and impulsive-behavioral domains; adherence to required dietary restrictions problematic   |
| MAOIs <sup>c</sup>              | Phenelzine, tranylcypromine  | Same as for SRIs   | A                                 | Especially effective if effective symptoms are present overlap with treatment of affective dysregulation and impulsive-behavioral domains; adherence to required dietary restrictions problematic   |

Ratings used by Johnson and Potter (2): A—supported by two or more randomized, placebo-controlled, double-blind trials; B—supported by at least one randomized, placebo-controlled, double-blind trial; C—supported by open-label studies, case reports, and studies that do not meet standards of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. See text for specific supporting studies.

<sup>a</sup>Agents primarily used as adjunctive treatment.

## Recomendaciones de la NICE 2009

- No hay evidencia de que exista un tratamiento específico para el TBP, ni para sus síntomas.
- No utilizar antipsicóticos a medio-largo plazo.
- Tratar siempre lo comórbido
- Reducir o suspender tratamientos innecesarios
- Tratamientos muy breves si crisis(1 sem)
- Definir y monitorizar los síntomas a tratar. Anticipar la duración del tratamiento.
- No polimediar; elegir los mejor tolerados, menor poder adictivo, poco riesgo en sobredosis.
- Jamás sustituye tratamiento psicológico.

## Evidencia en el tratamiento de los síntomas

- **Ansiedad:** estudios con Topiramato y aripiprazol.No evidencia.
- **Depresión:** hay evidencia de que la Amitriptilina mejora los síntomas. Estudios con ISRS, Topiramato y Aripiprazol.
- **Hostilidad:** Haloperidol, aripiprazol, topiramato y fenelcina; evidencia de un efecto modesto.
- **Impulsividad:** ni los antipsicóticos ni los antidepressivos han mostrado efectividad.

## Evidencia en algunas escalas

- Funcionamiento global(GAF): nada. Pequeño estudio utilizando haloperidol a dosis bajas.
- Escala de Mental Distress (SCL-90): alguna evidencia en un estudio con Aripiprazol.
- Automutilación/autolesión/suicidio: nada
- Psicopatología(BPRS): mejor placebo que carbamacepina.

## En resumen:

- Mucho compromiso, comprensión, cuidado del vínculo, coherencia, paciencia
- Fundamental sentirse parte de un conjunto de tratadores
- Conciencia de lo limitado de la intervención farmacológica y de su significado
- No sustituir la impotencia/sordera por pastillas
- El ISRS que mejor tolere el paciente y en algún momento del proceso dosis bajas de un antipsicótico o topiramato o alguna benzodiacepina puntual.

## Trastorno narcisista de la personalidad

- Ningún tratamiento específico exitoso
- Tratar la comorbilidad eje I
- Hipersensibilidad a los efectos 2º que afectan al rendimiento intelectual y a la función sexual.

## Trastorno antisocial de la personalidad

- Ciertos síntomas y conductas pueden responder a la intervención farmacológica  
Soloff 1998 (conducta-impulsividad, afectivos y cognitivo-perceptivos). No está claro que la evidencia encontrada en el tratamiento de estos síntomas en pacientes borderline pueda extrapolarse a esta población
- Fundamental tratar comorbilidad en el ejeI
- Síntoma más inquietante: la violencia

## Agresividad y violencia

- Dos formas de agresividad con diferencias fisiológicas, farmacológicas y médico-legales (Mc Ellistrem 2004):
  1. Agresividad afectiva: altos niveles de estimulación simpática y emoción (rabia, ira). Reacción a una amenaza inminente.
  2. Agresividad predadora: fría, planificada y con propósito.

## Tratamiento psicofarmacológico de la agresividad

- Agresividad afectiva: benzodiazepinas  
Litio  
Fluoxetina
- Agresividad predadora: propranolol  
litio  
fluoxetina

## Tratamiento de la personalidad antisocial

- La disfunción serotoninérgica explicaría la disforia, la disregulación emocional, la impulsividad, la disminución de la capacidad para disminuir respuestas aprendidas ante el castigo.
- Utilizar medicamentos seguros y benignos, y cuantificar la mejoría.

## Trastornos de la personalidad grupo A

- Pocos estudios prospectivos, aleatorios controlados, por lo difícil de mantener este tipo de pacientes en un tratamiento prolongado.

## Trastorno paranoide de la personalidad

- En general poco eficaz
- Dosis bajas de antipsicóticos: cuando son eficaces indican más una vulnerabilidad a la psicosis que tendencias paranoides profundamente incrustadas en la personalidad.
- Rechazan los psicofármacos por mantener la alerta.
- Algún estudio empírico de los 80: pimozide

## Trastorno esquizotípico de la personalidad

- Risperidona Koenisberg et al, 2000
- Dosis bajas de antipsicóticos (Markovitz 2001)
- Olanzapina
- Ziprasidona
- Antipsicóticos clásicos

## Trastornos de la personalidad grupo C

- Poco efectivo el tratamiento farmacológico
- Valorar psicoterapias individuales dinámicas o cognitivo-conductuales de larga evolución (buen pronóstico frente a otros trastornos de la personalidad)

## Trastorno de la personalidad por evitación

- Ningún tratamiento para la personalidad pero sí para la Fobia Social del eje I
- Síntomas nucleares como la timidez, la hipersensibilidad al rechazo y al dolor psíquico, que refuerzan cogniciones distorsionadas relacionadas con la autocrítica y el retraimiento, mejoran con IMAOs, ISRS y venlafaxina.

## Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad

- No resultados concluyentes
- Benzodíacepinas y betaxolol durante tiempos breves para el manejo de la ansiedad.
- Parámetro positivo de predicción de respuesta a ISRS si depresión

# **Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

## **PSICOFARMACOS EN ANCIANOS**

Dr. Luis Agüera Ortiz

*Médico psiquiatra  
(Interconsulta - Psicogeriatría)  
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)*

# Psicofarmacología Geriátrica esencial

Dr. Luis F. Agüera Ortiz  
S. de Psiquiatría  
H. Universitario 12 de Octubre  
Universidad Complutense  
Madrid

## Mensajes clave

- T. Psicogerítricos: Gran prevalencia e impacto sobre la calidad de vida
- Revolución farmacológica
  - Facilidad de uso
  - Seguridad
- Accesibilidad del tratamiento
  - A pacientes
  - Por cualquier médico
- Perseguir la remisión sintomática

## Psicofarmacología geriátrica

- Fragilidad / vulnerabilidad del anciano
- Diversos grados de patología
- Polifarmacia
- Expectativas de vida variable (17 años a partir de los 65 años)
- Derecho a la salud, dignidad y óptima calidad de vida

## Psicofarmacología geriátrica: cambios farmacocinéticos

Poco efecto en la absorción, pero...

- disminuye Agua corporal
- aumenta Volumen de distribución: mayor relación grasa / músculo
- disminuye Albúmina: menor unión a proteínas. (Clínicamente no muy significativo)
- mayor Tiempo para alcanzar el pico de niveles plasmáticos
- Menor Dosis con algunas moléculas
- Mayor variabilidad individual en la consecución de niveles plasmáticos estables

## Psicofarmacología geriátrica: farmacocinética

- < Metabolismo hepático
- < Aclaramiento renal
- Enfermedades coexistentes
  - Cardiovasculares
  - Neurológicas
  - Renales / Hepáticas
- Polifarmacia: >riesgo interacciones

## Psicofarmacología geriátrica: Farmacodinámica

- Cambios estructurales en el SNC
  - Vasculares, atrofia...
- Cambios funcionales
  - Neurotransmisores



Mayor sensibilidad a efectos terapéuticos y tóxicos de los psicofármacos

### La nueva psicofarmacología

- Revolución de las nuevas moléculas
- Hallazgos tras diseños farmacológicos específicos
- En muchos casos similar seguridad y dosis que en adultos

### La nueva psicofarmacología

En general los nuevos compuestos han proporcionado una mayor seguridad y facilidad de uso



### La nueva psicofarmacología

Con similar eficacia



### La nueva psicofarmacología

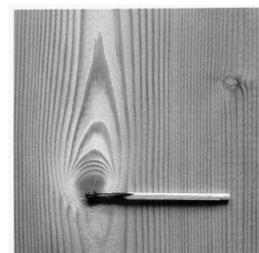
¿Es el precio un factor verdaderamente relevante en estas patologías y grupo de edad?



¿De qué fármacos disponemos y cuáles son preferibles ?



Ansiedad



## Estrategias de tratamiento farmacológico de los T. de ansiedad en el anciano

| Trastorno   | T. de elección                       | T. alternativos             |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>T.A.Generalizada</li> <li>T. de Pánico con o sin agorafobia</li> </ul> | Benzodiacepinas<br>ISRS / Alprazolam | Pregabalina<br>Imipramina   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>T.O.C.</li> <li>Ansiedad severa</li> <li>Demencia</li> </ul>           | ISRS<br>NL atípicos<br>NL atípicos   | Clomipramina<br>Gabapentina |

## Benzodiacepinas

Cambios relacionados con la edad en la vida media (T1/2) de eliminación de algunas BDZ

| Fármaco      | Cambio en la T1/2   | Dosis mg/día |
|--------------|---------------------|--------------|
| • Lorazepam  | Sin cambios         | 0,5 a 3      |
| • Oxazepam   | Sin cambios         | 10 a 30      |
| • Alprazolam | ↑ 50%, V>M          | 0,25 a 2     |
| • Diazepam   | ↑ más del 100%, V>M | 5            |

V: Varón, M: Mujer

Spar, JE 1990

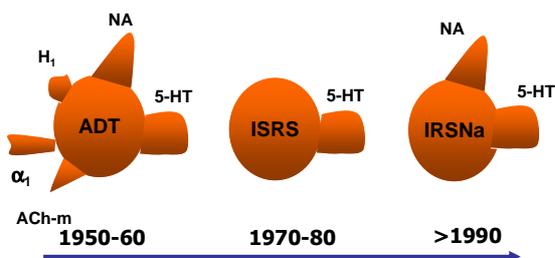
## Alternativas a las BDZ

- En pacientes que no responden a dosis medias de benzodiacepinas el incremento de dosis suele ser inútil
- Alternativas
  - Neurolépticos convencionales muy problemáticos
  - Neurolépticos atípicos bien tolerados
  - Consideraciones éticas
  - Uso a dosis bajas
    - Risperidona 0,5 mg/día
    - Olanzapina 5 mg/día
  - Anticonvulsivantes
    - Gabapentina 900 a 1200 mg/día
    - Pregabalina 50 a 150 mg/día

## Depresión



## Tratamiento farmacológico: perspectiva histórica



F. Artigas

## Tricíclicos

- Pocos estudios controlados y aún menos con placebo
- Perfil problemático de efectos secundarios
- Avalados por la clínica
- Su uso en ancianos restringido a manejo especializado

## ISRSs

### Los ISRS como grupo

- Han sido estudiados extensivamente en ensayos clínicos controlados en adultos y ancianos
- Perfil distinto y más leve de efectos secundarios
- Claramente menor toxicidad somática y cognitiva que los ADT

## Diferencias entre los distintos ISRS (I)

|                                 | Fluvoxamina | Fluoxetina                 | Paroxetina  | Sertralina  | Citalopram |
|---------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|------------|
| <b>Absorción</b>                | Buena       | Buena                      | Buena       | + alimentos | Buena      |
| <b>Unión a proteínas</b>        | 77%         | 95%                        | 95%         | 99%         | 80%        |
| <b>T½ Elimnac.</b>              | 20 h.       | 5 días<br>+Norflo. 19 días | 21 h.       | 26 h.       | 35h.       |
| <b>Farmacocinética Lineal</b>   | Sí          | No                         | No          | Sí          | Sí         |
| <b>Enf. Renal</b>               | Mínimo      | Mínimo                     | ↓ Cmax      | Mínimo      | Mínimo     |
| <b>E. Hepática</b>              | ↑ T½        | ↑ T½                       | ↓ Eliminac. | -           | ↑ T½       |
| <b>Influencia de edad en T½</b> | =           | =                          | ↑           | ↑           | ↑          |

## Diferencias entre los distintos ISRS (II)

|                       | Fluvoxamina | Fluoxetina | Paroxetina | Sertralina | Citalopram |
|-----------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Dosis (mg/día)</b> | 100-200     | 20-30      | 20-30      | 50-150     | 20-30      |
| <b>Interacciones</b>  | **          | ***        | ***        | *          | *          |

## Antidepresivos duales

- Los antidepresivos que actúan sobre los sistemas **Noradrenérgicos** y **Serotoninérgicos**
  - Tienen un inicio **más rápido** y un espectro de acción más amplio.
  - Son **eficaces** en conseguir más pacientes libres de síntomas (remisión).
  - Son especialmente útiles tanto como **primera elección** como en pacientes refractarios.
  - Clara utilidad en ancianos

## Antidepresivos duales

### **Venlafaxina**

- Estudios en ancianos
  - Kahn 1995; Mendlewicz 1995; Holliday 1995; Mahapatra 1997; Staab 2000
- Efectos 2os ≈ ISRS: Retard
- Perfil favorable de eficacia
- Escasas interacciones y unión a proteínas
- Dosis: 75 a 225 mg/día

## Antidepresivos duales

### **Mirtazapina**

- Estudios en ancianos
  - Halikas, 1996 Hoyberg, 1996
- Perfil favorable de eficacia e interacciones
- Uso en asociación
- Dosis: 30 mg/día
- Efectos 2os: Somnolencia y ganancia de peso

## ¿Novedades en el tratamiento de la depresión?

Búsqueda de nuevas moléculas o perfeccionamiento de las existentes



## Escitalopram

- El enantiómero puro del citalopram que media la actividad ISRS
- El más selectivo ISRS
- Aún menor afinidad por receptores post-sinápticos
- Interesante en Depresión Geriátrica
- Dosis 10-15 mg

Burke 2001, Wade 200, Gorman 2001

## Duloxetina

- Antidepresivo dual
- Efecto analgésico
- Activo en incontinencia urinaria
- Perfil favorable de uso en ancianos
- Protege capacidad cognitiva

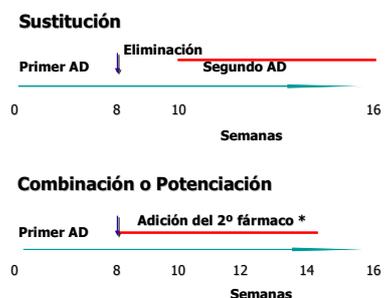
## Novedades

- Bupropion
- Agomelatina

## Estrategias para mejorar o conseguir la respuesta

- Optimización: Fundamentalmente cambios en la dosis o en el modo de administración
- Sustitución: Cambio de molécula
- Combinación: de dos o más antidepresivos
- Potenciación ("*augmentatiort*"): Adición de otros fármacos no antidepresivos
- Tratamientos no farmacológicos
  - TEC
  - EMC

## Escala temporal de intervenciones



\* Antidepresivo, ej. Mirtazapina, u otro, ej. Litio

### Combinación de dos antidepresivos Características y metas

- Mantener el primer AD
- Añadir un AD escogido específicamente por su perfil complementario
  - Se deben combinar mecanismos de acción diferentes, no simplemente fármacos diferentes
- Con el fin de:
  - mejorar la respuesta del primer AD
  - conseguir respuesta en un no respondedor

### Trastorno Bipolar

- Litio
- Anticonvulsivantes
  - Antiguos
  - Nuevos



### Psicosis



### Psicosis

Los ancianos sufren fenómenos psicóticos con mayor frecuencia

- Esquizofrénicos desde la juventud
- Esquizofrenia tardía
- T. Delirante: paranoia
- Psicosis en la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

### Neurolépticos convencionales

#### **Ventajas**

- Acción conocida. Experiencia amplia en su uso
- Eficaces en síntomas psicóticos y conductuales
- Efectos sedativos e hipnóticos

#### **Inconvenientes**

- La sedación puede ser excesiva
- Hipotensión ortostática: Caídas
- Alteraciones conducción cardíaca
- Síntomas anticolinérgicos: Agravamiento del trastorno cognitivo, Confusión, estreñimiento...
- Síntomas extrapiramidales: Temblor, rigidez, acatisia, discinesia tardía

### Neurolépticos atípicos

#### Ventajas

- Similar eficacia
- Mayor facilidad de uso
- Drástica reducción en efectos secundarios
- Mejora o no alteración en capacidades cognitivas

**El precio no puede ser considerado una limitación en esta patología**

### Tratamiento neuroléptico

- Los neurolépticos atípicos son el tratamiento de elección
- Los neurolépticos convencionales conservan su indicación en manejo agudo y a corto plazo o en combinación con atípicos

### Neurolépticos atípicos

- Curva de respuesta más lenta al principio (en J)
- Si tras 4 semanas no hay respuesta, cambiar a una segunda sustancia
- Delimitar duración del tratamiento
- La elección del neuroléptico depende
  - De su eficacia en cada paciente
  - Del perfil de efectos secundarios en función de las características del paciente
- Valorar posible necesidad / tolerabilidad a efectos 2ºs: extrapiramidales, sedación, hipotensión, ganancia de peso

### Risperidona en ancianos

- Dosis media según indicación (0,5 a 4 mg/día)
  - Demencia: 1 mg/día
  - Psicosis tardía: 1 a 3 mg/día
  - Esquizofrenia desde joven: 2 a 4 mg/día
- Repartida en una o dos tomas diarias
- Comenzar con dosis bajas (0,25 ó 0,5 mg/día)
- Aumentos de 0,5 mg cada 5-7 días
- Efectos 2os
  - Algo más SEP
  - Hipotensión al principio

### Olanzapina en ancianos

- Amplio rango de dosis: 2,5 a 10 mg
- Dosis más cercanas al adulto
- Dosis única diaria nocturna o diurna
- Efectos secundarios (aprovechables?)
  - Sedación
  - Aumento de peso
- La acción anticolinérgica sin efectos negativos significativos sobre la cognición

### Quetiapina en ancianos

- Una o dos tomas al día
- Preferentemente de noche
- Titulación lenta: al menos dos semanas
  - Evita la sedación y el mareo
- Dosis inicial: 12,5 a 25 mg /día
- Rango típico de dosis: 75-200 mg/día
- Dosis media: 100 mg
- Ausencia total de efectos extrapiramidales

### Ziprasidona en ancianos

- Escasa información en ancianos pero buen perfil
- Eficaz en psicosis y en depresión asociada
- Dosis 80-160 mg
- Similar dosis en adultos y ancianos
- Muy escasas interacciones
- Baja producción de S. Extrapiramidales

### Algunas situaciones clínicas frecuentes

### Uso de antidepresivos en situaciones comprometidas

|                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| Cardiopatía Isquémica ☺ | ISRSs y duales            |
| Antiarrítmicos ☹        | Fluoxetina y Paroxetina   |
| Digitálicos ☹           | ISRSs (paroxetina) y ADTs |

### Uso de antidepresivos en situaciones comprometidas

|                                  |                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Teofilina                        | ☹ Fluvoxamina                       |
| Antidiabéticos orales e insulina | ☹ ISRSs (vigilar glucemia)          |
| Diabetes                         | ☹ N. atípicos (olanzapina)          |
| Anticoagulantes Orales           | ☹ ADTs y ISRSs: Monitorizar niveles |
|                                  | ☺ Venlafaxina                       |

### Uso de psicofármacos en situaciones comprometidas

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| Anorexia | ☹ Fluoxetina             |
|          | ☺ ADTs & Sertralina      |
|          | ☺ Mirtazapina            |
| Cefalea  | ☹ ISRSs, esp/ Fluoxetina |
|          | ☺ Venlafaxina            |

### Uso de psicofármacos en situaciones comprometidas

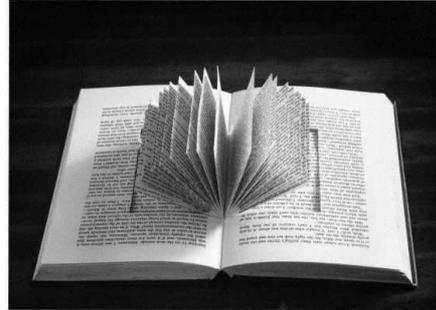
#### E. De Alzheimer

- ☹ Anticolinérgicos (ADTs, tioridazina)
- ☺ ISRSs Mirtazapina y Venlafaxina
  - ☹ Fluoxetina puede dificultar la cognición
  - ☺ Sertralina y citalopram pueden mejorarla
- ☹ IACh + Anticolinérgicos
- ☹ Benzodiazepinas reacción paradójica
- ☺ Risperidona Olanzapina Quetiapina

## Uso de psicofármacos en situaciones comprometidas

|                         |    |   |
|-------------------------|----|---|
| Enfermedad de Parkinson | ☹️ | ISRSs pueden producir o incrementar SEP |
|                         | ☹️ | Fluoxetina y paroxetina                 |
|                         | 😊  | ADTs                                    |
|                         | ☹️ | ISRSs + Selegilina                      |
| ACV                     | 😊  | Citalopram                              |

# Demencia



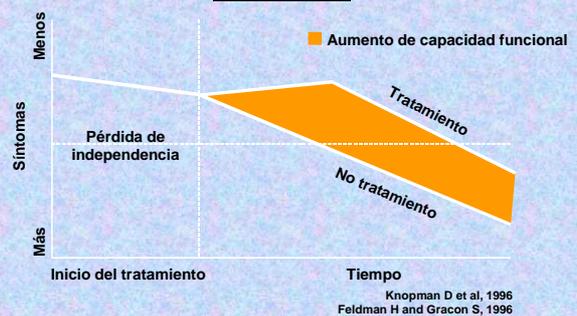
## Inhibidores de la AchE

|           | Donepezilo | Rivastigmina     | Galantamina     |
|-----------|------------|------------------|-----------------|
| Acción    | AchE       | AchE y BuchE     | AchE y Nicotín. |
| Posología | 1 /día     | 2/ día           | 1/ día          |
| Dosis     | 10>5>P     | parche 4,6 y 9,5 | 24>18>9=P       |

Eficacia dosis dependiente

P: Placebo

## Efecto a largo plazo del tratamiento con IACHs



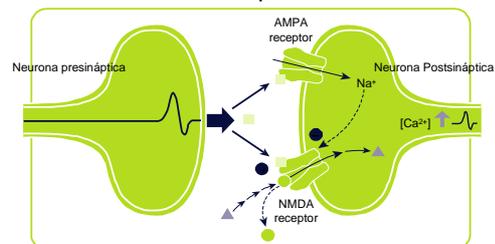
## Inhibidores de la AchE

Acción sobre:

- Síntomas Cognitivos
- SPCD: Mejoría y prevención

## Papel del Glutamato en la fisiopatología de la EA

- La potenciación a largo plazo (LTP) precisa de la activación del receptor NMDA



Danysz et al 2000

## Memantina

En los E. Clínicos ha demostrado

- Eficacia en funcionalidad, actividades cotidianas y cognición
- Alivio de la carga del cuidador
- Mínimos efectos secundarios
- Buen perfil de seguridad

## Memantina: Lugar en la terapéutica

- Es el único representante de una nueva clase terapéutica
- Indicada en las fases moderadamente avanzadas y avanzadas de la enfermedad de Alzheimer
- Único fármaco que tiene esta indicación
- Dosis 20 mg/día
- Efectos secundarios similar a placebo

## Demencia

## Tratamiento de los síntomas cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer

## Aproximaciones conceptuales al tratamiento

- **Sintomático**
  - De los síntomas cognitivos
  - De los síntomas comportamentales y psicológicos
- **Estabilización**
  - Reparar el daño neural
  - Enlentecer o detener la progresión de la enfermedad
- **Restaurador**
  - Reparar el daño neural
- **Profiláctico**
  - Retrasar el comienzo de la enfermedad
  - Prevenir la enfermedad

## Posibilidades de tratamiento

- **Fármacos colinérgicos**
  - Inhibidores de la colinesterasa
  - Inhibidores de la colinesterasa y moduladores del receptor nicotínico
- **Retrasar el comienzo**
  - Antiinflamatorios
  - Estrógenos
  - Vitamina E
  - Selegilina
- **Enlentecer la progresión**
  - Colinérgicos: Xanomelina, Milamelina
  - Antioxidantes: Vit E, Ac. Ascórbico, Coenzima Q, Idebenone
  - Estrógenos
  - Inhibidores de la MAO B: Selegilina, Lazabemida
  - Antiinflamatorios: Prednisona, AINEs, Inh de la COX 2

### Tratamientos etiológicos

- **Sólo los I-Ach y Galantamina han alcanzado la fase IV:**

- Tacrina
- Donepezilo
- Rivastigmina
- Galantamina

### Tratamiento farmacológico

- Más de 10 años de uso
- Paradoja: Gravedad de la enfermedad vs. Interés variable de los profesionales y la administración
- Consideraciones económicas que no se aplican a otras enfermedades
- Diferencias con otras enfermedades graves en cuanto a respuesta al tratamiento:
  - Cambios más lentos y sutiles
  - Efecto preventivo difícil de valorar

### Fármacos para la E. de Alzheimer

#### ¿Qué hemos aprendido?

##### **Características deseables**

El fármaco debe:

- Tener un efecto selectivo sobre el SNC
- Tener baja toxicidad
- Enlentecer el ritmo de deterioro
- Mejorar el rendimiento general (AVD)
- Retrasar la institucionalización
- Ser accesible a gran número de pacientes

### Fármacos para la E. de Alzheimer

#### ¿Qué hemos aprendido?

##### **Características exigibles ACTUALMENTE**

El fármaco debe:

- Tener efecto sobre síntomas
  - Cognitivos
  - Psicológicos y conductuales
- Mejorar la funcionalidad global del paciente
- Mantener el efecto a largo plazo
- Disminuir la carga del cuidador
- Posibilidad de eficacia en pacientes más graves
- Posibilidad de aplicación a otras patologías

### Aprendiendo de la experiencia

- Necesidad de ampliar el cociente riesgo/beneficio
- Una mejoría modesta experimentada por el paciente puede significar un importante avance para el cuidador
- La efectividad puede variar individualmente
- Necesidad de poder ser administrado durante periodos largos de tiempo
- Necesidad de que el fármaco pueda suspenderse sin grandes riesgos

### El sistema colinérgico en la EA

- La EA se caracteriza por un déficit colinérgico cortical
- El déficit colinérgico en la EA está producido por una disfunción celular en el núcleo basal de Meynert (NBM), la fuente de colinoacetiltransferasa.
- Los receptores muscarínicos postsinápticos permanecen relativamente intactos en la EA
- El NB de Meynert (NBM) recibe aferentes límbicas y emite eferentes al cortex; la alteración del NBM produce distorsiones límbico-corticales
- El déficit colinérgico de la EA es más marcado en la corteza parietal, temporal y prefrontal
- Otras alteraciones neuroquímicas y neurohistológicas también pueden contribuir a la psicopatología de la EA

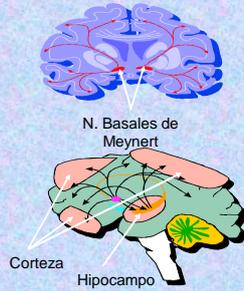
## El déficit colinérgico en la EA es la base de la sintomatología clínica

### Déficit colinérgico

Pérdida progresiva de neuronas colinérgicas

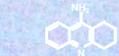
Disminución progresiva de la ACh disponible

Deterioro de las AVD, la conducta y la cognición

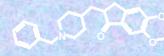


Bartus y cols., 1982; Cummings y Back, 1998; Perry y cols., 1978

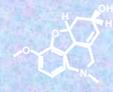
## Inhibidores de las colinesterasas Un abordaje terapéutico racional de la EA



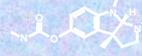
**Tacrina**  
Mecanismo: AChE/BuChE-I  
Inhibición: Reversible



**Donepezilo**  
Mecanismo: AChE-I  
Inhibición: Reversible



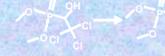
**Galantamina**  
Mecanismo: AChE-I y modulador R. nicotínico  
Inhibición: Reversible



**Fisostigmina**  
Mecanismo: AChE/BuChE-I  
Inhibición: Pseudo-irreversible



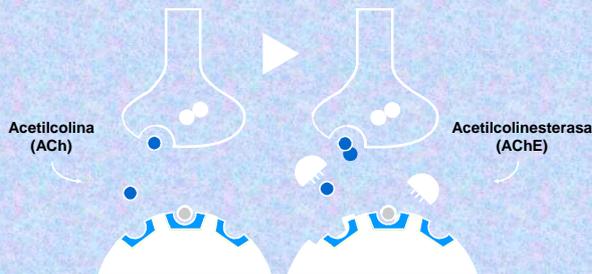
**Rivastigmina**  
Mecanismo: AChE/BuChE-I  
Inhibición: Pseudo-irreversible



**Metrifonato**  
Mecanismo: AChE-I  
Inhibición: Irreversible

Weinstock, 1999

## Patogénesis Sinapsis colinérgica



Adaptado de Alzheimer's Disease - Unravelling the Mystery. National Institute of Aging 1995

## Requerimientos de la FDA para los estudios clínicos en la Enfermedad de Alzheimer

- Mejoría en **cognición**, evaluada a través de un instrumento objetivo basado en el rendimiento
- **Efecto clínico global** de magnitud suficiente para ser detectado por un clínico independiente o mejoría en una evaluación independiente de **AVD**

Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs. First draft. Rockville, MD: US FDA, 1990

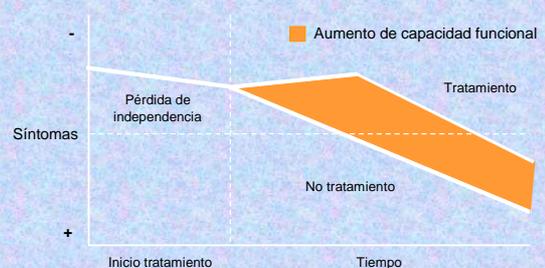
Leber P. FDA letter to sponsors recommending use of CIBIC in dementia trials. Rockville, MD: US FDA, 1990

## Requerimientos europeos para los estudios clínicos en la Enfermedad de Alzheimer

- Alcanzar una mejoría estadísticamente significativa en dos de las primeras siguientes variables, con una tendencia a la mejoría en la tercera
  - **Cognición**
  - **Respuesta clínica global**
  - **AVD**
- Resultados estadísticamente significativos en un **análisis de respuesta** global predefinido

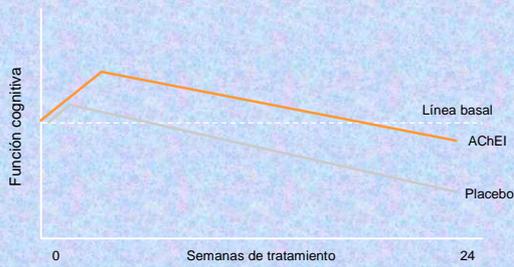
Reisberg B. et al. Clinical global measures of dementia drugs. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia. Drug Guidelines. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1997; 11 (suppl 3): 34-38.

## Efecto a largo plazo del tratamiento con AChEIs



Knopman D. et al., 1996  
Feldman H. and Gracon S., 1996

## Inhibidores de la Acetilcolinesterasa



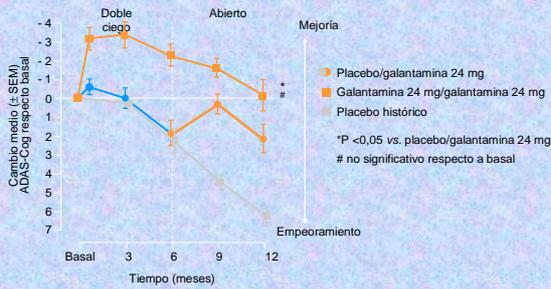
\*Medido por puntuación en ADAS-Cog Adaptado de Rogers S.L. Et al., 1996

## Galantamina mejora las funciones cognitivas a 6 meses (GAL-USA-1)



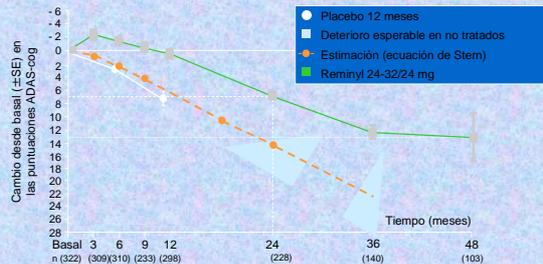
Raskind M., et al. Neurology 2000; 54: 2261-8

## Galantamina mantiene las funciones cognitivas al menos 12 meses (GAL-USA-1/3)



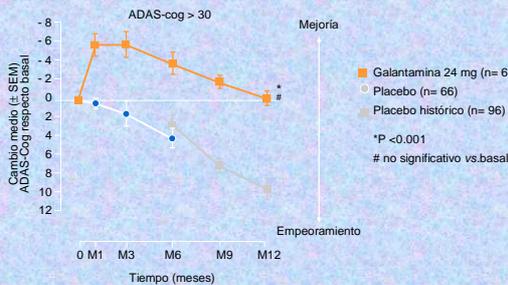
Raskind M., et al. Neurology 2000; 54: 2261-8

## Galantamina mantiene beneficios cognitivos a largo plazo (4 años de tratamiento continuado)



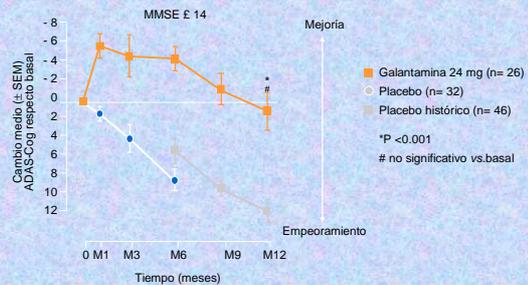
Raskind MA., et al. Poster presented at the 127th Annual Meeting of the American Neurological Association (ANA), New York, New York, October 13-16, 2002

## Los pacientes con EA "moderadamente avanzada" mantienen sus capacidades cognitivas al menos 12 meses



Blesa R., Davidson M., Kurz A. et al. Galantamine provides sustained benefits in patients with "Advanced Moderate"AD for at least 12 months. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2003; 15: 79-87

## Los pacientes con EA "moderadamente avanzada" mantienen sus capacidades cognitivas al menos 12 meses

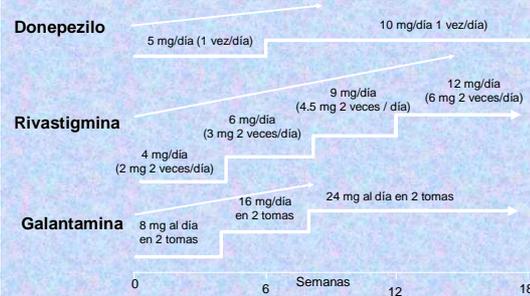


Blesa R., Davidson M., Kurz A. et al. Galantamine provides sustained benefits in patients with "Advanced Moderate"AD for at least 12 months. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2003; 15: 79-87

## Inhibidores de la Ach-colinesterasa y galantamina

- Son psicofármacos
- Fáciles de utilizar
- Aumentos progresivos de dosis
- Bien tolerados
- Compatibles con otras medicaciones psiquiátricas y geriátricas
- Actúan sobre síntomas cognitivos y no cognitivos

## Dosificación comparativa de los I-AChE y galantamina



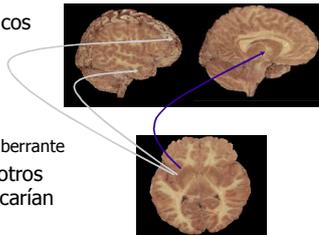
## Demencia

## Tratamiento de base



## La hipótesis colinérgica de los SPCD

- Importancia del **núcleo basal de Meynert**:
  - Está entre aferentes límbicos y eferentes neocorticales: Su alteración distorsiona las relaciones límbico-corticales: integración de procesos cognitivos y emocionales
- Los complejos sintomáticos más relacionados :
  - Psicosis-Agitación
  - Apatía-indiferencia
  - Desinhibición
  - Comportamiento motor aberrante
- Las interrelaciones con otros neurotransmisores explicarían las fluctuaciones



## Impacto de los IACE en los SPCD

- Efectos positivos sobre conducta -disminuye el uso de neurolépticos: rivastigmina
- EA Moderada a grave: donepezilo
- Puede "prevenir" la evolución de SPCD nuevos en EA leve a moderada: galantamina
- Efectos positivos en conducta en DC Lewy: rivastigmina; Vascular: galantamina, rivastigmina; D parkinson: rivastigmina

Knopman et al. 1996; Messina et al. 2000; Tariot et al. 2000; McKeith et al. 2000; Reading et al. 2001; Feldman et al. 2001; Erkinjuntti et al. 2002; Moretti et al. 2002

## La hipótesis colinérgica de los SPCD

- La implicación para la terapia es que los fármacos colinérgicos:
  - Pueden prevenir la aparición de SPCD
  - Pueden ayudar en el tto. de los SPCD
  - Pueden proporcionar un terreno más propicio para que los psicofármacos convencionales actúen, ya que no son tan efectivos como en otras enfermedades psiquiátricas
  - Pueden ser efectivos en otras demencias con deterioro colinérgico (Lewy, psicosis del Parkinson, Demencias mixtas...)

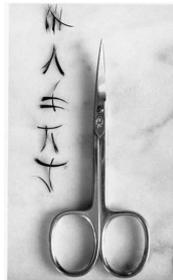
## Memantina para los SCPD

Aún solo datos preliminares:

- Efecto favorable en algunos ensayos
- Menos agitación en el grupo de Memantina

Reisberg, 2003

## Tratamiento sintomático



## Eficacia del tratamiento farmacológico

| Síntoma             | Tt farmacológico                 | Eficacia |
|---------------------|----------------------------------|----------|
| • Delirios          | Neurolépticos                    | Alta     |
| • Alucinaciones     | Neurolépticos                    | Alta     |
| • Fal. reconoc.     | Neurolépticos                    | Dudosa   |
| • Depresión         | Antidepresivos                   | Alta     |
| • Apatía            | Anfetaminas                      | Media    |
| • Ansiedad          | Benzodiacepinas<br>Neurolépticos | Alta     |
| • Alt. Personalidad | No farmacológico                 | Media    |

<sup>1</sup>Jost & Grossberg, 1996; <sup>2</sup>Magal et al. 1995; <sup>3</sup>Zubenko et al. 1992 <sup>4</sup>Beeri et al. 2002; <sup>5</sup>Mortimer et al. 1992 <sup>6</sup>Miller et al. 1993; <sup>7</sup>Moritz et al. 1997 <sup>8</sup>Walsh et al. 1990; <sup>9</sup>Lopez et al. 1999

## Eficacia del tratamiento farmacológico

| Síntoma                  | Tt farmacológico                     | Eficacia |
|--------------------------|--------------------------------------|----------|
| • Deambulación errática  | Neurolépticos                        | Dudosa   |
| • Problemas de Sueño     | Neurolépticos<br>Benzodiacepinas     | Media    |
|                          | Antidepresivos<br>Clometiazol        |          |
| • Cond. inapropiadas     | Neurolépticos                        | Dudosa   |
| • Incontinencia          | No farmacológico                     | Media    |
| • Alt alimentación       | Estimulantes                         | Media    |
| • Inquietud, agitación   | Neurolépticos<br>Benzodiacepinas     | Alta     |
| • Agresividad            | Neurolépticos<br>Benzodiacepinas     | Alta     |
| • Cond. Sex inapropiadas | Neurolépticos<br>Antidepresivos ISRS | Media    |

## Benzodiazepinas

- **Útiles en la ansiedad o el insomnio, pero:**
  - Pueden empeorar los rendimientos cognitivos
  - Pueden producir ansiedad por mecanismo paradójico
- **De elección:**
  - Lorazepam: 0,5 a 3 mg/día
  - Oxacepam: 10 a 45 mg/día
  - Alprazolam: 0,25 a 1,5 mg/día
- **Instaurar progresivamente, retirar lentamente**
- **Efecto techo de dosis**

### Neurolépticos convencionales

Haloperidol  
Zuclopentixol (Clopixol®, Cisordinol®)

- No son de primera elección en demencias
- Pueden:
  - aumentar el déficit cognitivo
  - Incrementar la pérdida de autonomía funcional
  - Producir SEP persistente
- Conservan su indicación en manejo agudo (ej. Delirium) y a corto plazo o en combinación con atípicos

### Neurolépticos atípicos

**Tratamiento de elección** en el anciano con o sin demencia

- Similar eficacia
- Mayor facilidad de uso
- Drástica reducción en efectos secundarios
- Mejora o no alteración en capacidades cognitivas

El precio no puede ser considerado una limitación en esta patología



### Seguridad de los neurolépticos atípicos

- Incremento del riesgo de ACV (en RIS y OLZ) y de mortalidad (sólo OLZ) en pacientes
  - Ancianos
  - Con demencia, incluida la vascular
  - No en adultos ni en otras enfermedades mentales
- Menos datos sobre el resto: Quetiapina, Amisulpiride, Zypasidona

### Neurolépticos convencionales

- NO HAY DATOS
- Haloperidol
  - Mayor mortalidad frente RIS y OLZ (Nasralah, 2004)
  - Mayor neurotoxicidad caspasa dependiente frente a RIS (Ukai 2004)
- Tioridazina
  - El más anticolinérgico
  - El más cardiotoxico

### Bases de datos de seguridad

- Registro canadiense de pacientes mayores de 66 años tratados con antipsicóticos
  - Convencionales (n=1.015)
  - Risperidona (n=6.964)
  - Olanzapina (n=3.421)
- Ningún aumento de riesgo cerebrovascular con atípicos

### Conclusiones sobre seguridad de los neurolépticos atípicos

- El riesgo aparece en unos ensayos clínicos pero no en otros
- No aparece en registros de consumo
- Coexistencia no es sinónimo de causalidad
- Prudencia en ambas direcciones
  - Valorar las consecuencias de no tratar o de hacerlo con otras moléculas
- Sería sospecha de trasfondo económico
- Son necesarios más estudios

### Neurolépticos atípicos

- La elección del neuroléptico depende
  - De su eficacia en cada caso: gran idiosincrasia
  - Del perfil de efectos secundarios en función de las características del paciente
- Curva de respuesta más lenta al principio (en J)
- Si tras 4 semanas no hay respuesta, cambiar a una segunda sustancia
- Delimitar duración del tratamiento

### Risperidona (Risperdal®) en la demencia

- Único aprobado: Estándar actual
- Síntomas extrapiramidales
  - Escasos a corto plazo, algo más frecuentes a largo
  - Dosis-dependientes
- Sin efectos anticolinérgicos
- Moderada ganancia de peso

### Dosificación de Risperidona en la Demencia

- Dosis media 1 mg/día
- Rango habitual de dosis: 0,5 a 2 mg/día
- Repartida en una o dos tomas diarias
- Comenzar con dosis bajas (0,25 ó 0,5 mg/día)
- Aumentos de 0,5 mg cada 5-7 días

### Quetiapina (Seroquel®)

#### Ventajas

- No efectos extrapiramidales
- Capacidad ansiolítica
- Mejora el sueño
- No aumento de peso
- Respeta las capacidades cognitivas

### Quetiapina (Seroquel®)

- Dosis inicial: 12,5 a 25 mg /día
- Rango típico de dosis: 75-200 mg/día
- Dosis media: 100 mg
- Una o dos tomas al día, preferentemente de noche
- Titulación lenta: al menos dos semanas
  - Evita la sedación y el mareo
- Dificultad para fraccionar el comprimido

### Olanzapina (Zyprexa®)

- Amplio rango de dosis: 2,5 a 10 mg
- Dosis única diaria nocturna o diurna
- Posibilidad de fragmentación en dos dosis
- Aprovechar efectos secundarios
  - Sedación
  - Aumento de peso
- La acción anticolinérgica no se manifiesta in vivo y no hay efectos negativos significativos sobre la cognición

### Anticonvulsivantes

- Ansiedad. Agitación. Impulsividad
- A. clásicos: problemas de tolerabilidad
  - Carbamacepina, valproato
- A. modernos: mejor tolerados y no efectos cognitivos
  - Gabapentina 600-1200 mg/día
  - Lamotrigina, Topiramato

Hermann, 2000; Devarajan, 2000

### Antidepresivos en la demencia

- Evitar los tricíclicos por efectos anticolinérgicos
- Se puede aprovechar el efecto sedante de la trazodona (50 a 200 mg/día)
- Primera elección: ISRS, venlafaxina, mirtazapina
  - **Atención con ISRS en la demencia con parkinsonismo**
  - **Fluoxetina el más parkinsonizante y estimulante**
  - **Fluvoxamina y paroxetina: capacidad sedante**
  - **Sertralina el menos anorexígeno**
  - **Citalopram probado en depresión y patología Vascular**
- ISRS en la agitación y agresividad
- ISRS en la sexualidad inapropiada

### Antidepresivos en la demencia

#### Antidepresivos duales

- Venlafaxina 75-150 mg/día
  - Eficacia bien establecida en depresión geriátrica
- Mirtazapina: 15-30 mg/día
  - Sedante y orexígeno
  - Dosis bajas en insomnio

### Conclusiones y recomendaciones

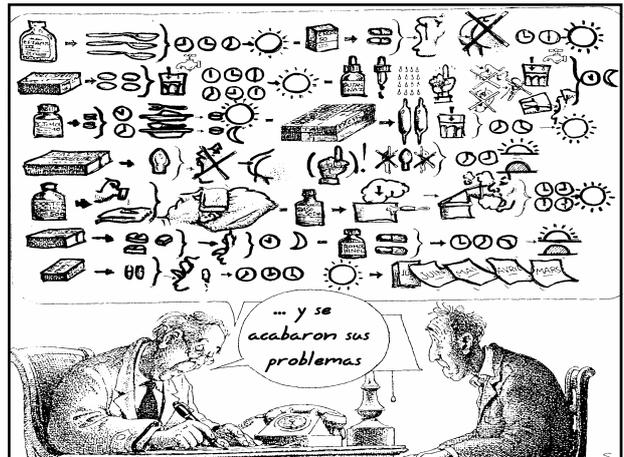
- La E de Alzheimer cursa con síntomas cognitivos y comportamentales (SPCD):  
Ambos han de ser considerados y tratados con similar atención
- No todos tienen tratamiento farmacológico ni éste es igual de efectivo en todos
- No olvidar las medidas generales y los tratamientos no farmacológicos
- Tratamiento básico con IACE o/y memantina
- Tratamiento sintomático con nuevos psicofármacos
  - Eficacia establecida
  - Manejo basado en sensatez y flexibilidad

### Conclusiones y recomendaciones

- En Psiquiatría los fármacos funcionan frente a síntomas y no son específicos de enfermedades
- La complejidad del problema de los SPCD exigirá con frecuencia:
  - Caminar en la frontera de las indicaciones oficiales
  - Soluciones imaginativas
  - Perseverancia
- La repercusión sobre la calidad de vida del paciente es evidente

## Conclusiones

- Con los nuevos fármacos disponibles, las prioridades en la depresión geriátrica son
  - Elección adecuada
  - **REMISIÓN** de la enfermedad
- La búsqueda de un perfil favorable de efectos secundarios no puede enmascarar lo principal: **EFICACIA** en el tratamiento
- No hay un “tratamiento de elección”
- La respuesta a la heterogeneidad es la individualización del tratamiento



**Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO  
DE LA ESQUIZOFRENIA.  
FARMACOS DE MANTENIMIENTO**

Dr. Javier Sanz Fuentenebro

*Médico psiquiatra  
Unidad de Hospitalización Breve  
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)*

# ANTIPSIKÓTICOS

F.JAVIER SANZ FUENTENEYRO

1

## antipsikóticos

| Clásicos   | Nuevos (atípicos)  |
|--|--|
| Bloqueo receptor D <sub>2</sub>                  | Bloqueo D <sub>2</sub> y 5-HT <sub>2</sub>                         |
| Eficacia síntomas (+)                            | Modulación del receptor D <sub>2</sub>                             |
| Efectos secundarios de tipo extrapiramidal (SEP) | Eficacia síntomas (+), (-), cognitivos y afectivos                 |
| Riesgo de discinesia tardía                      | Bajo perfil SEP  |
| Hiperprolactinemia                               | Bajo riesgo de discinesia tardía<br>Ausencia de hiperprolactinemia |

2

## Farmacocinética

- Absorción vía oral 2 a 6 horas; vía I.M. 0.5 - 1 hora
  - cafeína, antiácidos, tabaco y alimentos alteran la biodisponibilidad de la vía oral. (SALVO ZIPRA...)
- Atraviesan bien b. hematoencefálica
- Metabolizados en hígado (SALVO AMISULPIRIDE...) y eliminados por orina. Muchos metabolitos son activos.
  - Los niveles plasmáticos ...identificar no respondedores., no cumplidores... y "ventana terapéutica"

3

## niveles plasmáticos

- Clozapina**: menores en jóvenes, varones y fumadores, mayores en asiáticos; rango **350-500 microgr/l** (¿profilaxis valproato por encima?)
- Risperidona** (+OH Ris): 20-60 **microgr/l** (> 65% ocup receptores). Con 25 mg de Consta sólo se logran niveles de 4.4-22.7, ...¿dosis mayores o suficiente si es consta?
- Olanzapina**: 20-40 **microgr/l** (12h tras dosis)... poco claro...

4

## Farmacocinética

- t.máx. = 30 min. a 1 hora (I.M.) y 2-6 horas (V.O.); equilibrio a los 3-5 días .
  - Vida media promedio = 10-35 horas
  - La U.A.P. elevada en la mayoría (exc. Quetiapina = 83%).
    - Olanzapina, Haloperidol, Aripiprazol pueden administrarse una sola vez al día,
    - Tiapride, Loxapina, Tioridazina, Perfenazina, Clorpromazina, Risperidone, Clozapina y Quetiapina deben administrarse en dosis divididas
- ....OTRA COSA ES LA REALIDAD...

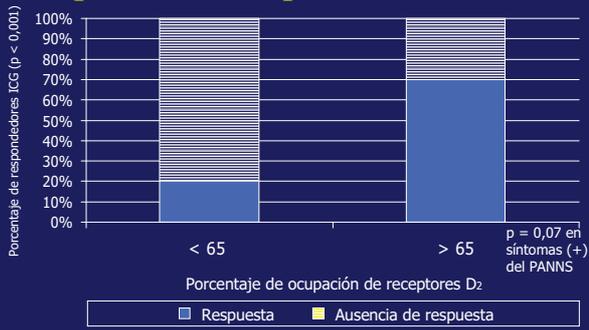
5

## Farmacodinamia

- ...La dopamina...(y más)
  - Bloquean competitivamente los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en un 65 - 85%, en el sistema límbico y corteza;
  - efectos antipsikóticos y efectos adversos como la hiperprolactinemia y extrapiramidalismo

6

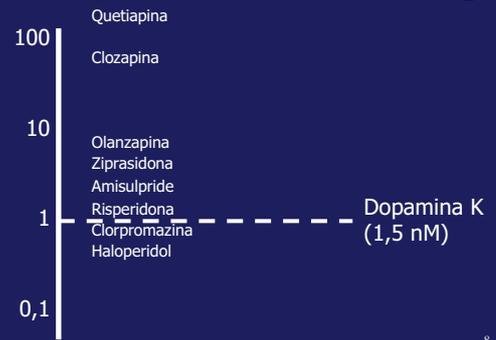
## La ocupación de receptores D<sub>2</sub> predice la respuesta clínica



Kapur y cols. Am J Psychiatry 2000

7

## Afinidad (binding) de los antipsicóticos por el receptor D<sub>2</sub>



8

## Disociación del receptor D<sub>2</sub>



9

## Afinidad a subtipos receptoriales

Constantes de afinidad para receptores de los sistemas de neurotransmisión clásicos... (COMBINACIONES...)

| Fármaco     | D <sub>1</sub> | D <sub>2</sub> | D <sub>3</sub> | α <sub>1</sub> | α <sub>2</sub> | H <sub>1</sub> | 5-HT <sub>1C</sub> | 5-HT <sub>2</sub> | M <sub>1</sub> |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------|----------------|
| Quetiapina  | 1.243          | 329            |                | 90             | 270            | 30             |                    | 148               | >10.000        |
| Olanzapina  | 31 ± 0,7       | 11 ± 2         |                | 19 ± 1         | 228 ± 40       | 7 ± 0,3        | 23 ± 3             | 5 ± 0,7           | 1,9 ± 0,2      |
| Clozapina   | 85 ± 0,7       | 126 ± 20       | 89             | 7 ± 4          | 8 ± 3          | 7 ± 0,3        | 23 ± 3             | 5 ± 0,7           | 1,9 ± 0,2      |
| Risperidona | 75 ± 8         | 3 ± 0,1        |                | 2 ± 0,1        | 3 ± 0,7        | 155 ± 35       | 60                 | 0,6 ± 0,4         | > 3.000        |
| Remoxepid   | > 10.000       | 274 ± 179      |                | 27.870         | 2.904          | > 10.000       | > 10.000           | > 10.000          | > 3.000        |
| Amisulpride | > 1.000        | 2,8            | 3,2            |                |                |                |                    |                   |                |
| Haloperidol | 25 ± 7         | 1 ± 0,04       | 2,3            | 46 ± 6         | 360±98         | 3.630          |                    |                   | 1.475          |

Moorey y cols., 1993; Schoemaker y cols., 1996

10

## Efectos secundarios

- Aunque se sigue relacionando potencia con bloqueo dopaminérgico, sabemos que es más complejo...
- *No selectivos ningunos, NA, serotonina, acetilcolina, histamina...*
- **ESTAMOS DANDO UN TOXICO NEUROLÓGICO (ÁLVAREZ)!!;**

11

## Efectos secundarios

- **EFFECTOS EXTRAPIRAMIDALES**
  - Disonías
    - 10% típicos, inicio tto más pero también en abstinencia, adherencia...
  - Parkinsonismo
    - 20% típicos,
    - **NO anticolinérgicos profilácticos** (no inocuos en si y posible aumento riesgo DT)

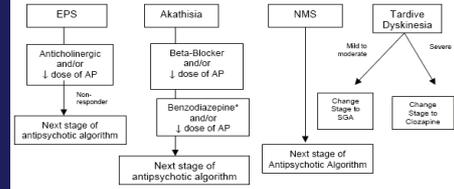
12

## Efectos secundarios

- Akatisia
  - ...infravalorada y confundida MUCHAS veces, papel en incumplimiento y violencia/ suicidio; 25% típicos,
  - Bajar dosis, /+ akineton/ + ppl 30-80/ + antiserotoninergicos ciproheptadina / mianserina/ + benzos (?) / + clonidina 0,2 0,8
- Discinesia Tardia
  - ...hipersensibilidad por denervación..., más complejo, papel del GABA
  - (Ojo, 15% riesgo esquizofrenia sin antipsicoticos, tal vez prevalencia en psicóticos ancianos igual con que sin...)
  - Mayor riesgo T Afectivos (que también más riesgo de Disonia tardía), mujeres, R Mental, diabetes y ancianos; peor los que sufrieron EPS,
  - ...pasar a cloza /quetia, + tetrabenacina, benzos, vitam E, melatonina...

13

## Side Effects Algorithms



\* Avoid combination of FGA, anticholinergic, and benzodiazepine.

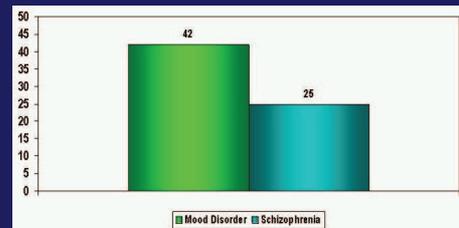
14



Esquizofrénicos vs. No esquizofrénicos,  $p = .0001$   
 - Primer episodio = 4%  
 - Múltiples episodios (< 30 años) = 12%  
 - Múltiples episodios (31-60 años) = 25%  
 - Múltiples episodios (>60 años) = 42%

- La discinesia orofacial no siempre es consecuencia del uso de APs. Los **pacientes con esquizofrenia pueden presentar tasas de DT de aparición espontánea** cercanas al 15% (Fenton et al., Br J Psychiatry. 1997; 171:265-268).

15



- Las tasas de DT son mayores en pacientes con trastornos del afecto tratados con AP que en aquellos con esquizofrenia (Yassa et al. Psychosomatics 1984;25:135-138).

16

## Efectos secundarios

- Cardiovascular:
  - Hipotensión ortostática, Bloqueo alfa1, peor fenotiacinas en ancianos, pero **todos a altas dosis; cloza, ris, quetia... subir despacia de entrada...**
  - Alteraciones ECG,: Aumento del intervalo QT,, Fibrilación ventricular

17

## Efectos secundarios

- Endocrino:
- HIPERPROLACTINEMIA
  - ... galactorrea, amenorrea, ginecomastia, hipogonadismo, alts sexuales y osteoporosis...CA de mama, "niveles del pobre"
  - De los nuevos poco :
    - sertindol, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y clozapina; olanzapina bajo,
    - risperidona y amisulpiride igual que típicos...
- AUMENTO DE PESO
  - Esquizofrenicos más riesgo de obesidad y asociados (HTA, diabetes, dislipemia y altscardiovasculares). Peor varones 40 años no blancos en los primeros meses de tto;
  - peor Cloza y olanza... ris, quetia...fenotiacinas...

18

## Tendencia en cuidados y tratamiento de la esquizofrenia

- Interés creciente por la mortalidad y morbilidad somática
- Necesidad de evaluaciones globales de los pacientes esquizofrénicos (Mayer y Nasrallah, 2003)

19

## Criterios diagnósticos para el síndrome metabólico (NCEP)

| Factor de riesgo   | Medida definida                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| Obesidad abdominal |                                     |
| Hombre             | 102 cm                              |
| Mujer              | 88 cm                               |
| Triglicéridos      | ≥ 150 mg/dl                         |
| HDL                |                                     |
| Hombre             | <40 mg/dl                           |
| Mujer              | <50 mg/dl                           |
| Presión arterial   | ≥130/85 mmHg o en tratamiento       |
| Glucosa            | ≥110 a ≥ 100 mg/dl o en tratamiento |

Derivados del NCEP (National Cholesterol Education Program), ATP III, 2001.<sup>20</sup> ≥3 criterios para establecer el diagnóstico

## Riesgos de salud con antipsicóticos

| Antipsicótico | ↑ peso | Diabetes | Empeoramiento del perfil lipídico |
|---------------|--------|----------|-----------------------------------|
| Clozapina     | +++    | +        | +                                 |
| Olanzapina    | +++    | +        | +                                 |
| Risperidona   | ++     | ?        | ?                                 |
| Quetiapina    | ++     | ?        | ?                                 |
| Aripiprazol   | +/-    | -        | -                                 |
| Ziprasidona   | +/-    | -        | -                                 |
| Amisulprida   | +/-    | -        | -                                 |

American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 596-601  
De Nayer A, De Heer W, Scheer A, Van Gaal L, Peuskens J. Belgian Consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. Int J Psychiatr Clin Pract 2005; 9: 130-137

Table 4. Selected Side Effects of Commonly Used Antipsychotic Medications<sup>a</sup>

| Medication                | Extrapyramidal Side Effects/ <sup>b</sup> Tardive Dyskinesia | Prolactin Elevation | Weight Gain | Glucose Abnormalities | Lipid Abnormalities | QTc Prolongation | Sedation | Hypotension | Anticholinergic Side Effects |
|---------------------------|--|---------------------|-------------|-----------------------|---------------------|------------------|----------|-------------|------------------------------|
| Thioridazine              | +  | ++                  | +           | +2                    | +2                  | +++              | ++       | ++          | ++                           |
| Perphenazine              | ++   | ++                  | +           | +2                    | +2                  | 0                | +        | +           | 0                            |
| Haloperidol               | +++  | +++                 | +           | 0                     | 0                   | 0                | ++       | 0           | 0                            |
| Clozapine <sup>c</sup>    | 0 <sup>e</sup>   | 0                   | +++         | +++                   | +++                 | 0                | +++      | +++         | +++                          |
| Risperidone               | +  | +++                 | ++          | ++                    | ++                  | +                | +        | +           | 0                            |
| Olanzapine                | 0 <sup>e</sup>   | 0                   | +++         | +++                   | +++                 | 0                | +        | +           | ++                           |
| Quetiapine <sup>d</sup>   | 0 <sup>e</sup>   | 0                   | ++          | ++                    | ++                  | 0                | ++       | ++          | 0                            |
| Ziprasidone               | 0 <sup>e</sup>   | +                   | 0           | 0                     | 0                   | ++               | 0        | 0           | 0                            |
| Aripiprazole <sup>e</sup> | 0 <sup>e</sup>   | 0                   | 0           | 0                     | 0                   | 0                | +        | 0           | 0                            |

<sup>a</sup>0=No risk or rarely causes side effects at therapeutic dose. +Mild or occasionally causes side effects at therapeutic dose. ++Sometimes causes side effects at therapeutic dose. +++Frequently causes side effects at therapeutic dose. ?Data too limited to rate with confidence. Table adapted from Fardouly (90) with permission of Current Medicine, Inc.

<sup>b</sup>Also causes agranulocytosis, seizures, and rhabdomyolysis.

<sup>c</sup>Possible exception of akathisia.

<sup>d</sup>Also carries warning about potential development of cataracts.

<sup>e</sup>Also causes nausea and headache.

22

## Efectos secundarios

- DESCENSO UMBRAL CONVULSIONES
  - Más a más dosis y menor potencia, Cloza mayor riesgo
  - Elección haloperidol y sulpiride, cuidado risperidona, olanza, quetia y amisulpi, evitar clorpromacina, cloza y depots
- EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS (...)
  - Ojo a obstrucción con clozapina, ojo a glaucoma angulo cerrado, haloperidol menor riesgo, en próstáticos igual...
- HIPONATREMIA:
  - Por potomanía psicótica, sed por anticolinerg,
  - SIADH (fenotiacinas, hl, pimocide, ris, cloza, olanza quetia)

23

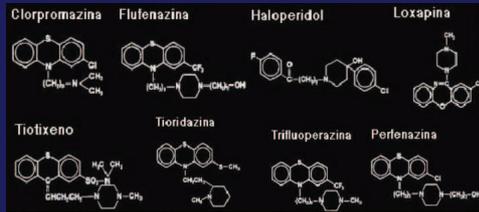
## Efectos secundarios

- NMS
  - 0,5% de nuevos ttos, ¡infradiagnosticado!, mortalidad del 20%
  - Bloqueo rápido de DA en hipotálamo y estríado que bloquea termorregulación y espasmo masivo musculoesquelético... hipotermia no disipada
  - Peor altas dosis alta potencia rápido ascenso, **TODOS los antipsicóticos, también litio y ISSR (y ADT, IMAOS... y suspensión de LDOPA)**



24

# 1. Antipsicóticos convencionales



# Antipsicóticos clásicos

- Incisivos
  - Haloperidol
  - Zuclopentixol
  - Pimozida
- Sedativos
  - Clorpromazina
  - Levomepromazina
  - Clotiapina
- Atípicos
  - Sulpiride
- Depot
  - Flufenazina
  - Zuclopentixol

| Medicación       | Equivalencia a 100 mg de Clorpromazina | Factor de equivalencia a Clorpromazina | Terapia aguda        | Terapia de mantenimiento |
|------------------|--|--|----------------------|--------------------------|
| Chlorpromazine   | 100                                    | 1                                      | 300-1000             | 300-600                  |
| Triflupromazine  | 25                                     | 4                                      | 75-250               | 75-250                   |
| Mesoridazine     | 50                                     | 2                                      | 150-400 <sup>2</sup> | 150-300                  |
| Thioridazine     | 100                                    | 1                                      | 300-800 <sup>2</sup> | 300-600                  |
| Acetophenazine   | 20                                     | 5                                      | 60-200               | 60-120                   |
| Fluphenazine HCl | 2                                      | 50                                     | 6-20                 | 6-12                     |
| Perphenazine     | 10                                     | 10                                     | 30-100               | 30-60                    |
| Prochlorperazine | 15                                     | 6                                      | 50-150               | 50-100                   |
| Trifluoperazine  | 5                                      | 20                                     | 15-50                | 15-30                    |
| Chlorprothixene  | 100                                    | 1                                      | 300-1000             | 300-600                  |
| Thiothixene      | 5                                      | 20                                     | 15-50                | 15-30                    |
| Haloperidol      | 2                                      | 50                                     | 6-20                 | 6-12                     |
| Loxapine         | 10                                     | 10                                     | 30-100               | 30-60                    |
| Molindone        | 10                                     | 10                                     | 30-100               | 30-60                    |
| Clozapine        | 50                                     | 2                                      | 200-600              | 200-800                  |
| Risperidone      | 1                                      | 100                                    | 4-10                 | 4-10                     |

- Los antipsicóticos al ser comparables en su efecto terapéutico sobre síntomas positivos, *pueden ser intercambiados entre sí, teniendo en cuenta la potencia comparativa con 100 mg de Clorpromazina*

- Clorpromacina
  - Patrón de sedativos, fotosensibilidad, ictericia obstructiva, peso, umbral,
- Haloperidol
  - (¿porqué sigue él?), menos de 20 mg, niveles 5-12micgr/l (ventana, probablemente por más inquietud por acatisia y más SSNN por acinesia al subir dosis...)
- Pimocide
  - D2, especificidades de indicación con poca base (delirios hipocóndricos...tradición...), máx 20, ojo arritmias ventriculares

## A.P. CONVENCIONALES manejo clínico :

- eficaces en fases agudas , sint. positiva : 70% de los casos, esencialmente primeras 5 a 12 semanas
- dosis que oscilan entre los 300 y 750 mg de clorpromacina o equivalente,
- mantenerse tras la estabilización , dosis entre 300 y 600 mg, si bien en torno al 50% de los pacientes se mantienen asintomáticos con dosis en torno a los 300 mg

## A.P. CONVENCIONALES manejo clínico :

- no mayor eficacia en el mantenimiento con dosis mayores de 600 mg; riesgo de recaída se eleva por debajo de los 150 mg de clorpromacina,
- estrategias de mantenimiento no continuado elevan el riesgo de recaída,
- no evidencia de mayor eficacia en el mantenimiento con una sustancia determinada ...formulaciones depot

## A.P. CONVENCIONALES manejo clínico :

- se ha consensuado (*conferencia de Brujas, Kissling 1989, APA 97*) un mantenimiento en Esquizofrenia:
  - de 1-2 años como mínimo para pacientes con un primer episodio esquizofrénico,
  - de 5 años a indefinido para episodios repetidos.
- ...decisión de suspender individualizar rigurosamente...soporte, detección de pródromos, antecedentes, ...descenso muy lento!

31

## 2.Nuevos antipsicóticos (atípicos)

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| <b>Bloqueo D<sub>2</sub>-5-HT<sub>2</sub></b> | <b>Modulación dopaminérgica</b> |
| • Clozapina                                   | ■ Amisulpride                   |
| • Olanzapina                                  | ■ Aripiprazol                   |
| • Quetiapina                                  | <b>Depot</b>                    |
| • Risperidona                                 | ■ Risperidona                   |
| • Ziprasidona                                 |                                 |

32

## CLOZAPINA

33

## 1. Recordar la especificidad de clozapina

- clozapina es el patrón de atípico desde los 80, inicialmente por su perfil de efectos secundarios no EPS, luego por perfil receptorial tan diferente ... modelo a imitar.
  - *baja afinidad por D<sub>2</sub> y elevada afinidad por receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. alta afinidad por alfa<sub>1</sub> y 2 y muscarínicos, pero también actúa en circuitos gabaérgicos y sobre el glutamato.*
- Cual de esas actuaciones es la responsable de su eficacia sigue siendo objeto de controversia.
  - *Resulta llamativa esta modestia frente a la alegría con que se relacionan mecanismos con respuestas clínicas al estudiar antipsicóticos más recientes...*

34

## 2 ...sus riesgos son asumibles.

### a. efectos frecuentes de bajo riesgo:

- hipotensión, hipertensión
- sedación, inicial
- Fiebre inicial...
- taquicardia benigna, inicial
- estreñimiento
- sialorrea., . *Muy importante efecto, frecuente y perturbador, Sockalingam 2007*
- enuresis nocturna.
- aumento de peso *„Más primer año, profilaxis.*
- convulsiones

35

## 2 ...sus riesgos son asumibles.

### b. efectos infrecuentes y de riesgo, menos conocidos

- **Miocarditis y cardiomiopatía**, (primeras semanas). *Riesgo no definido (1/12000-67000), similar a otros antipsicóticos (Tomasen 2000, Hagg 2002, Coulter 2001)*
- **Tromboembolismo pulmonar** *riesgo1/4500, similar otros AP atípicos (Liperoti 2005)*

36

## 2 ...sus riesgos son asumibles.

### c. Neutropenia y agranulocitosis

- agranulocitosis ( $< 500 / \text{mm}^3$ ), **baja incidencia** ( 0,73% ), y (neutropenia ( $< 2000$ ), (2,7%), efectos generalmente diferentes, factores de riesgo independientes (Kerwin 2007)
- especialmente durante las semanas 6-18 de tratamiento ( 75 - 80% ) (Kerwin 2007), **La incidencia de leucopenia disminuye exponencialmente con el tiempo**, en el segundo semestre baja a 0.70/1000 paciente-año, tras el primer año a 0.39/1000. (Schulte 2006)
- ...mas en africanos o afro-caribeños (en los que además es frecuente la neutropenia étnica...), asiáticos y tal vez mujeres, contradictorio edad., más con cifras basales bajas, **NO dosis dependiente**
- ¿**asumible riesgo de reintroducción?**, no claro, **cautela**, el riesgo sube del 2.7 al 38% , sobre todo 10 semanas (Dunk 2006); probablemente si en neutropenia, cautela en agranulocitosis (Barrons 96 Whiskey 2007)

37

| Recuento hematológico                               |   | Acción requerida   |
|---|---|--|
| Recuento leucocitario/mm <sup>3</sup> (/L)          | Recuento absoluto de neutrófilos/mm <sup>3</sup> (/L) |  |
| $\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )              | $\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )                | Continuar el tratamiento con Leponex.  |
| 3000-3500 ( $3,0 \times 10^9$ , $3,5 \times 10^9$ ) | 1500-2000 ( $1,5 \times 10^9$ , $2,0 \times 10^9$ )   | Continuar el tratamiento con Leponex, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se establezca o aumente   |
| $< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )                    | $< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )                      | Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Leponex, análisis diario hasta que se resuelva la anomalía hemática, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente. |

38

## ...PERO:

- **Riesgo global de muerte menor de 1/10.000 pacientes expuestos** (Thuillier 2006) ; 0,016 (Kerwin 2007)
- **Después del periodo de riesgo, este se iguala al de butirofenonas y fenotiacinas** (Atkin 96), tras el primer semestre el riesgo de mortalidad **al suspender los controles** es el mismo que tomando mianserina o el de sufrir un accidente de tráfico o laboral. (Schulte 2006)
- **EL RIESGO DE MUERTE POR ESQUIZOFRENIA ES MUY SUPERIOR AL DE MUERTE POR CLOZAPINA** (Walter 97, Munro 99, TAYLOR 2007)

39

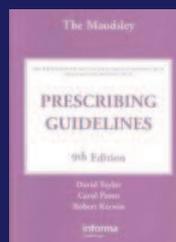
## Interacciones:

- evitar depresores medula (cbz., captopril...),
- **Fluvoxamine** can cause large increases in **clozapine serum levels** and should be avoided.
- Some **other** serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and nefazodone may also cause clinically significant increases in clozapine serum levels and should be used carefully in clozapine treated patients.
  - Clozapine serum levels should be monitored after adding one of the above ntidepressants to clozapine.
- Because **bupropion** itself has an inherent risk of **seizures**, a pharmacodynamic interaction exists with **clozapine**. Therefore, the combination of clozapine and bupropion should be **avoided**.

40

## dosis

- **empezar con 12,5, subir hasta 300, máx 900, (más varones fumadores, menos mujeres y ancianos...)**
- Niveles 350-500 microg/l (=250-550 mg/día)
- **SEGUID EL PROTOCOLO, A MANO TABLA DE CIFRAS!!!!**



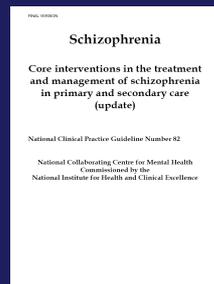
41

## 3 ... sus ventajas son notables:

a. En Esquizofrenia resistente por supuesto:

- National Institute for Clinical Excellence 2009

- 11.4.6.1 For people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to pharmacological or psychological treatment:
  - review the diagnosis
  - establish that there has been adherence to antipsychotic medication, prescribed at an adequate dose and for the correct duration
  - review engagement with and use of psychological treatments and ensure that these have been offered according to this guideline. If family intervention has been undertaken suggest CBT. If CBT has been undertaken suggest family intervention for people in close contact with their families
  - consider other causes of non-response, such as comorbid substance misuse (including alcohol), the concurrent use of other prescribed medication or physical illness.
- 11.4.6.2 Offer clozapine to people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to treatment despite the sequential use of adequate doses of at least two different antipsychotic drugs. At least one of the drugs should be a non-clozapine second-generation antipsychotic.
- 11.4.6.3 For people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to clozapine at an optimal dose, healthcare professionals should consider recommendation 11.4.6.1 (including measuring clozapine drug levels) before adding a second antipsychotic to support treatment with clozapine. An adequate trial of such an augmentation may need to be up to 8–10 weeks. Choose a drug that does not compound the common side effects of clozapine.



42

## National Institute for Clinical Excellence 2009

- 6.5.11 Clinical evidence summary
- In 18 RCTs including 2,554 participants whose illness had not responded adequately to treatment, **clozapine had the most consistent evidence for efficacy over the FGAs included in the trials.**
- Further evidence is required to establish equivalence between clozapine and any other SGA, and to establish whether there are differences between any of the other antipsychotic drugs. Side effects were consistent with those reported in the SPC for each drug.
- In 10 RCTs including 1,200 participants with **persistent negative symptoms**, there was **no evidence of clinically significant differences in efficacy** between any of the antipsychotic drugs examined. Careful clinical assessment to determine whether such persistent features are primary or secondary is warranted, and may identify relevant treatment targets such as drug-induced parkinsonism, depressive features or certain positive symptoms.
- In six RCTs including 252 participants with schizophrenia whose illness has not responded adequately to clozapine treatment, there is **some evidence that clozapine augmentation with a second antipsychotic may improve both total and negative symptoms** if administered for an adequate duration

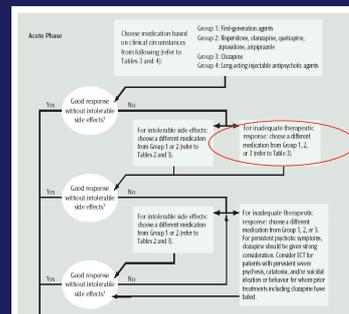
43

## 3 ... sus ventajas son notables:

a. En Esquizofrenia resistente por supuesto:

- 2004 American Psychiatric Association

*Because of clozapine's superior efficacy, a trial of clozapine should be considered for a patient with a clinically **inadequate response** to antipsychotic treatment or for a patient **with suicidal ideation or behavior.***



## 3 ... sus ventajas son notables:

c. ¿Estos datos que podrían justificar un uso más temprano en la evolución de la Esquizofrenia?, ¿**incluso en primeros episodios psicóticos?** (II)

• ¿usar clozapina de entrada?, muchas iniciativas, muy pocos trabajos. ...Green plantea a mediados de los 90' clozapina al inicio buscando evitar la "toxicidad" de la psicosis

• Woerner en 2003 en primeros brotes no encuentra diferencias entre clozapina y flufenacina en 13 semanas. *El trabajo es metodológicamente muy cuestionable*

• 2003 Lieberman publica su conocido trabajo en primeros brotes comparando con clorpromacina, clozapina *remisión más temprana y mayor a corto plazo, más adherencia y menos efectos secundarios.*

45

## 3 ... sus ventajas son notables:

c. ¿Estos datos que podrían justificar un uso más temprano en la evolución de la Esquizofrenia?, ¿**incluso en primeros episodios psicóticos?** (III)

*NUESTRO GRUPO LLEVA bastantes años trabajando esencialmente en neuroimagen en esquizofrenia, los primeros estudios de evolución nos llevaron al deterioro y la resistencia, y esto lógicamente a la clozapina...*

46

## ¿...y cuando se resisten a CLOZAPINA?

- ...considerad criterios de resistencia...
- TEC...

47

National Institute for Clinical Excellence 2009  
For people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to pharmacological or psychological treatment:

11.4.6.1

- review the **diagnosis**
- establish that there has been **adherence** to antipsychotic medication, prescribed at an adequate **dose and for the correct duration**
- review engagement with and use of **psychological treatments** and ensure that these have been offered according to this guideline. If family intervention has been undertaken suggest CBT; if CBT has been undertaken suggest family intervention for people in close contact with their families
- consider other causes of non-response, such as comorbid **substance misuse** (including alcohol), the concurrent use of other prescribed **medication or physical illness.**

48

For people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to pharmacological or psychological treatment:

- 11.4.6.2 Offer clozapine to people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to treatment despite the sequential use of adequate doses of at least two different antipsychotic drugs. At least one of the drugs should be a non-clozapine second-generation antipsychotic.
- 11.4.6.3 For people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to clozapine at an optimised dose, healthcare professionals should consider recommendation 11.4.6.1 (including measuring therapeutic drug levels) before adding a second antipsychotic to augment treatment with clozapine.

## Clozapine augmentation

- For people with treatment-resistant schizophrenia whose illness has shown only a partial response to clozapine, is augmentation of clozapine monotherapy with an appropriate second antipsychotic clinically and cost effective?
- Why is this important?: Clinicians commonly use a second antipsychotic to augment clozapine when the response has been unsatisfactory, but the findings from clinical trials so far are inconclusive.
- There is some indication that an adequate trial of such a strategy may be longer than the 6–8 weeks usually considered adequate for a treatment study of an acute psychotic episode.
- The pharmacological rationale for the choice of a second antipsychotic should be tested, that is:
  - potent dopamine D2 receptor blockade, as a hypothesised mechanism of pharmacodynamic synergy, and
  - a low liability for compounding the characteristic side effects of clozapine.

## LA ESQUIZOFRENIA “RESISTENTE” AL TRATAMIENTO...

### Pero...¿de qué estamos hablando ?

- Como bien apunta mi admirado Colodrón, el concepto de Esquizofrenia Resistente que se he ido imponiendo en los últimos años puede resultar aceptable como **convención grosera** para la práctica general y, especialmente, de cara a la investigación, **pero no supera una crítica seria**.
- En primer lugar, y cito textualmente, “...*sólo cabe éste consenso entre quienes reconocen la curabilidad sin defecto (o éste sea despreciable) de algunas esquizofrenias ; no entre quienes entienden la enfermedad como una forma de existir patológico que destruye progresivamente las relaciones del sujeto con el mundo.*” ...Es decir ¿Qué se nos resiste, a qué concepto de esquizofrenia nos referimos ?
- Pero por otra parte...¿**Quien se nos resiste ?** ¿Qué forma clínica, con qué sexo ,qué edad de inicio, carga genética, historia de uso de tóxicos, ajuste premórbido, personalidad de base, cumplimiento del tratamiento...etc.etc.etc...?
- ...Y lo que no es menos interesante : ¿a qué / a quién se resiste ? Desde luego...¿qué consideramos mejoría / curación ?...pero también, ¿cómo fue diagnosticado, qué fármacos recibió, en qué medio los recibe, qué ambiente familiar y social le rodea, se interviene en todo ello...?

- Los conceptos de Esquizofrenia Resistente al uso **desprecian olímpicamente las dos primeras preguntas y se centran en los puntos más simples de la tercera : los tratamientos farmacológicos** que se han empleado y *la sintomatología que persiste* durante largo tiempo. ...Sería pues más correcto hablar, y volvemos a Colodrón, de **“Formas clínicas con síntomas positivos resistentes a los neurolépticos”**.

## Prevalence of Treatment Resistance Nasrallah 2007

- Because the definition of treatment resistance is not standardized, the precise prevalence of treatment resistance is not known.
- Comprehensive estimates, however, predict that **at least 25% of** chronic patients are resistant and that resistance is less common in patients early in the course of illness when positive symptoms are usually more responsive to antipsychotic medication.
- However, the disorganized subtype of schizophrenia, also known as hebephrenia, may have a poor treatment response early in its course and a worse long-term prognosis than other types.[11]

## Neurobiology of Treatment Resistance

- Some neuroimaging studies have found that treatment-resistant patients more often have cortical atrophy than do other patients with schizophrenia
- Patients with a history of perinatal complications have poorer responses to treatment. An hypothesis meriting further investigation is that prenatal and **perinatal insults** associated with the loss of cerebral volume contribute to poor treatment responsiveness.
- A pharmacologic hypothesis is that treatment resistance in schizophrenia represents a **form of neurochemical adaptation to antipsychotic medication**, related to the phenomenon called **“supersensitivity psychosis.”**[17] This could result from heightened dopamine activity in the mesocortical and mesolimbic dopamine pathways in response to chronic DRD2 blockade,

## Neurobiology of Treatment Resistance

- In a small study of Finnish patients with schizophrenia, those who had an inadequate response to first-generation antipsychotics were significantly more likely to have **low activities of monoamine oxidase A (MAO-A) and catechol-O-methyltransferase (COMT)**. The investigators speculate that a lower ability to metabolize dopamine and norepinephrine, associated with COMT and MAO-A, may either impair medication response or may be associated with a more severe kind of schizophrenia.
- The role of other neurotransmitters is less certain. Faber[24] has hypothesized a model of psychosis that involves the **hypofunctioning of the NMDA-glutamate receptor** with a resulting decrease in GABA-mediated inhibition of excitatory cortical projections. Antagonists of NMDA receptors, such as phencyclidine, cause psychotic thought, perceptions, and behavior that do not fully respond to D2 antagonists.
- Finally, on the basis of an evolving understanding of the neurobiology of schizophrenia, treatment resistance may represent a **subset of early-onset schizophrenia with more severe neurodevelopmental and neurodegenerative impairments** that fail to respond to antipsychotic pharmacotherapy. 55

## "Pseudo-resistance" in Schizophrenia Treatment

- Antipsychotic Dosing
- Adequate Treatment Trial Duration
- Adherence to Treatment
- Psychiatric Comorbidity

56

## Antipsychotic Dosing

- In some circumstances, the antipsychotic dose may need upward adjustment because of pharmacokinetic interactions with other prescription or recreational drugs the patient is receiving. According to a recent worldwide review, the point prevalence of **tobacco smoking** among patients with schizophrenia is 71% in males and 44% in females. Other agents that induce CYP1A2 activity are omeprazole, rifampin, ritonavir, carbamazepine, and phenytoin.
- Rifampin, carbamazepine, and phenytoin also induce CYP3A, which metabolizes quetiapine.
- This enzyme also metabolizes risperidone and aripiprazole, which may need a 2-fold dosage increase, and, to a lesser extent, ziprasidone, which may require a 50% dosage increase.[30] Fewer data are available on the anticonvulsants **oxcarbazepine and topiramate, which may also induce CYP1A2 and CYP3A**. [30] Chronic use of St. John's wort, however, does significantly induce CYP3A.[31]

57

## Antipsychotic Dosing

- Many drugs, including serotonin reuptake inhibitors and **bupropion, inhibit cytochrome P450 enzymes, requiring a lower dose** of the coadministered antipsychotic
- Another consideration is superimposed iatrogenic delirium, or psychosis, which can confound treatment of the underlying schizophrenia and may be misinterpreted as treatment resistance.
- A less common pharmacokinetic consideration in an apparently treatment-resistant patient is a predisposition for **rapid metabolism that occurs in individuals with certain alleles of CYP2D6**. [33] This enzyme is important in the elimination of haloperidol, zuclopenthixol, risperidone, thioridazine, and perphenazine. The causative allelic variants occur more often in certain ethnic groups: 3% of white northern Europeans may have a duplication of the CYP2D6 gene, as may as many as 10% of white southern Europeans, 16% of Saudi Arabians, and 29% of Ethiopians.[33,34]

58

## Adequate Treatment Trial Duration

- As measured by standard instruments such as the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), more improvements occurred during the first 2 weeks of treatment than during the second 2 weeks.[37] Furthermore, 70% of the total improvement obtained at 1 year may be obtained by the end of the first 4 weeks of treatment.
- Nonetheless, a **"full response" may require several months in many patients**. Although the precise time course of an individual's response cannot be predicted, lack of any response whatsoever within 2 weeks, given evidence of adequate serum levels, would suggest the need for different medication. Some response by that time indicates continuing treatment for **at least 4-6 weeks, which is the standard recommendation for an adequate trial**. [39]

59

## Adherence to Treatment

- The rate of nonadherence in patients with psychotic disorders has been estimated to be as high as **80%, 42% discontinued medication within 2 years**.
- factors associated with poor adherence to antipsychotic medication include poor insight, negative attitude toward medication, substance abuse, shorter illness duration, cognitive dysfunction, amotivation, and poor therapeutic alliances.[44]
- Studies strongly implicate intolerable side effects in nonadherence, the rate of poor adherence among patients on second-generation agents was 41.5%, slightly more than the 37.8% of patients on first-generation agents

60

## Psychiatric Comorbidity

- Most often it involves substance use disorders (SUD), which occur in approximately half of patients with schizophrenia, and depressive symptoms, which pose a lifetime risk that may affect up to 81% of patients with schizophrenia
- Some studies have found that caffeine intake in patients with schizophrenia may be as high as 500 mg per day compared with a mean of 210 mg per day in the general population.[55] Caffeine acts on adenosine receptors in the central nervous system to enhance dopamine neurotransmission.
- Some studies have found a higher prevalence of **obsessive-compulsive** symptoms in schizophrenia, up to 25%.[58] Treatment of this comorbidity may be complicated by the fact that, according to a series of case reports, **atypical antipsychotics in monotherapy may be associated with the *de novo* appearance of, or the aggravation of, preexisting obsessive-compulsive symptoms in a small proportion** of patients with schizophrenia.[59]
- Finally, certain medical illnesses may present with schizophrenia-like psychoses. These include Wilson's disease, metachromatic leukodystrophy, basal ganglia calcification, and systemic lupus erythematosus.

61

## Managing Treatment-Resistant Schizophrenia Address Possible "Pseudo-resistance"

1. **Optimize the dose** of antipsychotic medication, which includes upward titration, and check serum levels if there are concerns about pharmacokinetic interactions.
2. **Optimize the duration** of antipsychotic therapy, typically a 4- to 6-week trial, given optimal dosing.
3. Monitor **adverse effects** of psychiatric and other medications that may mimic worsening positive (akathisia, delirium) or negative (hypokinesia) symptoms.
4. Screen for **comorbid conditions** such as substance use disorders, excessive caffeine intake, depression, and OCD.
5. Rule out a **general medical or neurologic condition** that may be presenting with psychotic symptoms by conducting a complete physical and neurologic examination, laboratory workup, and specialist consultations, as appropriate.
6. Assess **medication compliance** by using several techniques, such as asking patient and relatives about compliance, pill counting, measuring serum levels, and checking pharmacy refill dates.

62

## Resistentes a CLOZAPINA

- AÑADIR:
  - Sulpiride 400
  - Lamotrigina 300
  - Risperidona 6
  - Omega3 2-3 g
  - Amisulpiride 400-800
  - Haloperidol 2
  - Aripiprazol 15-30
- ALTERNATIVAS:
  - Aripiprazol
  - TEC
  - Olanzapina 30-60
  - Olanza+amisulpi/aripiprazol/glicina/lam/sulpiride
  - Quetiapina
  - Risperidona
  - Estimul M T

63

## Resistentes a CLOZAPINA

(Villagran2007)

1. *Monoterapia atípico 8-10 semanas*
2. *Monoterapia atípico 8-10 semanas*
3. *Monoterapia convencional 8-10 semanas*
4. **Clozapina 600-800 , 8-10 semanas**
5. **Clozapina + atípico (ris, Amisulp, Arip)**
6. **Clozapina + Anticonvulsivos (Val, Lam)**

64

## RISPERIDONA (RISPERDAL).

- derivado del bencisoxazol
- actividad sobre receptores **d2 comparable al haloperidol, y con elevada afinidad sobre receptores serotoninérgicos 5ht2**, alfa adrenérgicos e histaminérgicos.
  - bien oral, primer paso hepático importante
  - ctp450, metabolito activo, tmed 24h (...una o dos dosis vale)

65

## RISPERIDONA (RISPERDAL).

- efecto superior a placebo y comparable al haloperidol en síntomas positivos de la esquizofrenia.
- las dosis **menores de 8-10 mg resultan eficaces en buen número de pacientes, evitándose la presentación de síntomas extrapiramidales; si se requieren dosis por encima éstos efectos no se diferencian de haloperidol.**

66

## RISPERIDONA (RISPERDAL).

– no se recogen datos firmes sobre eficacia de risperidona en pacientes resistentes a antipsicóticos convencionales, tampoco sobre utilidad en mantenimiento a largo plazo, ni en síntomas negativos primarios.

- .. esquizoafectivo, bipolar, borderline, depre psicótica, eps/dt, psicosis por dopa, sida, toxicas, tourette, huntington..

67

## RISPERIDONA (RISPERDAL).

- efectos<sup>2ºs</sup> : eps, sedación, náuseas, peso...dt snm..hipotensión sobre todo inicial... empezar bajo, ekg, estreñimiento, hiperprolactinemia, dis sexual
- con depresores snr riesgo convulsiones, sedación y ekg
  - dosis 1- 16, media 6 mg
  - **presentación de depósito ...microesferas hechas de un polímero biodegradable**

68

## OLANZAPINA (ZYPREXA)

- tienobenzodiazepina, familia clozapina y quetiapina
- 80% absorción oral, 405 primer paso, pico 6h, tmedia 31 horas (monodosis), alta unión a proteínas.
- alta afinidad 5ht<sub>2</sub>, d<sub>1</sub>23y<sub>4</sub>, alfa, muscarínicos y h<sub>1</sub>.

69

## OLANZAPINA (ZYPREXA)

- eficaz psicosis...positivos...
- **negativos ?...**
- **resistentes no definido a pesar...**
- manía aguda o episodios mixtos
- bajo eps

70

## OLANZAPINA (ZYPREXA)

- efectos secundarios, sedación, **peso, glucemia, hipotensión, , transaminasas, antiach** (estreñimiento, glaucoma...), poca hiperprolactinemia y sex
- con depresores snr riesgo convulsiones, sedación y ekg
- Niveles no bien definidos, orientativo 20-40 mg/l tras 12 h
  - 5-20 mg...megadosis??
  - Olanzapina IM en pacientes agitados

71

## QUETIAPINA (SEROQUEL)

- BENZOTIAZEPINA, ESTRUCTURA FAMILIA CLOZA Y OLANZA
- antagonista de los receptores: dopaminérgicos d<sub>1</sub> y d<sub>2</sub>, adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , histaminérgicos h<sub>1</sub>, serotoninérgicos 5ht<sub>2</sub>.

72

## QUETIAPINA (SEROQUEL)

- síntomas positivos (¿meno eficaz que otros o ensayos con bajas dosis?...más abandonos...)
- , sugerente en negativos(¿?), no datos resistentes
- ...en manía aguda

73

## QUETIAPINA (SEROQUEL)

- no eps, no prol, no peso
- hipotension, sequedad oral, taquicardia, estreñimiento, sedacion, transaminasas
  - 150,300-800, /12 h (50..100...200...300...400 mg ascenso)

74

## ZIPRASIDONA (ZELDOX)

- potente anti 5ht1d,2a,2c, d2 y 3, y alfa, baja antih1.
- bajo eps, peso, glu y prolactina
- pico 2-6 h, t med 5-10h, dos tomas,
- se une ampliamente (> 99%) con proteínas plasmáticas ...interacciones...
- insuficiencia hepática dosis menores
- metabolitos inactivos

75

## ZIPRASIDONA (ZELDOX)

- eficaz positivo, sugerente negativos (como amisulpiride...), no datos resistentes
- somnolencia (escasa),
- vertigo, nauseas, cefaleas
- intervalo q-t (...)
- dosis: 80 – 180, 240 mg dia(vo); mejor con comida
- agitación en pacientes psicóticos :10-40 mg/dia (im)

76

## ARIPIPRAZOL (ABILIFY)

- receptor D<sub>2</sub>: **agonista parcial competitivo** (en situaciones hipodopaminérgicas es activador (en Esquizofrenia en córtex frontal...) y es inhibidor en situaciones de hiperdopaminérgica (...sistema límbico)(...suena bien...))
- Agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>
- Antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>

77

El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004578. DOI: 10.1002/14651858.CD004578.pub3.

- *Aripiprazole may be effective for the treatment of schizophrenia, but it does not differ greatly from typical and atypical antipsychotics with respect to treatment response, efficacy or tolerability. In comparison with typical antipsychotics, aripiprazole may have a lower risk of akathisia, and in comparison to atypical antipsychotics, less risk of raised prolactin and prolongation of the QTc interval. Clearly reported pragmatic short, medium and long term randomised controlled trials should be undertaken to determine its position in everyday clinical practice*

78

## ARIPIRAZOL (ABILIFY)

- **Insomnio, Ansiedad, Aturdimiento, Somnolencia, Cefalea,**
- **síntomas extrapiramidales comparable a placebo, no prol, glu y peso...**
  - La dosis inicial y de mantenimiento de 15 mg/día, una vez al día, dosis de 15-30 mg al día, son efectivas.
  - No se requiere ajuste de dosis en pacientes con daño renal, daño hepático o en > 65 años

79

- Benzamidas:
- **SULPIRIDA (Dogmatil®)**
- y **AMISULPRIDA [Solian®]:**
- **Poco efecto extrapiramidal, efecto antiD2 a dosis muy elevadas.**

80

## SULPIRIDE (DOGMATIL)

- En realidad el primer atípico, a dosis menores de 800 afinidad por D4 (inhibitorios de la liberación de da...) (...liberación por inhibir la inhibición...)(...¿mejoría SSNN?)
- Sobre 800 D2 bloqueo antipsicótico...
- Pocos EPS y TD

81

## AMISULPRIDA

- **AMISULPRIDA :**
  - dos picos de absorción: una hora y cuatro horas .tasa de fijación a proteínas débil
  - débilmente metabolizado;.. Es eliminado en forma inalterada en la orina. La vida media de eliminación es 12 horas

82

## AMISULPRIDA

- no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos ni por otros receptores de tipo histamínicos, colinérgicos y adrenérgicos.
  - A dosis altas, bloquea preferentemente sistema mesolímbico comparado con sistema estriatal.(efectos antipsicóticos / efectos extrapiramidales...)(bueno!!!!...)
  - A dosis bajas 300, receptores presinápticos dopaminérgicos D2/D3 prefrontales, (...síntomas negativos. ??)

83

## DEPOT

- Dar dosis test
- Empezar con la menor dosis terapéutica
- Usar el mayor intervalo posible
- Ajustar dosis sólo tras tiempo suficiente
- Ningún sentido dar al principio akinetón (pico tras días, en todo caso entonces!!)

84

## DEPOT

- Pocos datos fiables sobre diferencias:
  - Flufenacina – dosis 12-50mg cada 2-5 semanas, muchos EPS y posible depresivógeno(?)
  - Pipotiacina – 12- 50 cada 4 sem, pocos EPS
  - Zuclopentixol 100-600 cada 2-4 sem, ¿util en agresividad?
  - Risperidona 25-50/2sem (equival a 2-6 mg oral?)..... Solapar con oral mínimo 3 semanas!

85

## 6.6 Treatment with depot/ long-acting injectable antipsychotic medication

- However, there is currently **only limited evidence** from two double-blind RCTs regarding the efficacy and safety of long-acting injectable risperidone compared to placebo or oral antipsychotic medication (risperidone).
- The placebo controlled trial suggests that **25-75 mg** of long-acting risperidone may improve the chance of response and produce a clinically significant reduction in the symptoms of schizophrenia, but **larger doses carry an increased risk of neurological side effects**.
- There is **no evidence to suggest that long-acting risperidone has either greater efficacy or greater risk of adverse effects when compared to oral risperidone**. However, as suggested by the trial authors, the trial was only designed to investigate the short-term switching of participants from oral medication to long-acting risperidone;

86

## SSNN

- ...primarios/secundarios...
- Tradicional: típicos empeoran, atípicos mejoran
- Datos: **ambos mejoran globalmente...** Quizá mas los atípicos porque no generan secundarios...
- **Dudoso que alguno mejore los primarios...**¿amisulpiride?¿fólico?... pse

87

Pharmacological treatment of **primary negative symptoms** in schizophrenia: A systematic review  
Brendan P. Murphy a,b, Young-Chul Chung c,, Tae-Won Park c, Patrick D. McGorry a,b  
Schizophrenia Research 88 (2006) 5–25

- There is a **lack of standardized research designs**.
- Amisulpride is the most extensively studied drug with respect to efficacy against primary negative symptoms. At low doses it demonstrates a consistent, modest effect compared to placebo, though not to conventional antipsychotics and has yet to be tested against other atypicals.
- Evidence from multiple studies that used simple statistical analyses and inclusion criteria for patients with primary negative symptoms **does not support a direct effect for clozapine**.
- *Pathanalysis studies support the direct effects of risperidone, olanzapine, sertindole and aripiprazole, however, different statistical analyses of the same risperidone study produced conflicting results and the direct effects of olanzapine were not confirmed in selected patients with primary negative symptoms.*

88

Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: A systematic review  
Brendan P. Murphy a,b, Young-Chul Chung c,, Tae-Won Park c, Patrick D. McGorry a,b  
Schizophrenia Research 88 (2006) 5–25

- There are **no studies supporting the use of ziprasidone or quetiapine**.
- The effects of typical antipsychotics on primary negative symptoms are **inconclusive** and likely to depend on drug dosages.
- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), mirtazepine and NMDA agonists show early promise but require further study.
- Novel agents such as selegiline, naltrexone, dehydroepiandrosterone, galantamine, Ginkgo, nitric oxide, L-deprenyl and pergolide show positive effects on general negative symptoms but remain **untested against primary negative symptoms**.
- *Conclusions: Further studies using standardized selective inclusion criteria and controlling for chronicity are needed.*

89

¿qué han supuesto los nuevos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia?

90

## Leucht 2009 y Naber 2009 : revisando CATIE, CUtLASS y EUFEST:

- Del inicial entusiasmo ante los atípicos se ha pasado al debate crítico.
- Los datos son consistentes, pero las interpretaciones de los expertos llamativamente dispares.
- El debate ha de pasar de la eficacia al coste y efectos secundarios.
- Los atípicos no son el gran cambio que la industria ofreció y mantiene....pero la mejor vivencia subjetiva de los pacientes y el menor riesgo de Discinesia son datos muy favorables.
- Los atípicos son un grupo heterogéneo y hay que abandonar esta agrupación.
- Hay que individualizar el tratamiento en función de las necesidades del paciente y la disponibilidad de fármacos teniendo en cuenta su opinión.

POSTDATA: Una cierta preocupación por el uso que se está haciendo de los antipsicóticos. (que compartimos Vicente y yo, curiosamente cuando estaba leyendo el artículo de Ps Services él me mandó lo del Ministerio...)

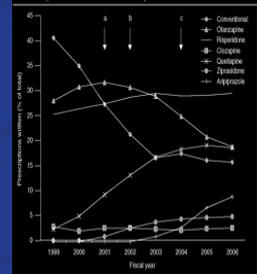
Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med.* 2009;39(10):1591-602.  
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs.* 2009;23(8):649-59.

91

## ...sobre su uso

- Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv.* 2009 Sep;60(9):1175-81.
- Datos del Dep. De Veteranos 2007, 279778 pacientes recibieron antipsicóticos: **el 60,2% fuera de indicación aprobada**; 41% PTSD, Depresión menor 39,5%, Depresión mayor 23,4%, Ansiedad 20%. Dosis bajas. Teniendo en cuenta el precio y no inocuidad precaución...
- Neryak MJ, Rosenheck RA. Antipsychotic use in the treatment of outpatients with schizophrenia in the VA from fiscal years 1999 to 2006. *Psychiatr Serv.* 2008 May;59(5):567-9.
- ...En concreto el uso de risperidona se mantiene, olanzapina y convencionales disminuyen, **y aumentan los más recientes** (...a pesar de los datos de eficacia ante ellos revisados...)

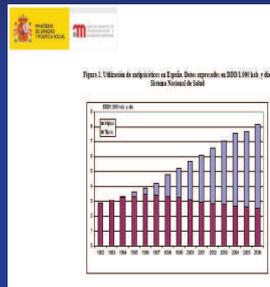
Figure 1  
Percentage of prescriptions written for each antipsychotic during fiscal years 1999 through 2006 for veterans with schizophrenia



Department of Veterans Affairs published antipsychotic guidelines. Vertical circles indicate no evidence between olanzapine and haloperidol. Most data courtesy copyright.

## UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN ESPAÑA (1992-2006). Introducción y comentario realizados por Alfonso Carvajal (Universidad de Valladolid) sobre datos elaborados por Javier García del Pozo (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Datos e informes revisados por Francisco J. de Abojo (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

- En España entre 1992 y 2010 el uso de antipsicóticos casi **se ha triplicado**, sobre todo desde 1994 con la aparición de los atípicos que llegan a ser el 70% del total.
- Teniendo en cuenta la prevalencia de esquizofrenia, el consumo de 8 DDD por 1.000 habitantes y día estaría muy por encima del consumo esperable que exigiría el tratamiento medicamentoso de esta enfermedad;
- este consumo en cualquier caso **es el doble del consumo estimado en Italia** (7 frente a 3,7 DHD).
- Este exceso de consumo se explicaría por la utilización de los antipsicóticos **en el tratamiento de otros cuadros psiquiátricos fuera de indicación** y sobre todo por su utilización en el manejo de pacientes con demencias seniles.



...¿estamos repitiendo la historia de los antidepressivos?

93

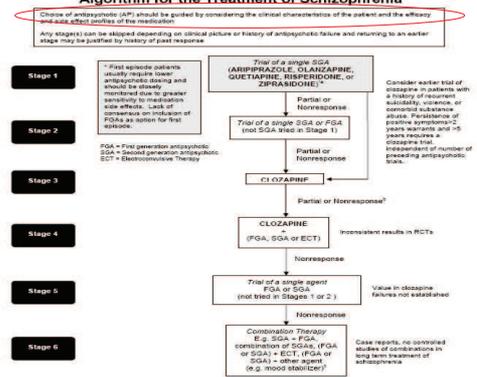
## ...las guías

94

## TIMA 2008

95

### Algorithm for the Treatment of Schizophrenia



\* If patient is inadequately treated at any stage, the clinician should assess and consider a long-acting antipsychotic preparation, such as risperidone microspheres, haloperidol decanoate or flupenthixone decanoate.

\*\* A treatment-refractory evaluation should be performed to determine diagnosis, substance abuse, medication adherence, and psychosocial stressors. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) or Psychosocial augmentation should be considered.

\*\*\* Whenever a second medication is added to an antipsychotic (other than clozapine) for the purpose of improving psychotic symptoms, the patient is considered to be in Stage 6.

96

### Co-existing Symptoms Algorithms

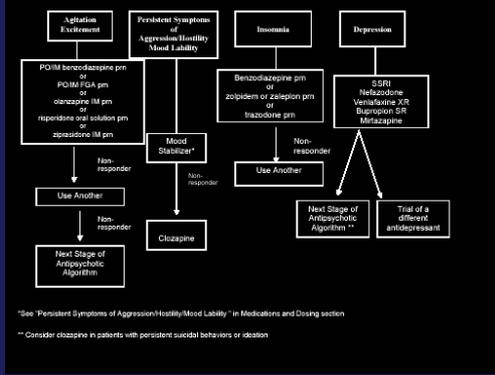


Table 1. Second Generation Antipsychotic (SGA) Dosage Guidelines

| SGA         | Starting Dose              | Titration   | Range   | Max. Dose  | Schedule  |
|-------------|----------------------------|---|---|------------|---|
| Clozapine   | 12.5 mg (bid to 25 mg bid) | Day 1: 25 mg bid<br>Day 3: 50 mg bid<br>Day 6: 75 mg bid<br>Day 9: 100 mg bid<br>Day 12: 125 mg bid<br>Day 15: 150 mg bid<br>Day 18: 175 mg bid<br>Day 21: 200 mg bid<br>Day 24: 225 mg bid<br>Day 27: 250 mg bid | 300-600 mg/dn<br>Incr in level for doses > 600 mg/day | 600 mg/day | BD<br>Elevated maintenance dose schedule is BD (15 in am, 20 in pm) |
| Olanzapine  | 5-10 mg                    | 5 mg/week   | 10-20 mg/day  | 40 mg/day  | HS  |
| Quetiapine  | 25 mg bid                  | 50 mg/day   | 300-600 mg/day  | 600 mg/day | BD  |
| Risperidone | 1-2 mg/day                 | 1 mg/3 days   | 4-8 mg/day  | 16 mg/day  | HS or AM  |
| Lurasidone  | 40-80 mg/day               | 20-40 mg<br>2-3 days  | 40-160 mg/day   | 160 mg/day | BD  |

(i) Some data indicate that clozapine doses > 20 mg may benefit patients who only partially respond to an adequate trial of clozapine 20 mg. (Volavka et al., 2002; Lindemeyer et al., 2001)  
 (ii) The risk of EIB is significantly increased by using doses > 6 mg daily.

Table 2. First Generation Antipsychotic (FGA) Dosage Guidelines

| Drug           | Starting Dose           | Dose Range            | Usual Max. Dose   |
|----------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| Chlorpromazine | 50-100mg/d              | 300-1000mg/d          | 1000mg/d          |
| Fluphenazine   | 5mg/d                   | 5-20mg/d              | 20mg/d            |
| Fluphenazine D | 12.5-25mg/M<br>2-3weeks | 75-50mg/M<br>2-4weeks | 100mg/M<br>4weeks |
| Haloperidol    | 2.5mg/d                 | 2-20mg/d              | 20mg/d            |
| Haloperidol D  | 25-50mg/M<br>2weeks     | 50-200mg<br>2-4weeks  | 300mg<br>3-4weeks |
| Loxapine       | 20mg/d                  | 50-150mg/d            | 150mg/d           |
| Molindone      | 20mg/d                  | 50-150mg/d            | 150mg/d           |
| Piperazine     | 4.8mg/d                 | 15-64 mg/d            | 64mg/d            |
| Thioridone     | 150mg/d                 | 15-50mg/d             | 50mg/d            |
| Thiothixene    | 2 mg bid                | 5-40mg/d              | 40mg/d            |

## TIMA Sch + depresión

- Almost half of patients with schizophrenia have major depression at some point in their illness and about 10% die by suicide.
- Medication treatments for depression in schizophrenia are not different from those used in major depressive disorder.
- For reasons of safety and tolerability, the SSRIs, bupropion SR, nefazodone, venlafaxine XR, and mirtazapine are recommended as firstline treatments for depression in schizophrenia.

## TIMA Sch + depresión

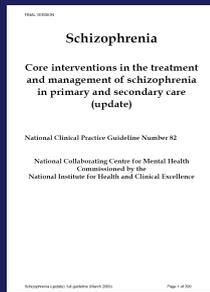
- If a patient's depressive symptoms do **not respond** to a trial, the clinician should consider whether the patient has been **diagnosed correctly**, has an undiagnosed medical condition which could precipitate depression, or has been abusing illicit substances.
- However, a large multinational study showed an advantage for **clozapine** relative to olanzapine in reducing suicidal behaviors in patients with schizophrenia at increased risk for suicide.
- Since **some antidepressants can, by themselves, cause akathisia**, this side effect should be watched for and not mis-attributed to the concurrent antipsychotic treatment.
- **Duration of treatment should be the same** for any episode of major depression (6-12 months), though this issue has not been well

Table 4. Antidepressant/Antipsychotic Interactions

| INHIBITOR (Drugs modified by pathway) | SUBSTRATE (Drug modified by pathway) |   |                         |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------|
|                                       | 1A2                                  | 2D6   | 3A4                     |
| Bupropion (Wellbutrin)                |                                      | Phenothiazines (Seroquel)<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup>      |                         |
|                                       |                                      | Phenothiazines<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup>                 |                         |
| Citalopram (Celexa)                   |                                      | Phenothiazines<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup>                 |                         |
|                                       |                                      | PHENOTHIAZINES<br>THIORIDAZINE<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup> | Clozapine<br>Olanzapine |
| Fluoxetine (Prozac)                   |                                      | PHENOTHIAZINES<br>THIORIDAZINE<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup> | Clozapine<br>Olanzapine |
|                                       |                                      | CLOZAPINE<br>THIORIDAZINE <sup>††</sup><br>HALOPERIDOL<br>OLANZAPINE<br>THIOXAXENE  | Clozapine<br>Olanzapine |
| Nefazodone (Serzone)                  |                                      | PHENOTHIAZINES<br>THIORIDAZINE<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup> | QUETIAPINE<br>Clozapine |
|                                       |                                      | PHENOTHIAZINES<br>THIORIDAZINE<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup> | Clozapine<br>Olanzapine |
| Paroxetine (Paxil)                    |                                      | PHENOTHIAZINES<br>THIORIDAZINE<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup> | Clozapine<br>Olanzapine |
|                                       |                                      | Phenothiazines<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup>                 | Clozapine<br>Olanzapine |
| Sertraline (Zoloft)                   |                                      | Phenothiazines<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup>                 | Clozapine<br>Olanzapine |
|                                       |                                      | Phenothiazines<br>Clozapine <sup>†</sup><br>Olanzapine <sup>†</sup>                 | Clozapine<br>Olanzapine |

Venlafaxine (Eflexo) increases haloperidol levels, but not by CYP2D6 interaction.  
 Risperidone: small changes in levels (low probability of clinically significant interaction).  
 Bold type = moderate changes in levels (moderate probability of clinically significant interaction).  
 Bold CAPS = very large changes in levels (high probability of clinically significant interaction).  
 † = minor pathway.  
 †† = Fluoxetine has been shown to inhibit the metabolism of thioridazine but it is unclear whether the interaction occurs at CYP 1A2 and/or CYP 2C19 (Garrillo et al., 1999).

## National Institute for Clinical Excellence 2009



103

## National Institute for Clinical Excellence 2003

### Initiation of treatment (first episode)

- 4.2.4.1 It is recommended that the **oral atypical antipsychotic** drugs amisulpride, olanzapine, quetiapine, risperidone and zotepine are considered in the **choice of first-line treatments for individuals with newly diagnosed** schizophrenia.
- 4.2.4.2 Pharmacotherapy with an atypical antipsychotic drug at a **dosage at the lower end of the standard range**

104

## National Institute for Clinical Excellence 2009

### 11.2.4 Pharmacological interventions

11.2.4.1 For people with newly diagnosed schizophrenia, offer oral antipsychotic medication. Provide information and discuss the benefits and side-effect profile of each drug with the service user. The choice of drug should be made by the service user and healthcare professional together, considering:

- the relative potential of individual antipsychotic drugs to cause **extrapyramidal** side effects (including akathisia), **metabolic** side effects (including weight gain) and **other side effects** (including unpleasant subjective experiences)
- the views of the carer if the service user agrees.

11.2.4.3 Treatment with antipsychotic medication should be considered an explicit individual therapeutic trial. Include the following:

- Record the indications and expected benefits and risks of oral antipsychotic medication, and the expected time for a change in symptoms and appearance of side effects.
- At the start of treatment give a **dose at the lower end of the licensed range and slowly titrate** upwards within the dose range given in the British National Formulary (BNF) or SPC.
- Justify and record reasons for dosages outside the range given in the BNF or SPC.
- Monitor and record the following regularly and systematically throughout treatment, but especially during titration:
  - efficacy, including changes in symptoms and behaviour
  - side effects of treatment, taking into account overlap between certain side effects and clinical features of schizophrenia, for example the overlap between akathisia and agitation or anxiety
  - adherence
  - physical health.

105

## National Institute for Clinical Excellence 2009

11.2.4.4 Discuss any non-prescribed therapies the service user wishes to use (including complementary therapies) with the service user, and carer if appropriate. Discuss the safety and efficacy of the therapies, and possible interference with the therapeutic effects of prescribed medication and psychological treatments.

11.2.4.5 Discuss the use of **alcohol, tobacco, prescription and non-prescription medication and illicit drugs with the service user**, and carer if appropriate. Discuss their possible interference with the therapeutic effects of prescribed medication and psychological treatments.

11.2.4.6 'As required' (p.r.n.) prescriptions of antipsychotic medication should be made as described in recommendation 11.2.4.3. Review clinical indications, frequency of administration, therapeutic benefits and side effects each week or as appropriate. Check whether 'p.r.n.' prescriptions have led to a dosage above the maximum specified in the BNF or SPC.

11.2.4.7 Do not use a loading dose of antipsychotic medication (often referred to as 'rapid neuroleptisation').

11.2.4.8 Do not initiate regular combined antipsychotic medication, except for short periods (for example, when changing medication).

11.2.4.9 If prescribing **chlorpromazine**, warn of its potential to cause skin photosensitivity. Advise using sunscreen if necessary.

106

## National Institute for Clinical Excellence 2009

For people with an **acute exacerbation or recurrence** of schizophrenia, offer oral antipsychotic medication.

The choice of drug should be influenced by **the same criteria recommended for starting treatment**

Take into account the clinical response and side effects of the service user's current and previous medication.

107

## National Institute for Clinical Excellence 2009

### • 11.3.5 Early post-acute period

• 11.3.5.1 After each acute episode, encourage people with schizophrenia to write an account of their illness in their notes.

• 11.3.5.2 Healthcare professionals may consider using psychoanalytic and psychodynamic principles to help them understand the experiences of people with schizophrenia and their interpersonal relationships.

• 11.3.5.3 Inform the service user that there is a high risk of relapse if they stop medication in the next 1–2 years.

• 11.3.5.4 If withdrawing antipsychotic medication, undertake gradually and monitor regularly for signs and symptoms of relapse.

• 11.3.5.5 After withdrawal from antipsychotic medication, continue monitoring for signs and symptoms of relapse for at least 2 years.

108

# National Institute for Clinical Excellence 2009

## 11.4 Promoting recovery 11.4.4 Pharmacological interventions

- 11.4.4.1 The choice of drug should be influenced by the same criteria recommended for starting treatment (see section 11.2.4).
- 11.4.4.2 Do not use targeted, intermittent dosage maintenance strategies routinely. However, consider them for people with schizophrenia who are unwilling to accept a continuous maintenance regimen or if there is another contraindication to maintenance therapy, such as side-effect sensitivity.
- 11.4.4.3 Consider offering depot/long-acting injectable antipsychotic medication to people with schizophrenia:
  - who would prefer such treatment after an acute episode
  - where avoiding covert non-adherence (either intentional or unintentional) to antipsychotic medication is a clinical priority within the treatment plan.

# National Institute for Clinical Excellence 2003

## Pharmacological agents used in rapid tranquillisation

- The intramuscular (IM) preparations recommended for use in rapid tranquillisation are **lorazepam, haloperidol and olanzapine**. Wherever possible, a **single agent** is preferred
- When rapid tranquillisation is urgently needed, a combination of IM **haloperidol** and IM **lorazepam** should be considered.
- IM **diazepam** is not recommended, IM **chlorpromazine** is not recommended
- When using IM **haloperidol** (or any other IM conventional antipsychotic) as a means of behavioural control, **an anticholinergic agent should be given (?)**

Clinical Practice Guidelines for Violence: The Short-term Management of Disturbed/ Violent Behaviour in Psychiatric In-patient Settings and Emergency Departments  
110  
February 2005

# 2004 American Psychiatric Association Acute Phase

- ... goals of treatment during the **acute phase**:
  - control disturbed **behavior**,
  - reduce the severity of **psychosis and associated symptoms** (e.g., agitation, aggression, negative symptoms, affective symptoms),
  - determine and address **the factors** that led to the occurrence of the acute episode,
  - effect a rapid **return to the best level of functioning**,
  - develop an **alliance** with the patient and family,
  - formulate **short- and long-term treatment plans**,
  - and connect the patient with appropriate **aftercare in the community**.

# 2004 American Psychiatric Association

## Acute Phase

Table 3. Choice of Medication in the Acute Phase of Schizophrenia

| Patient Profile   | Consider Medication From         |   |                    |  |
|---|----------------------------------|---|--------------------|--|
|   | Group 1: First-Generation Agents | Group 2: Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone, or Aripiprazole                | Group 3: Clozapine | Group 4: Long-Acting Injectable Antipsychotic Agents |
| First episode   |                                  | Yes   |                    |  |
| Persistent suicidal ideation or behavior                                |                                  |   | Yes                | Yes  |
| Persistent hostility and aggressive behavior                            |                                  |   | Yes                | Yes  |
| Tardive dyskinesia  |                                  | Yes; all group 2 drugs may not be equal in their lower or no tardive dyskinesia liability |                    | Yes  |
| History of sensitivity to extrapyramidal side effects                   |                                  | Yes, except higher doses of risperidone   |                    |  |
| History of sensitivity to prolactin elevation                           |                                  | Yes, except risperidone   |                    |  |
| History of sensitivity to weight gain, hyperglycemia, or hyperlipidemia |                                  | Ziprasidone or aripiprazole   |                    |  |
| Repeated nonadherence to pharmacological treatment                      |                                  |   |                    | Yes  |

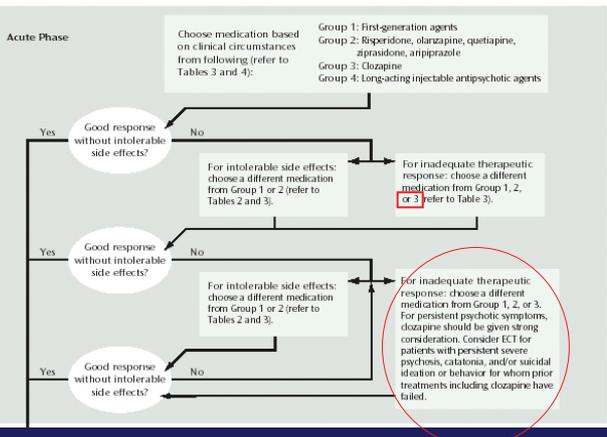


Table 1. Suggested Physical and Laboratory Assessments for Patients With Schizophrenia

| Assessment  | Initial or Baseline   | Follow-Up  |
|---|---|--|
| Assessments to monitor physical status and detect concomitant physical conditions |   |  |
| Vital signs   | Pulse, blood pressure, temperature  | Pulse, blood pressure, temperature, as clinically indicated, particularly as medication doses are titrated   |
| Body weight and height  | Body weight, height, and body mass index (BMI) <sup>a</sup>   | BMI every visit for 6 months and at least quarterly thereafter <sup>b</sup>  |
| Hematology  | Complete blood count (CBC)  | CBC, if clinically indicated, including assessment of patients treated with clozapine  |
| Blood chemistries   | Electrolytes<br>Renal function tests (BUN/creatinine ratio)<br>Liver function tests<br>Thyroid function tests   | Annually and as clinically indicated   |
| Infectious diseases   | Test for syphilis<br>Tests for hepatitis C and HIV, if clinically indicated   |  |
| Pregnancy   | Consider pregnancy test for women of childbearing potential   |  |
| Toxicology  | Drug toxicology screen, heavy metal screen, if clinically indicated   | Drug toxicology screen, if clinically indicated  |
| Imaging/EEG   | EEG, brain imaging (CT or MRI, with MRI being preferred), if clinically indicated   |  |
| Assessments related to other specific side effects of treatment <sup>c</sup>      |   |  |
| Diabetes <sup>d</sup>   | Screening for diabetes risk factors <sup>e</sup> ; fasting blood glucose <sup>f</sup>   | Fasting blood glucose or hemoglobin A1c at 4 months after initiating a new treatment and annually thereafter <sup>f</sup>  |
| Lipid panels <sup>g</sup>   | Lipid panels <sup>g</sup>   | At least every 5 years   |
| Hyperlipidemia  | ECG and serum potassium before treatment with thioridazine, mesoridazine, or pimozide; ECG before treatment with ziprasidone in the presence of cardiac risk factors <sup>h</sup> | ECG with significant change in dose of thioridazine, mesoridazine, pimozide, and, in the presence of cardiac risk factors, ziprasidone or addition of other medications that can affect QTc interval                             |
| QTc prolongation  |   |  |
| Hyperprolactinemia  | Screening for symptoms of hyperprolactinemia <sup>i</sup><br>Prolactin level, if indicated on the basis of clinical history   | Screening for symptoms of hyperprolactinemia at each visit until stable, then yearly if treated with an antipsychotic known to increase prolactin <sup>i</sup><br>Prolactin level, if indicated on the basis of clinical history |
| Extrapyramidal side effects, including akathisia                                  | Clinical assessment of extrapyramidal side effects  | Clinical assessment of extrapyramidal side effects weekly during acute treatment until antipsychotic dose is stable for at least 2 weeks, then at each clinical visit during stable phase  |

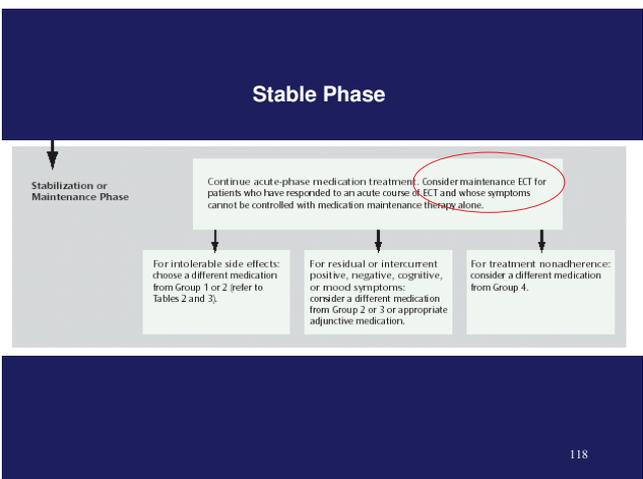
|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| Tardive dyskinesia | Clinical assessment of abnormal involuntary movements   | Clinical assessment of abnormal involuntary movements every 6 months in patients taking first-generation antipsychotics and every 12 months in those taking second-generation antipsychotics.<br>In patients at increased risk, assessment should be done every 3 months and every 6 months with treatment using first- and second-generation antipsychotics, respectively! |
| Cataracts          | Clinical history to assess for changes in distance vision or blurred vision; ocular examination including slit-lamp examination for patients treated with antipsychotics associated with an increased risk of cataracts | Annual clinical history to assess for visual changes; ocular examination every 2 years for patients under age 40 and every year for patients over age 40  |

## Stabilization Phase

- ... the aims of treatment are:
  - to sustain symptom remission or control,
  - Minimize stress on the patient,
  - provide support to minimize the likelihood of relapse,
  - enhance the patient's adaptation to life in the community,
  - facilitate the continued reduction in symptoms and consolidation of remission,
  - and promote the process of recovery.
  - made to actively involve family members in the treatment process.

## Stable Phase

- Treatment during the stable phase is designed
  - to sustain symptom remission or control,
  - minimize the risk and consequences of relapse,
  - and optimize functioning and the process of recovery.



Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S.  
Antipsicóticos de nueva generación para el primer episodio de esquizofrenia  
En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).  
Fecha de la modificación más reciente: 20 de agosto de 2003

Los resultados de esta revisión no son concluyentes. Realmente *es incierto si el uso de los antipsicóticos de nueva generación hace menos desalentador al tratamiento o si incrementa el cumplimiento a largo plazo*. Para responder a esta incertidumbre, se necesitarán ensayos pragmáticos a largo plazo, bien diseñados y que brinden buena información.

Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S.  
Antipsicóticos de nueva generación para el primer episodio de esquizofrenia  
En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).  
Fecha de la modificación más reciente: 20 de agosto de 2003

Los resultados de esta revisión no son concluyentes. Realmente *es incierto si el uso de los antipsicóticos de nueva generación hace menos desalentador al tratamiento o si incrementa el cumplimiento a largo plazo*. Para responder a esta incertidumbre, se necesitarán ensayos pragmáticos a largo plazo, bien diseñados y que brinden buena información.

- **Resultados principales**

- Se incluyen dos estudios a corto plazo (total n=266), uno de los cuales fue un informe de un subgrupo parte de un estudio mayor.
- Uno comparó risperidona con un promedio de 6 mg/día de haloperidol, el otro, olanzapina con un promedio de 11 mg/día de haloperidol. En comparación con la olanzapina, una cantidad de personas significativamente mayor que recibía haloperidol dejaron el estudio temprano (n=83, 1 ECA, RR 0,43, IC: 0,3 a 0,7, NND 3, IC: 2 a 8). Esto no sucedió cuando se comparó risperidona versus haloperidol (n=183, 1 ECA, RR=0,7, IC: 0,4 a 1,1).
- En cuanto a los efectos globales, los estudios no informaron diferencias entre risperidona y haloperidol (n=183, RR "sin gran mejoría" 1,0, IC: 0,6 a 1,5), y entre la olanzapina y el mismo control (n=83, RR "al menos una dosis necesaria de benzodiacepina" 0,8, IC: 0,5 a 1,1).
- Un mayor número de personas asignadas a la olanzapina tuvieron una mejoría clínicamente significativa en el estado mental en comparación con las que recibieron haloperidol [n=83, RR ninguna "mejoría clínicamente significativa" 0,45, IC: 0,3 a 0,7, número necesario para dañar (NND) 3, IC: 2 a 6].

121

- Sin embargo, en el estudio de la risperidona, esta diferencia no se advirtió (n=183, RR "ninguna mejoría clínica significativa en el estado mental" 0,85, IC: 0,6 a 1,2).
- Un número considerablemente mayor de personas tratadas con haloperidol (4 a 16 mg) experimentaron al menos un evento adverso al compararse con la risperidona (4 a 16 mg) (n=183, RR 0,9, IC: 0,8 a 0,98, NND 8, IC: 4 a 50).
- El uso de medicación anticolinérgica para los eventos adversos extrapiramidales fue menos frecuente en las personas asignadas a olanzapina (n=83, RR 0,3, IC: 0,2 a 0,7, NND 4, IC: 2 a 14) o risperidona (n=183, RR, 0,7, IC: 0,5 a 0,9, NND 4, IC: 3 a 9) que en las asignadas a haloperidol.
- No existe ningún tipo de datos sobre los resultados como cumplimiento, costo, funcionamiento social y cognitivo, recaída, reinternación o calidad de vida. No existen datos a mediano o a largo plazo.

122

**Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO  
DE OTRAS PSICOSIS (NO  
ESQUIZOFRENICAS).**

**EL PROBLEMA DE LA ADHERENCIA  
A LOS TRATAMIENTOS  
PSICOFARMACOLOGICOS**

Dr. Santiago Vega González

*Médico psiquiatra  
Centro de Salud Mental de Usera (Madrid)*

## Psicofarmacología de otras psicosis no esquizofrénicas: Trastorno Delirante

Dr. Santiago Vega  
Médico psiquiatra CSM Usera

### Trastorno Delirante: nomenclatura

- Trastorno de Ideas Delirantes Persistentes (C/E-10) o Trastorno Delirante (DSM-IV-TR)
- Subtipos:
  - Persecutorio (paranoia)
  - Querulante o litigante
  - Celotípico
  - Somático (DSM-IV-TR) - Hipocondríaco (C/E-10) - Psicosis Hipocondríaca Monosintomática de Munro: 4 variantes:
    - ideas delirantes que afectan a la piel (Sd. de Ekbohm)
    - ii.dd. de fealdad o deformidad corporal (delirio dismórfico)
    - ii.dd. de hedor corporal o de halitosis
    - ii.dd. con otros contenidos delirantes)
  - Erotomaniaco (Sd. de Clérambault)
  - Megalomaniaco o de grandiosidad
- Otros trastornos psicóticos relacionados con el T.D.: síndromes de falsa identificación, *folie à deux*, parafrenia

### Trastorno Delirante: dificultades para el tratº psiquiátrico

- Negación a la consulta y más aún al tratamiento psiquiátrico (acuden a dermatólogos y cirujanos plásticos, abogados, detectives privados, policía, defensor del pueblo...) o a la explicación psicológica
- Debido a:
  - Falta absoluta de conciencia de enfermedad.
  - Encapsulación del delirio y preservación del resto de facultades mentales que le permiten llevar una vida social adaptada (aunque con limitaciones) y autónoma generalmente
  - Ausencia de actos delictivos o antisociales en la > de los casos (> riesgo en celotípico, persecutorio y erotomaniaco que en somático)
- Ppal. prob. no es la respuesta al tratº, sino persuadir al pcte. de que necesita ayuda psiq. Pocos acuden voluntariamente: vienen presionados por familia y/o para "alguna consulta puntual" (no por el delirio sino por ansiedad o depresión)
- A veces por orden judicial tras delito o con autorización judicial ante riesgo de actuación heteroagresiva del delirio (ventajas e inconvenientes del ingreso involuntario para el seguimiento ambulatorio posterior)

### Trastorno Delirante: alianza terapéutica

- Alianza terapéutica y motivación del tratº psicofarm. en alguien sin conciencia de enfermedad. y que leerá el prospecto es CLAVE: "yo no estoy loco"
- ¡Imprescindible la aproximación psicológica!
  - Ni estar de acuerdo ni desafiar frontalmente el delirio
  - Motivar el tratº INDIVIDUALMENTE y tras (larga) escucha para ↓ las repercusiones del delirio (insomnio, hiperalerta, "obsesión", hostilidad incluso con las personas queridas, interferencia de la creencia en la vida de los demás e imposibilidad de llevar la propia vida, "poder defenderse mejor al estar > descansado", repercusión somática del "estrés", "no estoy loco pero me están volviendo loco!", tratº para pensar con > claridad no para atontar...)
  - Sin prisas, sin excesiva amabilidad ni atenciones "extras", sin ocultaciones y con claridad directa ante ciertas decisiones difíciles de tomar (ingreso involuntario) (caso C)
  - "Cuanto más perseguido y acorralado, más paranoide y hostil" (caso L): reasegurar, valorizar, acompañar, fortalecer...

### Trastorno Delirante: tratº farmacológico con APS (1)

- Objetivo APS: "encapsular" el delirio... quitar resonancia emocional e interferencia en la vida cotidiana y disminuir el riesgo de conductas auto y heteroagresivas
- No estudios controlados doble ciego con muestras amplias: tratº con APS es el tratº de elección
- Iniciar con dosis bajas – al ppio. 1-2 mg PMZ o 1-2 mg HLP o atípico - o moderadas. Ascenso lento. Mantenimiento largo... Se precisan dosis < que las empleadas para tratar la Esqzfr.
- Respuesta a APS:
  - Idea clásica: "poca alteración del delirio"
  - Estudios más recientes (Munro, 1995): 50 % bien tratados "responden totalmente" y 30 % moderadamente (Munro y Monk, 1995: "casi el 90 % se recuperan totalmente o mejoran con PMZ"... ¿?)
  - Mejor respuesta en subtipo somático, con < resultados en el erotomaniaco, celotípico y persecutorio y prácticamente ninguno en la forma grandiosa

### Trast. Delirante: tratº farmacológico con APS (2)

- Explicar posibles efectos secundarios (hipersensibilidad, integración en el delirio, aumento del rechazo al tratº...)
- Respuesta al APS: frecuentes mejorías iniciales (remisión agitación, ligero ↑ del bienestar, mejoría del sueño y < preocupación por el delirio... pp. en el somático y más raro en el grandioso)
- En gral. se necesitan 2 semanas para atenuar la idea delirante pero algunos precisan 6 o más
- Dificultad para asegurar la adherencia y dar un sentido a la mejoría (caso: abandono del tratº de C.)
- Frec. al mejorar algo el pcte. decide no continuar el tratº y lo interrumpe... ¿intervenir con tratº involuntario o esperar la recaída para "negociar" la utilidad del tratº
- No correlación entre introspección verdadera sobre el tratº e introspección sobre la enfermedad. (no solemos realizar programas de "psicoeducación" estructurada)

#### Delirio Hipocondríaco (Trast.Delirante con preocupaciones somáticas)

- Temática > frec.: infestación por parásitos, bultos dérmicos, fealdad o deformidad corporal, olor desagradable... (rara vez van 1º al psiq. y cuando van acuden molestos: iniciar el contacto interesándose por los aspectos físicos del trastorno)
- **PIMOZIDE** (Orap® 1mg y Orap Forte® 4 mg) eficaz, mientras otros APS y sedantes no lo son (serie de Munro, 1982: 63 % mejoría sensible y 23 % de remisión parcial: "injustificada reputación de intratable"):
  - Potente antagonista DA y antagonista opiáceo (rol del sist.endomorfínico en prurito)
  - Los que mejoran lo hacen rápidamente y con importante remisión de síntomas y con mejoría incluso de los rasgos de personalidad disfuncionales premórbidos que se supone que existen
  - Abandono del tratº = recaídas a los pocos días. Tratamiento a muy largo plazo...
  - Iniciar 1-2 mg matinal toma única (salvo somnolencia). Ir ↑ lentamente hasta 12-16 mg/d. (máximo: 20 mg/d). Si responde a v. la dosis de mantº es baja: individualizar
  - Si no responde a dosis razonable en 6 semanas: probar otros APS. Si no mejora: suspender
  - Baja incidencia de sedación e hipotensión ortostática, pero alarga QT
  - Interacción con antirretrovirales, antimicóticos azoles, FLUOXETINA y otros ISRS
- **Nuevos APS ATÍPICOS** cada vez > usados por perfil efectos 2rios:
  - > adherencia
- Posibilidad de **RISPERIDONA ILD**

#### Trast.Delirante: tratº farmacológico con AD

- AD y BZD suelen ser ineficaces como tratamientos de primera línea, pero se han citado casos de mejoría tras la admón. de **antidepresivos** empleados en el subtipo SOMÁTICO: estudios de caso único
  - Clorimipramina (Wada et al, 1999)
  - Fluvoxamina (Phillips et al, 1998 y 2001)
  - Paroxetina (Hayasi et al, 2004)
- Caso descrito de mejoría en el subtipo SOMÁTICO tras TEC (Ota et al, 2003)
- I-MAO contraindicados por posible empeoramiento de las ideas delirantes
- Más del 10 % de respondedores al APS en el TD experimentan **DEPRESION POSTPSICÓTICA** (multifactorial), con riesgo de suicidio, y que precisa tratº AD sin retirar el APS a las dosis mínimas efectivas (probablemente mejoraría el humor al retirar el APS, pero volvería la la idea delirante)

#### Psicosis "injertada" en Retraso Mental

#### "Psicosis injertada" en Retraso Mental

- "Psicosis injertada": cuadros psicóticos orgánicos o no, esquizofrenia, autismo
- Buena respuesta a APS "aunque podrían necesitar dosis mayores a las actualmente usadas" (De Lucas y Montañés, 2002): **opiniones contrarias**
- Buena experiencia con ARIPIPAZOL y QUETIAPINA a dosis no muy altas (individualizar dosis en función de respuesta clínica, perfil efectos secundarios y **OBESIDAD**). Menor riesgo metabólico. Los de < inducción de ganancia de peso: Aripiprazol, Ziprasidona y Amisulprida (los que >: Clozapina y Olanzapina)

#### Uso de APS en Retraso Mental (1)

- Uso de APS en RM: trastornos de conducta no manejables conductualmente: agitación, autolesiones o heteroagresividad, hiperactividad, impulsividad, labilidad emocional, baja tolerancia a la frustración, conductas negativistas, etc...  
Buscando sedación que permita la mejora conductual y su adaptación al entorno familiar o residencial. Riesgo de uso abusivo de APS en este contexto
- Dosis mínima efectiva, el tiempo mínimo y junto a medidas conductuales de familiares y educadores
- Definir los síntomas diana del tratº APS para valorar objetivamente la evolución y retirar el fármaco si no hay mejoría o si surgen efectos 2rios

#### Uso de APS en Retraso Mental (2)

- APS clásicos pueden provocar agresividad en personas con MR y SEP
- Alta frec. de discinesia tardía en RM (hasta 34 %): mejor **APS atípicos** (hay estudios con RISPERIDONA desde 1996 en RM y pob. Infanto-juvenil; algún estudio con pocos casos de casos de RM agitados y CLOZAPINA)
- **PERICIAZINA**: Nemactil®: 1 gota= 1 mg (Adultos: 10-60 mg/día; psicosis: 50-200 mg/día; niños: 1 mg por año de edad) (no de elección: a veces cuando hay componente obsesivo grave)
- Estabilizadores del ánimo para frenar impulsividad: CBZ, OX-CBZ, Topiramato, Valproico...

## El problema de la adherencia a los tratamientos antipsicóticos en la práctica clínica

### Importancia adherencia terapéutica en Esquizofrenia

- Pacientes que han iniciado el tratº recientemente en UHB: abandono del tratº APS tras el alta (Velligan, 2003):
  - Durante la primera semana: 25 %
  - A lo largo del primer año: 50 %
  - Tras 2 años: sólo 1 cada 4 toman correctamente el tratº APS
- “**Cumplimiento parcial del tratº**” (tomar < dosis de la prescrita, tomarla irregularmente por olvidos, saltos de tomas u otro motivo o abandonarla temporalmente) es > difícil de detectar que el “**incumplimiento total**” y es igual de grave en sus consecuencias (recaídas y hospitalización involuntaria, auto y heroagresividad, estigmatización, empeoramiento convivencia familiar, suicidio 10-15 % consumado y 50 % de tentativas a lo largo de la vida, peor evolución de la enfdad. cuanto > t sin tratº, conductas delictivas y violencia, marginalidad, etc...)

### Del “cumplimiento” a la “adherencia”

- Debate sobre la definición del compromiso del paciente con un regimen de tratº o la aceptación del mismo:
  - Del “**CUMPLIMIENTO**” (implica que los pctes. son receptores pasivos de las “palabras sabias” del médico y que el médico tiene la autoridad)
  - a la “**ADHERENCIA**” (información en Internet, derechos de los pctes., pérdida poder médico y de la medicina oficial) cada pcte./usuario modifica o distorsiona los regimenes terapéuticos de forma dinámica a lo largo del tiempo. Ello obliga a revisar periódicamente la adherencia y a una negociación >< compleja donde profesional sanitario y pcte. no siempre coinciden en valores y prioridades (p.e. enfermos mentales sin hogar, psicóticos jóvenes...)... Complejo, pero (más allá de la Ley de Autonomía del Pacientes) fortalece la relación terapéutica y provoca bienestar final en ambas partes

### Evaluación de la adherencia terapéutica (1)

- Métodos subjetivos:
  - Valoración de las anotaciones sobre el caso
  - Entrevistas directamente con el paciente y sus familiares
  - Impresión clínica sobre la adherencia observada por los médicos que llevan el caso (**sólo 50 % fiabilidad**)
  - Escalas de evaluación
- Métodos objetivos:
  - Recuento de píldoras
  - Cociente de posesión acumulada
  - Recuento de sobranes
  - Niveles séricos del fármaco o metabolitos
  - Análisis de orina del fármaco o sus metabolitos
  - Cociente entre nivel plasmático fármaco y dosis administrada
  - Efectos secundarios (antiAch, amenorrea...)
  - Sistemas de monitorización electrónicos (al abrir el frasco)
- Mét. subjetivo > preciso: propia notificación del pcte. (↑ la precisión al combinarlo con la valoración de familiares y médico responsable)

### Evaluación de la adherencia terapéutica (2)

- ¿Ha tenido Ud. problemas para seguir el tratamiento?
- ¿En alguna ocasión ha olvidado una dosis?
- ¿Le ha sido imposible tomar el medicamento a las horas indicadas por su médico?
- Cuando Ud. se ha encontrado bien, ¿ha dejado de tomar el medicamento?
- ¿Ha dejado de tomárselo porque le ha sentado mal?

Preguntas modificadas de Morinsky y Green, 1986 (Salvador y Melgarejo, 2002)

### Evaluación de la adherencia terapéutica (3): escala DAI

- *Drug Attitude Inventory (DAI)* (Hogan et al, 1983)
  1. Para mí lo bueno de la medicación supera a lo malo
  2. Me siento raro/a, como un zombi, con la medicación
  3. Tomo medicación por decisión propia
  4. La medicación hace que me sienta más relajado/a
  5. La medicación hace que me sienta cansado/a y lento/a
  6. Tomo medicación sólo cuando estoy enfermo/a
  7. Me siento más normal con la medicación
  8. Es antinatural para mí mente y mi cuerpo estar controlado/a por medicaciones
  9. Mis pensamientos son más claros con medicación
  10. Por estar tomando medicación puedo prevenir caer enfermo/a
- DAI: valor predictivo del cumplimiento en pacientes con AP de tratamiento con APS.
- Escalas: medio para escuchar opinión del paciente y dialogar sobre el tratº

#### Malentendidos sobre la adherencia terapéutica

- “La falta de ADH es > frec. en los trastornos mentales y con los psicofármacos que con otras enfddes. crónicas (HTA, DB) o con otros fármacos” (Realidad: tasa media de falta de ADH en ptes. con tratº a largo plazo es 30-40 %, similar a los trastornos mentales) (Tasas de ADH a APS - 60 % - y ADs - 68 % - son similares a otros fármacos no psiq.: 58-78 %)
- “Ciertos datos socio-demográficos (varón joven y soltero) identifican a los individuos con mala ADH” (Realidad: no hay correlación con sexo, clase social o profesión, e.civil, nivel educativo, nivel intelectual o etnia)
- “Hay correlación entre mala ADH y número o intensidad de efectos secundarios” ... Propaganda industria farmacéutica (Realidad: la asoc. es compleja y en la clínica vemos ejemplos para todos los casos... aunque, evidentemente, influye)
- “La ADH a los APS atípicos es claramente mejor que con los típicos” (Aunque con atípicos la ADH a corto plazo es ligeramente mejor no hay pruebas de que esta diferencia persista: Velligan, 2003)

#### Hallazgos de los estudios sobre adherencia en Esqzfr.

- ADH > en ptes. en contacto regular con los servicios sanitarios (utilidad indirecta PCC del CSM, Rehab, EASC...)
- ADH > en aquellos con controles periódicos (p.e. Clozapina, depot o ILP)
- ADH < cuanto más dosis de fármaco y pautas > complejas
- ADH < si hay **actitud negativa frente a la medicación y falta de conciencia de enfermedad.**, sobre todo en estadios iniciales (influye, pero **menos**, la > psicopatología, > frec efectos adversos - ojo acatisia y disfunción sexual -, > prevalencia de abuso de sustancias)
- ADH > si hay percepción subjetiva de los beneficios diarios asociados a la medicación, una relación terapéutica positiva y algún familiar con actitud (+) hacia la medicación
- **ALIANZA TERAPEUTICA** es uno de los factores de predisposición > sólidos para la ADH (junto a **CONCIENCIA DE ENFERMEDAD**)

#### Intervenciones para reforzar la adherencia terap. en Esqzfr. (1)

- “Prescripción participativa”
- **Simplificar pautas de admón. farmacológica** en lo posible: monodosis diaria (nocturna), menor número posible de fármacos, inyectables de larga duración (Risperidona IM cada 2 semanas)
- **Prevenir secundarismos y tratarlos precoz y eficazmente** para que no provoque abandono del tratº (acatisia, disfunción sexual, aumento de peso, somnolencia excesiva...)
- Pese a lo que pudiera parecer, el protocolo de farmacovigilancia de la **Clozapina** suele ser bien tolerado por los pacientes tras explicárselo (sensación de estar recibiendo un mejor cuidado y control)
- Utilidad **Inyectables de Larga Duración** a las dosis mínimas efectivas, añadiendo APS oral cuando la clínica lo haga necesario
- Trabajar con autenticidad la **relación de colaboración con el paciente** en lo que a su tratamiento respecta (escucha de la opinión subjetiva, efectos secundarios más indeseables, búsqueda de alternativas y/o “males menores” de forma conjunta...no desprestigia la autoridad del terapeuta)
- Colaboración con **familia/cuidadores** SIN descolocar al paciente de su papel protagonista (inevitable supervisión estrecha si deterioro cognitivo o crisis)

#### Intervenciones para reforzar la adherencia terap. en Esqzfr. (2)

- **Psicoeducación**
  - Pekkala E y Merinder L. *Psychoeducation for schizophrenia*. Cochrane Library of Systematic Reviews, 2002: 10 estudios controlados
  - Adquisición de conocimientos a solas no ↑ADH (mayor utilidad cuando se asocian a intervenciones conductuales y familiares)
- **Intervenciones cognitivo-conductuales**
  - Desarrollo de habilidades, actividades prácticas (p.e. organizar el tratº prescrito en función de sus hábitos y costumbres personales), modelado conductual (p.e. juegos de rol), estrategias de refuerzo (p.e. calendario de autoseguimiento, etc...)
  - Entrevista motivacional (Miller y Rolnick, 1991) modificada para luchar contra la presencia de ss. negativos y falta de motivación.
  - “Terapia sobre la adherencia al tratamiento” (Kemp et al, 1997) intervención estructurada
- **Intervenciones multimodales**

#### Intervenciones para reforzar la adherencia terap. en Esqzfr. (3)

- En resumen, las intervenciones individuales y grupales que > frec. se asocian a una mejora en la ADH son las que
  - Se centran en la relación terapéutica (entrevista motivacional, terapia de adherencia);
  - de alguna forma exploran el modelo del trastorno del paciente, incluyendo sus actitudes, creencias y expectativas, además de presentar los puntos de vista médicos sobre el trastorno y su tratº; y
  - Emplean estrategias de resolución de problemas e instrucciones específicas, como son las técnicas de recuerdo y refuerzo, las herramientas de autocontrol y un plan de tratamiento escrito.

#### La falta de conciencia de enfermedad

- Xavier Amador *¡No estoy enfermo, no necesito ayuda! Cómo ayudar a un enfermo mental a aceptar el tratamiento.* Ediciones Mayo. Madrid, 2007

- [www.leap.institute.org](http://www.leap.institute.org)



#### La falta de conciencia de enfermedad

- **ANOSOGNOSIA:** negación de la enfadad. en el 60 % esqzfr., cerca del 25 % con tr. esquizoafectivo y casi el 50 % de los bipolares
- “Anosognosia como déficit neuropsicológico más que como un síntoma psicopatológico o un mecanismo de defensa (negación)”
- Poca conciencia de enfadad. como ppal. factor pronóstico de falta de ADH
- Crítica a la psicoeducación con estos pacientes: “No se puede arreglar el problema educando a la persona sobre un problema que ella cree que no tiene”
- “Una clase especial de relación puede influir en la voluntad de alguien para que tome medicación. Esta relación es aquella en la que el enfermo mental siente que se respeta su opinión, confía en la otra persona y cree que esa otra persona piensa que tomar medicación es buena idea”
- **Ante ciertas situaciones, es inevitable el tratº involuntario** (último recurso) (secuencia: Urgencias con familia, SAMUR en domicilio o Policía)

#### El método LEAP (en español: EEAC) de X.Amador y A.T.Beck

*¿Cómo conseguir que el paciente confie tanto en el terapeuta como para que acepte sus recomendaciones incluso sin estar de acuerdo en que está enfermo “mental”? ¿Cómo involucrar al paciente con anosognosia sobre su trastorno mental?”*

- LISTEN - ESCUCHA
- EMPATHIZE - Muestra EMPATIA
- AGREE - Llega a un ACUERDO
- PARTNER - Sé su COMPAÑERO

#### Escucha reflexiva

- ESCUCHA REFLEXIVA (*refleja, en espejo*) no es espontánea. Escuchar sin reaccionar ante lo que el pcte. sienta, quiera o piense. Mostrándole, expresándolo con sus mismas palabras, lo que he entendido de lo que él ha contado SIN COMENTARLO, SIN MOSTRAR DESACUERDO ni intentar convencerle. Ir construyendo CONFIANZA
- Si lo conseguimos, disminuye la resistencia a hablar con el terapeuta o familiar sobre el tratº y mostrará su perspectiva sobre la enfadad. *que no tiene* y sobre el tratº *que no quiere tomar*, así como sus esperanzas y perspectivas de futuro, tanto si nos parecen realistas como si no: nos dará información valiosa desde la que motivar el acuerdo sobre el tratº
- Normas: haga que se sienta seguro, conozca sus miedos, no se empeñe en seguir su agenda, déjelo estar, respete lo que ha oído, encuentre problemas prácticos, escriba los titulares (*los problemas que el pcte. dice que tiene y las cosas que le motivan*)

#### Mostrar empatía (1)

- “Si Ud. desea que alguien se tome en serio su punto de vista, asegúrese antes de que esta persona sabe que Ud. se ha tomado en serio el punto de vista de él o de ella”
- Sentir empatía por todas sus razones para no aceptar el tratamiento, incluso las que parecen descabelladas (delirios... o negativa al tratº APS o rechazo al “estar mentalmente enfermo”). Sentir empatía por todos los sentimientos del pcte. relacionados con las ideas delirantes (miedo, enfado o alegría en los megalomaniacos) no significa que crea que el delirio es cierto
- Esta clase de empatía cambia enormemente la receptividad del pcte. hacia las preocupaciones y opiniones de Ud.

#### Mostrar empatía (2)

- Demoramos dar nuestra opinión para hacer > escucha reflexiva y empatía, lo cual va creando confianza (“Te diré lo que pienso, pero quiero que sepas que tu opinión es > importante que la mía y quiero conocer mejor tu opinión antes de decirte lo que yo pienso”)
- “No dé nunca su opinión sin utilizar primero las 3 aes (en inglés):
  - DISCULPARSE (“apologize”): “Antes de decir lo que pienso sobre esto, quisiera disculparme porque puede resultarle hiriente o decepcionante”
  - RECONOCER FALIBILIDAD (“acknowledge fallibility”): “Podría estar equivocado. No creo que lo esté, pero es posible”
  - ACEPTAR EL NO ESTAR DE ACUERDO (“agree to disagree”): “Espero que acepte que no estamos de acuerdo en esto. Yo respeto su punto de vista y no trataré de convencerle. Espero que pueda respetar el mío”

#### Llegar a un acuerdo

- “Busque un terreno común y señálelo con estacas”
- El terreno común siempre existe, incluso entre las posiciones más opuestas
- Mejor que hacer observaciones y afirmaciones sobre la enfadad. y el tratº (“si hubieras tomado el tratº no hubieras vuelto a ingresar”), es mejor HACER PREGUNTAS: “¿Y qué pasó cuando dejaste de tomar la medicación?, ¿se calmaron las voces?, ¿cuánto tiempo transcurrió desde que dejaste las voces hasta que volviste al hospital?...”
- Ayuda a conocer las motivaciones para aceptar la medicación (“dormir mejor”, “conseguir un empleo”, “sentirme menos asustado”, “que mis padres dejen de darme la tabarra sobre el tratº...”). Desde ahí (no desde la enfadad. mental), sugerir la utilidad de la medicación

Ser su compañero

- *"El paso más gratificante es el de tener una relación de camaradería para alcanzar unas metas compartidas"*
- Nosotros podemos llamar al objetivo "estabilización sintomática" y el paciente "conseguir y mantener un empleo", pero los nombres no importan para llegar a un plan de acción compartido que seguramente estará relacionado con el tratamiento (incluyendo el tratº psicofarmacológico)

[www.leapinstitute.org](http://www.leapinstitute.org)

- Research
- LEAP resources

## **Apuntes del Curso de PSICOFARMACOLOGIA APLICADA - 2009**

Unidades Docentes de Psiquiatría del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés  
y del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

# **SESGOS Y DIFICULTADES EN LA INVESTIGACION PSICOFARMACOLOGICA <sup>1</sup>**

**Dr. Iván de la Mata Ruiz**

*Médico psiquiatra  
Instituto Psiquiátrico Servicios de Salud Mental  
José Germain de Leganés (Madrid)*

---

<sup>1</sup> Se reproduce en primer lugar el artículo publicado en colaboración con el Dr. Alberto Ortiz Lobo: “*Sesgos y dificultades en la investigación de los nuevos antipsicóticos*” Rev Asoc Esp Neuropsiq (2001) XXI, 79: 57-74

## Sesgos y dificultades en la investigación de los nuevos antipsicóticos<sup>1</sup>

**RESUMEN:** En este trabajo se pone de manifiesto lo limitados y poco generalizables que son los ensayos clínicos controlados aleatorizados con fármacos debido a errores y dificultades de diseño, análisis e interpretación de resultados, los conflictos éticos que plantean y lo sesgada que es la información que nos llega a través de las revistas científicas, todo ello ejemplificado con los nuevos antipsicóticos.

**PALABRAS CLAVE:** Investigación farmacológica. Ensayo clínico controlado. Sesgos de publicación. Ética. Nuevos antipsicóticos. Antipsicótico atípico.

**SUMMARY:** We describe the limitations of randomised clinical trials of drugs because of pitfalls in methodological design, analysis and interpretation of results, ethical conflicts and publication bias. We analyse trials on new antipsychotics as example of these pitfalls and limitations.

**KEY WORDS:** Pharmacological investigation. Randomised clinical trial. Publication bias. Ethics. New antipsychotics. Atypical antipsychotic.

*“Vosotros, los que gobernáis este mundo poderoso y sus poderosos asuntos con las máquinas de la elocuencia; los que lo calentáis y enfriáis, ablandáis y modificáis para luego volverlo a endurecer según vuestros propósitos [...] y también vosotros, los que sois guiados y llevados como pavos al mercado, con una vara golpeándoos y una caperuza roja en la cabeza, medita, medita, os lo ruego.” Tristram Shandy, de Laurence Sterne.*

### Introducción

Cómo señalan Healey (1) o Shorther (2), quizás por el poco tiempo transcurrido y la dificultad de acceder a las fuentes, la historia de la psicofarmacología moderna desde la introducción de la clorpromacina en los años 50, se relata exclusivamente como la historia de unos heroicos investigadores que con una mezcla de creatividad, intuición, tesón y

suerte fueron descubriendo las diferentes moléculas (el mito de la serendepity<sup>1</sup>). De esta manera, se minimiza el importante papel en su génesis y desarrollo de factores culturales, económicos y políticos, sobre todo la importancia de la industria farmacéutica. Este papel central de la industria farmacéutica en la investigación (en nuestro país contribuye en más del 70% de la financiación total de la inves-

tigación biomédica (3) no deja de ser controvertido, ya que no hay que olvidar que el interés principal de toda industria es el beneficio económico y secundariamente los intereses sociales y sanitarios. Mientras que desde la industria farmacéutica<sup>3</sup> se señala que sin su contribución no se hubiera logrado el desarrollo de nuevos tratamientos por lo costoso de los procesos, desde posiciones más críticas se cuestiona que determinen interesadamente las líneas de investigación en ciencias básicas (y no básicas), la categorización de enfermedades y la propia nosología e incluso los modelos de enfermedad y los sociosanitarios (1), (4). Pero la investigación no sólo está condicionada por factores económicos, sino también por factores éticos (proteger los derechos de los pacientes en los ensayos clínicos...), políticos (asignación pública en I+D, normas que regulen la introducción de nuevos fármacos, sistema sanitario...) y culturales (papel asignado por la sociedad a la medicina y la tecnología biomédica...), a su vez todos interrelacionados. Merece la pena tener en cuenta este marco para entender las claves actuales tanto de la investigación en psicofarmacología (y en general en salud mental) como del debate científico. Negar la influencia de este conflicto de intereses en el contenido, metodología, interpretación y publicación de los ensayos clínicos sirve para alimentar el mito de que cada vez contamos con más y mejores evidencias científicas sacadas de estudios imparciales de gran calidad metodológica con las que tomar las decisiones clínicas y de política sanitaria (5).

Desde los primitivos ensayos clínicos de Delay con clorpromacina hasta

los modernos estudios multicéntricos controlados y aleatorizados ha habido una creciente sofisticación en los métodos y tecnologías de las investigaciones psicofarmacológicas debidos a las exigencias de la comunidad científica. Sin embargo para algunos autores como Healey (1) esta sofisticación sólo ha generado mayor confusión y la impresión de que sólo ha servido para que los investigadores puedan concluir lo que quieran. Paradójicamente en un análisis que Thornley y Adams (6) realizan sobre la calidad de 2000 ensayos clínicos controlados sobre la esquizofrenia en los últimos 50 años encuentran que esta es muy baja y que no mejoraba en el transcurso de los años. Además se añade otro factor de confusión: el problema del contenido, análisis, acceso y divulgación de la información. La actual profusión de ensayos clínicos genera una cantidad ingente de información, en ocasiones redundante y contradictoria que es imposible de metabolizar, mientras que otros ensayos no se hacen públicos por determinados problemas o intereses (lo que se ha denominado sesgo de publicación (7). La capacidad de analizar esta información o de acceder a ella ha generado toda una tecnología (revisiones sistemáticas, metaanálisis, bases de datos como la Cochrane...) con el objetivo de crear un cuerpo de evidencia sobre el que basar las decisiones clínicas y que no está exenta de controversia (8) (9).

Un buen ejemplo de la problemática actual de la investigación psicofarmacológica lo encontramos en el caso los nuevos antipsicóticos (NAP). Los NAP han pretendido buscar la eficacia de la clozapina sin el riesgo de agranulocitosis

<sup>3</sup> *serendepity* en inglés significa "facultad de encontrar algo valioso por casualidad".

de ésta ni los síntomas extrapiramidales (SEP) de los neurolépticos incisivos clásicos. La aparición de los NAP ha generado una avalancha de ensayos (financiados en casi el 100% por la industria) y publicaciones para respaldar su eficacia y tolerabilidad con las que argumentar su utilización como primera línea de tratamiento (11) (12). Como señalan Kapur y Remington (13), la esquizofrenia ha sido ignorada durante largo tiempo por la sociedad y las compañías farmacéuticas y cualquier nueva medicación, ya sea realmente mejor o no, se recibe con gran entusiasmo por los profesionales, pacientes y cuidadores. Así los NAP se han convertido en sinónimo de esperanza. Es difícil determinar cuánta de esta esperanza se alimenta de conclusiones científicas y cuánta de elementos de marketing. Para intentar valorar toda esa información y aclarar su relevancia, realizamos una revisión de este tema tomando como punto de partida las revisiones sistemáticas de The Cochrane Library<sup>14</sup>. Aquella revisión nos permitió darnos cuenta de la escasa calidad de los ensayos clínicos y lo poco fundamentada que era la información que transmitían. El objetivo de este trabajo es poner de manifiesto lo limitados y poco generalizables que son los ensayos clínicos controlados (ECC) debido a errores de diseño, análisis e interpretación de resultados, los conflictos éticos que plantean y lo sesgada que es la información que nos llega a través de las revistas científicas, todo ello ejemplificado con los NAP. Con ello no pretendemos un ejercicio de purismo metodológico sino demostrar la dificultad que supone sacar conclusiones de las investigaciones psicofarmacológicas en general y, en el caso de los NAP en

particular, que estamos muy lejos aún de tener un conocimiento adecuado de cuál es la realidad de su impacto en el tratamiento de las personas con esquizofrenia y en los costes sanitarios.

#### *Diseño de los estudios*

En el caso de los ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos, el diseño del estudio puede dirigirse más al análisis de la eficacia del fármaco (su efecto terapéutico en condiciones teóricas o ideales) que a la efectividad (efecto terapéutico real en condiciones naturales y habituales) (15). Estos términos no son antónimos sino extremos opuestos de un *continuum*. La eficacia siempre es mayor que la efectividad porque en condiciones experimentales los resultados son siempre mejores que en condiciones reales. Por eso, es importante conocer qué aspectos del diseño del estudio nos colocan más cerca de la efectividad para poder interpretar los resultados más adecuadamente.

#### *1. Selección de la muestra. Criterios de inclusión.*

De cara a confirmar la eficacia del fármaco que se está estudiando y la extrapolación de los datos de la investigación a la población general, la selección de la muestra es crucial. Unos criterios de inclusión y exclusión estrictos nos permitirán conocer mejor el efecto terapéutico teórico o ideal del fármaco (eficacia). En el caso de la esquizofrenia, se excluyen de forma habitual a todos aquellos sujetos con comorbilidad o consumo de tóxicos, lo que deja fuera a gran parte de los pacientes. La FDA no contempla en su autorización para la aprobación de medicamentos que estos funcionen en una muestra típica o

representativa de sujetos, por lo que los estudios de fase III son de eficacia y no de efectividad y sus resultados tienden a ser más positivos que en la situación real. Si el diseño fuera para determinar la efectividad del fármaco, sólo se excluirían a los pacientes por motivos éticos o empíricos y la muestra sería más heterogénea: esto exigiría tamaños muestrales más grandes, pero los resultados serían más generalizables. Si luego se quisiera analizar por subgrupos de determinadas características, la efectividad global sería menor, pero quizás se detectarían subgrupos de pacientes para los que el fármaco fuera mejor que la media y esa información acabaría siendo valiosa.

## 2. *Tamaño de la muestra.*

Una población de ensayo demasiado pequeña expone al investigador y a los pacientes a dos posibles riesgos: a) pueden ver una ventaja donde de hecho no la hay (error tipo I o  $\alpha$ ) cuando en realidad es simplemente una cuestión de azar, más aún si se escoge un nivel de significación  $p$  bajo; b) pueden no apreciar una ventaja cuando de hecho sí la hay (error tipo II o  $\beta$ ) porque el ensayo no tiene la potencia estadística suficiente. A menudo se utilizan intencionadamente grupos pequeños con el objeto de no detectar una diferencia. Ello permite llegar a la conclusión inadecuada de que el nuevo fármaco “no es distinto” en eficacia que el fármaco ya existente previamente. Estos son los estudios “me too” (yo también) que han abundado mucho en el campo de los antidepresivos cuando todos han intentado demostrar que son igual de eficaces que la imipramina (16). En el caso de los nuevos antipsicóticos se ve esto con fármacos

como la zotepina (17) o quetiapina (18) cuando quieren igualar su eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos al haloperidol utilizando para ello ensayos de pequeño tamaño ( $n=90-306$  participantes) o en el caso de la risperidona, olanzapina o remoxipride cuando se quieren igualar a la clozapina (19) con estudios con muestras que oscilan entre 54 y 180 pacientes.

Pero una muestra muy grande también puede inducir a error en la interpretación de los resultados. El problema de estas es que pueden detectar como estadísticamente significativos efectos que pueden no tener relevancia en la práctica clínica, ya que al no ser idénticas las poblaciones y ser la potencia estadística muy elevada, una pequeña diferencia en el instrumento de medida que aparece como significativa no significa nada a efectos prácticos. Esta es la estrategia que se ha utilizado para demostrar diferencias en la eficacia sobre los síntomas negativos de la olanzapina (con un megaensayo de 1996 participantes (20) y risperidona (con otro gran multicéntrico de 1362 (21), cuando la repercusión clínica de estos hallazgos en el funcionamiento diario de los pacientes no está muy clara.

## 3. *Aleatorización y enmascaramiento*

El proceso de aleatorización es importante para eliminar el sesgo de selección en los ensayos clínicos. Si la selección se realiza mediante ordenadores o tirando una moneda al aire, se evita cualquier preferencia consciente o inconsciente del investigador. En un estudio al respecto, se demostró que las *odds ratios* se habían sobreestimado en el 41% en los ensayos en los que no había

## DEBATES

asignación aleatoria y el 30% cuando dicho método no estaba claramente descrito. De los 14 estudios incluidos en la revisión Cochrane sobre la risperidona (22) y de los 9 de olanzapina (23), que son los mejores diseñados metodológicamente, sólo uno de cada (21) (24) estaban adecuadamente aleatorizados.

La importancia del enmascaramiento o "ciego" se debe a que evita el sesgo del observador. Si nadie conoce cuál es el tratamiento que están recibiendo los pacientes, no es posible que se produzca una sobreestimación sistemática del efecto de un tratamiento en particular. Los estudios sin enmascaramiento sobreestiman el efecto en un 17%. Se ha señalado que cuando en los ensayos clínicos de los nuevos antipsicóticos se usa el haloperidol en el grupo control a dosis fijas y elevadas (por encima de 12 mg), la aparición de efectos secundarios de tipo extrapiramidal desvela el "ciego" del estudio.

#### 4. *Dónde y cómo se da el tratamiento.*

La mayor parte de los ensayos clínicos que se realizan sobre los tratamientos antipsicóticos se llevan a cabo en unidades de agudos de hospitales de renombre, con altas dotaciones en recursos e infraestructura. Estas condiciones tan ideales son adecuadas para estudios de eficacia pero poco tienen que ver con la realidad del paciente esquizofrénico que, afortunadamente, pasa la mayor parte de su vida fuera del hospital y es atendido por un médico en un centro ambulatorio bastante menos sofisticado. Por otro lado, el paciente que está ingresado presenta un cuadro clínico diferente al que presenta

cuando está en tratamiento ambulatorio y precisa unas dosis antipsicóticas mucho mayores.

Desde un punto de vista más sociocultural, también hay que tener en cuenta que la mayoría de los ensayos clínicos sobre esquizofrenia se realizan en los EE.UU (el 54 % en la revisión de Thornley y Adams (6) cuando solamente el 2% de la población con esquizofrenia en el mundo vive allí. Cómo se pueden generalizar los resultados a otros contextos sociales, culturales, económicos y políticos (incluida la política sanitaria) es una cuestión que no queda clara.

#### 5. *Tratamientos del grupo control.*

En los estudios de tratamiento farmacológico de la esquizofrenia no parece ético emplear placebo en el grupo control porque se conocen tratamientos eficaces para este trastorno y el retrasar su inicio perjudica al paciente. Sin embargo, es llamativo que apenas hay estudios que comparen los nuevos antipsicóticos con otro antipsicótico que no sea el haloperidol. Muchas veces además se comparan dosis variables del nuevo antipsicótico con dosis fijas y relativamente altas de haloperidol (es decir por encima los 6-12 mg de haloperidol o equivalente recomendados por ejemplo por la Asociación Americana de Psiquiatría (25). En dos de los estudios comparativos de risperidona con haloperidol de mayor calidad metodológica se emplean dosis variables de risperidona con dosis fijas de 10mg (21) y 20 mg (26) de haloperidol. En estas condiciones, la incidencia de SEP siempre es mayor en el grupo control como es de esperar y, por otro lado, la

sintomatología negativa secundaria a la medicación antipsicótica (y difícilmente distinguible de los síntomas negativos primarios que son permanentes y resultado de un déficit intrínseco de la enfermedad) también.

En un polémico artículo de Geddes et al. (27) se realiza una revisión sistemática de los ensayos clínicos con los antipsicóticos atípicos y se encuentra que la heterogeneidad de los resultados de los estudios se explica por un efecto de dosis de la medicación control (haloperidol en la mayoría). Cuando se comparaban con dosis adecuadas de haloperidol (menos de 12 mg) o equivalente no se encontraban beneficios en los antipsicóticos atípicos con relación a su eficacia o tolerancia global, por lo que consideraban que no tenían por qué utilizarse como de primera elección, sino en aquellos pacientes que presentaran SEP intolerables.

#### 6. Duración del estudio

Con la perspectiva temporal que da una enfermedad de larga duración como la esquizofrenia, una de las mayores críticas que se hacen a los ensayos clínicos es la duración de los mismos. Predominan los estudios a corto plazo de menos de 6 semanas (el 50% duraban menos de 6 semanas frente a un 19% de más de 6 meses en la revisión de Thornley (6)). La duración total de la mayor parte de los ensayos clínicos con los nuevos antipsicóticos oscila entre las 4-12 semanas. En este corto periodo de tiempo se pueden sacar algunas conclusiones sobre eficacia y tolerabilidad del fármaco a corto plazo en situaciones de descompensación clínica y en régimen

de ingreso, pero en ningún caso se puede analizar el funcionamiento global del paciente, su grado de adaptación social y familiar, adherencia al tratamiento y tampoco parámetros de eficacia, tolerabilidad y respuesta clínica a medio y largo plazo. De los estudios seleccionados por la Cochrane para sus revisiones, sólo una minoría eran diseños a largo plazo (más de seis meses): dos de risperidona (22), uno de olanzapina (23), dos de ziprasidona (28) y ninguno de quetiapina (18) ni de zotepina (17). Es de esperar que se realicen ensayos clínicos más largos.

#### 7. Medidas evolutivas. El uso de escalas

La historia de la evaluación de la esquizofrenia resume en gran medida la propia historia de la nosología psiquiátrica. La utilización de escalas en los ECC es todavía un foco de investigación importante y aunque se han perfeccionado los instrumentos, las dificultades en la cuantificación de una noción tan abstracta como la esquizofrenia continua siendo un objeto de debate. En las últimas décadas ha habido un desarrollo de diferentes aproximaciones a la conceptualización de la esquizofrenia, en cierto sentido competitivas, con el desarrollo de modelos categoriales y dimensionales (esquizofrenia tipo I y II de Crow, síntomas positivos y negativos de Andreasen o el modelo tridimensional de Liddle) (29). La falta de un patrón oro o de variables claves en las que basar el desarrollo de un constructo operacional hace que los instrumentos de evaluación diseñados acaben utilizándose para estudiar la validez del propio modelo que determinó su diseño. Estos problemas reflejan uno mayor: aún no se ha establecido

## DEBATES

definitivamente el tipo de entidad nosológica al que pertenece la esquizofrenia. Es importante señalar esto porque las escalas que se utilizan en los ECC arrastran una validez de concepto (esto es que el agrupamiento de síntomas y signos de la entidad llamada esquizofrenia son dimensiones psicopatológicas que tienen que ver con un sustrato neurobiológico por determinar) muy limitada y polémica. Es decir, ¿es válido el concepto que estamos midiendo? No es de extrañar por tanto que en el análisis de Thornley y Adams (6) aparezcan hasta 640 instrumentos diferentes de medida.

Las escalas más utilizadas en los ECC para medir los síntomas son la BPRS (Overall y Gorham 1962) (30) que fue diseñada con el objetivo de evaluar la respuesta al tratamiento psicofarmacológico y la PANSS (Kay y cols.) (31) que se elaboró a partir de la anterior para una evaluación del modelo positivo/negativo intentando diferenciar los síntomas negativos primarios y otros síntomas no relacionados con estas dimensiones. Son escalas que lleva un tiempo considerable pasarlas, minuciosas y en las que es muy fácil encontrar diferencias significativas sobre todo cuando se disgregan en las diferentes subescalas. La crítica mayor que se hace en las medidas de eficacia de los ECC es la dificultad en la interpretación clínica de las diferencias estadísticas encontradas y el hecho de que las escalas son raramente utilizadas en la práctica diaria. Generalmente la eficacia viene definida por una reducción del 20% al 40% en la puntuación media de las escalas PANSS o BPRS pero, ¿cómo se traduce en el

funcionamiento diario y cómo se puede generalizar una mejoría mayor de un 20 % en la escala BPRS de un paciente ingresado en un hospital americano? Otro problema añadido es la valoración de la gravedad y el cambio. En general a mayor puntuación de una escala hay mayor gravedad, sin embargo no son escalas de intervalo (es decir una puntuación de 60 no quiere decir exactamente que el paciente esté el doble de peor que uno que haya puntuado 30, pues dependería del análisis de los factores en los que más ha puntuado y en su traducción clínica). Muchas veces los resultados se expresan como una mejoría en la puntuación media de las escalas, siendo muy diferente por ejemplo, que un paciente disminuya 20 puntos desde una puntuación máxima de 80 que si su nivel basal era 60. Estas especificaciones con frecuencia se omiten en los estudios. En la mayoría de las ocasiones los estudios no utilizan evaluaciones clínicas categoriales sobre los pacientes que han conseguido una mejoría clínica significativa.

En el caso de los síntomas negativos el problema es aún más complejo por la menor validez de este concepto y por las dificultades de las escalas para diferenciar entre los síntomas negativos primarios y los secundarios a la medicación antipsicótica o a los síntomas depresivos (32).

### *Análisis de los resultados*

#### *1. Expresión de los resultados*

Cuando se comienzan los ensayos clínicos controlados aleatorizados con un nuevo fármaco y si no se inician de forma prematura, hay suficientes estudios

previos que ya rechazan la hipótesis nula de que no hay diferencias entre el grupo control y el grupo tratamiento. El objetivo de ese ensayo es por tanto, intentar estimar con precisión la magnitud del efecto del tratamiento, establecer si este efecto es suficientemente grande para apoyar reivindicaciones de significación clínica o política. Para tal reivindicación, la diferencia estadística es necesaria pero no es suficiente. Por este motivo, aquellos ensayos que cuenten sus resultados sólo en términos de tests estadísticos o valores de  $p$  (probabilidad de error) deben ser rechazados (15). Como muchos de los resultados estadísticamente significativos son de escasa importancia clínica o práctica y son habituales en estudios potentes con tamaños muestrales grandes, la principal finalidad de un ensayo clínico debería ser calcular la envergadura del efecto terapéutico con sus intervalos de confianza. Los resultados para variables binarias deben expresarse utilizando el riesgo relativo, la reducción del riesgo relativo y la reducción del riesgo absoluto y deben darse los intervalos de confianza para determinar cuán precisos son los resultados. También debe calcularse el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un episodio. Los resultados para variables continuas deben expresarse mediante diferencia de medias y sus intervalos de confianza.

## 2. Análisis de la eficacia y efectividad

Como hemos señalado la valoración de la eficacia de los NAP (no digamos de la efectividad) en los ensayos clínicos está limitada, entre otras cosas, por los instrumentos de medida de los que disponemos. Con estos instrumentos

de medida de eficacia, los metaanálisis de los ensayos clínicos de los NAP han demostrado que tienen una eficacia comparable con los antipsicóticos convencionales y en algunos de ellos (olanzapina y risperidona) incluso superior, sobre todo en los estudios a corto plazo. Sin embargo en estos casos, cuando se controlan algunas de las variables las diferencias disminuyen (como en el caso de los abandonos que se comentará más adelante) o desaparecen (como en el caso del efecto de la dosis del grupo control en la revisión sistemática de Geddes et al, (27), que no encuentran diferencias en la eficacia en dosis de haloperidol inferiores a 12 mg).

La supuesta eficacia de los NAP en los síntomas negativos es aún más controvertida. En general, la eficacia de los NAP en los síntomas negativos se ha valorado en estudios en que los pacientes fueron seleccionados para ver su respuesta en los síntomas positivos. En estos pacientes los síntomas negativos parecen responder mejor a los antipsicóticos que los pacientes con estados deficitarios primarios (33). Este tipo de resultados se han presentado para la olanzapina, risperidona, clozapina y zotepina. Como hemos señalado, hay una gran dificultad en diferenciar la sintomatología negativa propiamente dicha de los síntomas negativos secundarios que se asocian a los síntomas positivos, al tratamiento farmacológico y a los síntomas depresivos, y muy pocos estudios se han diseñado para estudiar la mejoría en pacientes con sintomatología principalmente deficitaria. Cualquier conclusión sobre la eficacia de un fármaco

## DEBATES

en esta dimensión debe interpretarse con mucha cautela por los anteriores motivos y porque la dificultad de traducir clínicamente estos hallazgos es aún mayor.

En cuanto a la esquizofrenia resistente, hasta ahora el único antipsicótico que ha demostrado mayor eficacia sobre los antipsicóticos convencionales ha sido la clozapina. La eficacia de los NAP en la esquizofrenia resistente esta aún por demostrar. Existen pocos estudios que evalúen esta hipótesis y debido a la heterogeneidad de los criterios para considerar un paciente como resistente en las revisiones sistemáticas no se pueden establecer conclusiones. Asimismo son necesarios más estudios que comparen los NAP con la clozapina.

Pero el verdadero talón de Aquiles de la valoración de la eficacia es cómo se traducen las diferencias estadísticas encontradas en las puntuaciones de las escalas de síntomas en diferencias clínicas relevantes para el paciente y sus cuidadores. El enfoque de los ensayos hacía la eficacia, hace que muchos autores critiquen la falta de evaluación de cuestiones como la calidad de vida, el funcionamiento social, la utilización de recursos, la satisfacción de los cuidadores, etc., a pesar de que en las conclusiones siempre introduzcan valoraciones sobre la mayor efectividad de los NAP. Para muchos, éste es uno de los puntos cruciales de la investigación con los NAP y reclaman ensayos clínicos "prácticos" (*pragmatic trials*) en que se valore de forma global los beneficios en la

salud y calidad de vida, en cierto sentido complementarios de los de eficacia (34).

Por último no hay que olvidar que los NAP tienen un elevado coste. No existen estudios farmacoeconómicos adecuados que corroboren la hipótesis de una posible ventaja de los NAP en el coste-efectividad sobre los fármacos clásicos, pese a la insistencia en el marketing de las compañías fabricantes en la disminución de los costes totales, tanto indirectos como directos. Hasta la fecha la mayoría de las evaluaciones económicas se han basado en estudios retrospectivos de la utilización de recursos médicos obtenidos en muestras relativamente pequeñas y poco generalizables, en estudios prospectivos con pocos pacientes o en modelos de análisis de decisión clínica patrocinados por la industria y con sus propios datos. En estos estudios tampoco se tienen en cuenta variables como la calidad de vida, funcionamiento social, etc.

### 3. *Análisis de los abandonos*

Es habitual en los ensayos clínicos que prueban los nuevos antipsicóticos que no se contabilicen los resultados de los abandonos al final del estudio, lo que complica aún más las interpretaciones sobre los datos de eficacia antes comentados. Esta práctica carece de rigor porque sólo nos informa si el medicamento nuevo funciona en aquellos pacientes muy cumplidores que finalizan el ensayo y esto impide la generalización de resultados, sobre todo si tenemos en cuenta que los abandonos en estos estudios rondan el 40%. Para evitar esto se sugiere realizar el análisis según la intención de tratar (*intention to treat analysis*), que

supone que aquellos que abandonan el grupo de tratamiento o el de control tienen una evolución desfavorable y cuentan así en los resultados finales. Sin embargo el método que se emplea habitualmente en los estudios es la última medida arrastrada, es decir, el último valor que presentó el paciente en cada variable, repetido en las siguientes mediciones hasta el final del estudio. Sin embargo, este método es benévolo con los pacientes que abandonan cuando el tratamiento es ineficaz porque es de esperar que sigan empeorando.

#### 4. Análisis de los efectos secundarios

Este es un tema crucial, ya que la más importante justificación para la introducción de los NAP en el mercado ha sido su mejor perfil de efectos secundarios extrapiramidales y su supuesta mejor tolerabilidad. En general se puede decir que los protocolos de recogida de datos de los efectos secundarios son bastante rigurosos y bien diseñados. La crítica viene de la forma en que son analizados y publicados, ya que muchas veces no están estandarizados los procedimientos de publicación lo que hace difícil la comparación de los estudios y los metaanálisis. Por ejemplo muchas veces sólo se comunican aquellos en los que se han encontrado diferencias estadísticas significativas, lo que puede falsear la realidad por la posible existencia de errores tipo I y tipo II. En otras ocasiones sólo se publican aquellos efectos secundarios que aparecen en más de un 10% de la muestra, con lo que no se informa de efectos secundarios raros pero no menos importantes (agranulocitosis). Los tamaños muestrales pequeños y la duración corta de algunos ensayos

(quetiapina) no valoran la aparición de efectos secundarios poco comunes o de aparición tardía como la discinesia tardía. Un caso especialmente llamativo es la forma en como se han presentado los datos referentes a la ganancia de peso, sobre todo con la olanzapina: incompleta, confusa y minimizando su importancia e impacto en los pacientes (35) (36).

#### *Interpretación de los resultados*

Teniendo en cuenta todas las dificultades metodológicas y sesgos que hemos ido señalando las interpretaciones que aparecen en los artículos de los ensayos clínicos, revisiones no sistematizadas u opiniones de expertos deben ser examinadas con mucha cautela. Hay que tener cuidado con el poder de las palabras y las máquinas de la elocuencia. Se debe tener en cuenta si se pueden aplicar los resultados en tu medio, si se han considerado todos los resultados clínicamente importantes y si los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes, porque todo esto se enmascara muchas veces en las discusiones y en los resúmenes de los artículos. A menudo, la base para interpretar una supuesta ventaja son los datos intermedios, debido al problema de los abandonos, en lugar de resultados finales que son los que tienen verdadera importancia clínica. Incluso cuando no se detectan diferencias significativas, es frecuente ver cómo los autores interpretan sus resultados como un rotundo éxito basándose en datos parciales. A menudo se minimizan los resultados negativos (por ejemplo los efectos extrapiramidales de la risperidona o la ganancia de peso con la olanzapina) y se exageran diferencias

## DEBATES

significativas conseguidas gracias a un alto poder estadístico pero de dudosa traducción clínica (no es que nuestros pacientes se resistan a mejorar de su sintomatología negativa como lo hacen los de los ensayos clínicos).

A menudo aparecen conclusiones precipitadas e inferencias ingenuas y lineales no demostradas que luego son repetidas por los estrategas del marketing y que tienen un impacto importante en los clínicos. Merece la pena señalar dos de ellas que con frecuencia se repiten y con las que se sostiene la indicación de los NAP como de primera elección en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.

La primera se refiere a la relación entre los síntomas extrapiramidales y la adherencia al tratamiento. De los estudios se puede concluir que los NAP en conjunto (aunque con notables diferencias individuales) producen menor incidencia de SEP entre los pacientes y menores tasas de abandono a corto plazo. De este hallazgo se pasa a la conclusión no demostrada de que al producir menos SEP los NAP son mejor tolerados, hay un mayor cumplimiento del tratamiento, se producen menos recaídas y a larga se produce una mejor relación coste-efectividad al evitar ingresos o los efectos deteriorantes de la enfermedad. Como señalan Geddes et al. (27) en su estudio esto implicaría que si un paciente tiene efectos secundarios con un tratamiento ya no va a querer tomar otro. Aún más cuando se utilizan dosis adecuadas de haloperidol (y no dosis fijas excesivas por encima de 12 mg como se utilizan en los

ensayos) no encuentran ni mayor eficacia ni menor porcentaje de abandonos entre los NAP y el control. Es decir que la menor incidencia de SEP puede estar contrarrestada por otros efectos secundarios importantes como por ejemplo el aumento de peso (que tiene importantes consecuencia en la salud). La adherencia al tratamiento no está determinada únicamente por la aparición de un efecto secundario, sino por un conjunto de factores como el tipo de enfermedad, la personalidad del paciente, la relación terapéutica, el ambiente social, el sistema sanitario, etc. Todavía no existen estudios que evalúen esta supuesta ventaja de los NAP que haya valorado convenientemente la adherencia, la prevención de recaídas y los costes sociosanitarios. Los escasos estudios farmacoeconómicos (y también patrocinados por la industria farmacéutica) se basan en simuladores de gasto que se fundamentan en este tipo de aseveraciones para justificar el uso de los nuevos antipsicóticos (37) (38).

Otra de las conclusiones no demostradas es en relación con la discinesia tardía. La hipótesis de la que se parte es que la menor incidencia de SEP implica un menor riesgo a largo plazo de discinesia tardía (39) (40). Estos datos todavía son preliminares y poco concluyentes y la incidencia de la discinesia tardía de los NAP todavía está por conocerse (27) (35).

#### *El sesgo en la publicación*

A la hora de diseñar ensayos clínicos para valorar intervenciones en la esquizofrenia y demás trastornos psicóticos hay que tener en cuenta que

se tratan de problemas complejos de larga duración, con gran variabilidad individual, social y cultural y cuyo pronóstico depende de múltiples factores interrelacionados. El primer sesgo se podría decir que es de contenido ya que con mucha diferencia el mayor peso de la investigación recae en los ensayos farmacológicos. En el análisis de Thornley y Adams (1998) (6) de 2000 ensayos clínicos controlados de intervenciones en la esquizofrenia en 50 años encuentran que el 86% evaluaban la eficacia de los diferentes fármacos por un 8% de intervenciones psicoterapéuticas y un 9% sobre programas de cuidado o tratamiento.

El sesgo de publicación se refiere al fenómeno por el cual los estudios de investigación con resultados “positivos” estadísticamente significativos (diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo estudiado sobre el control) se publican en mayor medida que los que obtienen resultados “nulos” (sin diferencias estadísticamente significativas) o “negativos” (diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo control sobre el estudiado). La consecuencia de este sesgo es que la información de dominio público de las revistas científicas no es representativa de la totalidad de la evidencia investigadora porque los estudios muestran resultados en una sola dirección (41). Sin embargo, parece tan importante saber si un nuevo tratamiento es mejor que los anteriores, como saber si no aporta nada o incluso si es peor que sus predecesores.

Se han descrito distintas fuentes (41) (42) (tabla 1) y tipos de sesgo. El sesgo idiomático consiste en que la

investigación realizada en países de habla no inglesa tiende a publicarse en revistas de lengua inglesa si los resultados son positivos, mientras que si los resultados son negativos tienden a publicarse en una revista del idioma de origen (43). Por otro lado existe el sesgo debido a la mayor rapidez en la aceptación de los trabajos con resultados positivos<sup>44</sup>, lo que aumenta su cantidad publicada, así como que tienden a ser publicados en revistas de mayor impacto editorial que se adquieren con más facilidad y están más extendidas (41) (42). Todos estos sesgos se ponen de manifiesto si se hace una búsqueda limitada a MEDLINE. Este método excluye a revistas de menor impacto, a muchas de las que no se publican en inglés por lo que finalmente sólo se recoge el 30-60% de los ensayos aleatorizados disponibles (41). El sesgo de publicación múltiple o “*salami slicing*” consiste en publicar un solo estudio con resultados positivos de forma troceada en distintos artículos. Por ejemplo, si es un multicéntrico, se publican los resultados de cada centro de investigación en cada artículo, o si se trata de un estudio prospectivo, se sacan diferentes artículos en distintos momentos del estudio o simplemente se van publicando partes de los resultados (41) (42). Es importante, para ello, ir alterando el orden y la composición de los autores para que parezcan estudios distintos (un ejemplo de esto es cómo de un solo estudio con olanzapina han aparecido publicados más de 80 artículos) (23). Un último sesgo es el de citación que consiste en que los estudios positivos son más propensos a ser citados por otros autores. Se han planteado distintas soluciones (41) (tabla 2) que ayudarían a paliar este problema.

## DEBATES

Los factores que influyen para que un estudio se publique son de los más curiosos y paradójicos. Se publica más, como hemos dicho, los que obtienen resultados “positivos”, especialmente aquellos que son ensayos clínicos de muestras pequeñas, no aleatorizados ni controlados, observacionales y patrocinados por la industria farmacéutica. La calidad del estudio no influye salvo de forma paradójica: aquellos con resultados nulos o negativos tienen la misma calidad o más que los que obtienen resultados positivos ya que los primeros tendían a emplear en mayor medida la aleatorización y el doble ciego que los segundos (42).

La consecuencia que se deriva de todo esto es que la información que aparece en las revistas científicas es parcial y muestra resultados en una sola dirección. Los metaanálisis y revisiones que se hacen pueden multiplicar el sesgo porque sus análisis son sólo de parte de los estudios publicados y no de todos los realizados. Esto es particularmente importante porque estos métodos aparecen como precisos, pueden ser muy convincentes y tienen mucho impacto, y lejos de ser la “verdad científicamente demostrada” pueden esconder una gran mentira que forme parte de nuestra práctica clínica y de la que se puede hacer uso desde las multinacionales farmacéuticas y en la política sanitaria.

*Conflictos éticos*

Los problemas éticos en la investigación psicofarmacológica los hemos querido presentar de una forma dinámica como conflictos de intereses entre los diferentes agentes participantes.

1- En primer lugar estarían los conflictos de tipo ético que se dan entre el interés del investigador en demostrar sus hipótesis y el deseo de los pacientes de beneficiarse de los nuevos tratamientos sin que en la investigación se arriesgue su salud. La protocolización de los ensayos y la aprobación de los comités de ética de los ensayos es una muestra de la importancia de este tema. En la investigación con pacientes esquizofrénicos existe un debate sobre su capacidad de decisión y la validez del consentimiento informado y la utilización de placebo o periodos de lavado.

2- Conflictos entre el investigador y la industria farmacéutica. La industria es ahora mismo el principal productor de los ECC con los NAP. Es lícito pensar que el investigador se vea sometido a presiones para conseguir los resultados esperados por la compañía, dadas las inversiones millonarias que tienen que hacer con cada nueva molécula. Merton, un sociólogo de la ciencia, considera que el método científico incluye por un lado los métodos técnicos y por otro lado una ética científica en que el desinterés (es decir guiarse en la investigación por la vocación de conocimiento y no por el interés personal o de otros) sería uno de los cuatro imperativos institucionales de la ciencia (45). Este precepto, que es a la vez moral y técnico, puede estar bajo sospecha en el caso de los investigadores de las compañías. Debería extenderse el hábito de hacer públicos los patrocinadores y los compromisos económicos de los firmantes de cada artículo.

3- Conflictos entre los investigadores/industria y los lectores/sociedad. Este tema tiene ver con los sesgos de publicación

que hemos comentado antes y que en el análisis de Merton sobre el *ethos* científico constituye el segundo imperativo institucional que es el comunismo o principio de comunidad ("todos los hallazgos de la ciencia deban ser patrimonio de la sociedad, reduciéndose al mínimo la intervención de criterios de propiedad privada y de secreto, así como todo aquello que pueda ser incompatible con el imperativo de comunicación de los hallazgos"). En primer lugar se plantea si es ético que una determinadas publicaciones sean enviadas y publicadas (las que muestran resultados positivos) y aquellas cuyos resultados no son favorables a la compañía no se hagan públicos. La petición de un registro de ECA y la petición a las revistas para que publiquen resultados negativos son intentos de evitar este problema. En segundo lugar está el grave problema ético de la selección de datos, sesgos, ocultación, abusos estadísticos, fragmentación de la información en múltiples estudios, etc.

4- Conflictos entre la industria y la sociedad. Corresponde (o debería corresponder) a la sociedad ejercer un control sobre la investigación a través de las distintas formas de organización política. Los conflictos éticos a este nivel se dan por ejemplo cuando las autoridades sanitarias (ahora ya no es una cuestión nacional sino europea) autorizan la investigación y comercialización de determinados fármacos que muchas veces no aportan nada nuevo a lo ya existentes. Es el caso de los llamados "*fármacos me too*", ¿es lícito realizar estos pseudoensayos en los que lo que se intenta demostrar es la igualdad de eficacia de un

fármaco nuevo, generalmente mucho más caro, frente a uno ya conocido, barato y de probada eficacia? Con la aparición de la olanzapina y la risperidona se ha abierto un nuevo mercado y es posible que en los próximos años asistamos a la aparición de nuevos "*neurolépticos me too*" que generen más confusión a la existente.

### *Conclusiones*

1.- La investigación psicofarmacológica y en concreto la investigación sobre los NAP presenta una serie de dificultades metodológicas y de sesgos (unos intencionados y otros no) que cuestionan su calidad y que deben tenerse en cuenta a la hora de leer los artículos, sobre todo aquellos presentados por la industria en sus actividades de marketing. Las principales debilidades de los estudios que ha sido señaladas son la duración breve de los periodos de seguimiento, los criterios de inclusión, las dosis del grupo control, la alta tasa de abandonos, la inadecuada presentación de los efectos secundarios, la falta de datos que valoren la mejoría clínica real y la calidad de vida. Parece importante, en este sentido, apelar al espíritu crítico a la hora de leer artículos y aceptar verdades y saber integrar la escasa evidencia con el juicio clínico y la preferencia de los pacientes.

2- Lo único que queda claro de los estudios aleatorizados y de las revisiones sistemáticas es que actualmente cualquier conclusión (*current randomised evidence*) sobre la mayor efectividad de los NAP y su mejor tolerancia global es inadecuada y prematura. La aparición de "consensos de expertos" (11) (12) intenta paliar esta falta de evidencia, pero muchos de

## DEBATES

ellos están financiados por la industria farmacéutica y realizados por expertos alejados de la práctica clínica. Parece claro que la elección de un determinado fármaco depende de una serie de factores que varían en las distintas sociedades e individualmente en cada paciente (muchos de ellos se beneficiarán de las ventajas de los NAP en los efectos extrapiramidales).

3- Lamentablemente, los antipsicóticos (ni los antiguos ni los nuevos) no van a curar la esquizofrenia. Parece importante entonces reivindicar y prestar más atención también a investigaciones

sobre aproximaciones terapéuticas que mejoren a nuestros pacientes como las psicoterapias individuales, familiares o grupales, entrenamiento en habilidades sociales, rehabilitación cognitiva, intervenciones psicoeducativas... Por otro lado, cabe preguntarse que si sólo se investiga y se publica sobre psicofármacos no acabaremos convirtiéndonos en meros expendedores de medicinas y entonces la planificación asistencial se dirigirá a esta actividad, dejando aún más de lado la creación de otros recursos asistenciales, residenciales y laborales, que son los que probablemente mejorarían de una forma global la evolución de la esquizofrenia.

Tabla 1. Fuentes del sesgo de la publicación

- *Investigador*: menos tendencia a escribir y que examinen un estudio “negativo” o “nulo”.
- *Editor*: preferencia en la publicación de estudios “positivos” sobre los “nulos” o “negativos”.
- *Patrocinador*: a la industria farmacéutica no le interesa publicar resultados que cuestionen su producto.

Tabla 2. Soluciones al sesgo de publicación

- Métodos estadísticos: funnel plot, rank correlation test...
- Que las editoriales apliquen criterios de calidad del estudio y no de resultados.
- Registro prospectivo de todos los ensayos para saber de ellos aunque no se publiquen.
- Que se publiquen todos los ensayos que se han realizado con resultados nulos o negativos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Healey DT. "The psychopharmacological era: notes towards a history". *Journal of Psychopharmacology* 1990; 4(3):152-167.
- 2- Shorther E. A *History of Psychiatry*. John Wiley & Sons, Inc, 1997. Edición Española de J&C ediciones médicas S.L. , 1999.
- 3- Esteve Soler J. "La industria farmacéutica como impulsora de la I+D en el sector sanitario". *Revista de la Administración Sanitaria* 1998; 11(7):1-9
- 4- Tizón JL. "Investigación y docencia en salud mental (I). Reflexiones para el clínico antes de la autoinmolación". *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 2001;77:69-96.
- 5- Chamorro García L. "La alarma sobre la factura de los psicofármacos". *Archivos de Psiquiatría* 2000; 63(4): 313-316.
- 6- Thorney B, Adams C. "Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years". *BMJ* 1998; 317:1181-1184.
- 7- Gilbody SM, Song F. "Publication bias and the integrity of psychiatry research". *Psychological Medicine* 2000;30:253-258
- 8- Desviat M. "La decisión clínica: entre la evidencia y las narraciones". *Psiquiatría Pública* 2000; 12:119-122
- 9- Smith R. "The failings of NICE". *BMJ* 2000; 321:1363-1364
- 10- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. "Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review)". En: *The Cochrane Library, Issue 4*, 1998. Oxford: Update Software
- 11- Sociedad Española de Psiquiatría. *Consenso español de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia*. Madrid: Aula Médica, 2000
- 12- "Expert consensus guidelines in the treatment of schizophrenia". *J of Clinical Psychiatry* 1999;6 suppl 11
- 13- Kapur S, Remington G. "Atypical antipsychotics. (editorial)". *BMJ* 2000; 321: 1360-1361.
- 14- Ortiz Lobo A, Mata Ruiz I. "Los nuevos antipsicóticos". *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:1-8
- 15- Kraemer HC. "Pitfalls of multisite randomized clinical trials of efficacy and effectiveness". *Schizophrenia Bulletin* 2000;26:533-541
- 16- Garattini S. "Normas éticas y científicas en los ensayos clínicos con medicamentos". En VV.AA. *Estándares éticos y científicos en la investigación*. Barcelona: Fundació Victor Grifols i Lucas 1999, pp. 9-27
- 17- Fenton M, Morris S, De-silva P, Bagnall AM, Cooper SJ, Gammel G, Leitner M. "Zotepine for schizophrenia (Cochrane Review)". *The Cochrane Library 2000, Issue 2*, Oxford: Update Software.
- 18- Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimakaew K. "Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review)". *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update software.
- 19- Tuunainen A, Gilbody SM. "Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia". (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update software.
- 20- Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme MF. "Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial". *American Journal of Psychiatry* 1997; 154: 457-465.

## DEBATES

- 21- Peuskens. "Risperidone in the treatment of patients with schizophrenia: a multi-national, multicentre, double blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone study group" *Br. J. Psychiatry* 1995; 166; 712-726.
- 22- Kennedy E, Song F, Hunter R et al. "Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review)". En: *The Cochrane Library 1998; Issue 3*, Oxford: Update Software.
- 23- Duggan L, Fenton M, Darddenes RM, El-Dosoky A, Indran S. "Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review)". *The Cochrane Library 1999; Issue 4*. Oxford: Update software.
- 24- Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM et al. "Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial". *European Neuropsychopharmacology* 1997;7:125-137
- 25- American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patient with schizophrenia*. Washinton DC: APA, 1997.
- 26- Chouinard G., Jones B., Remington G., Bloom D., Addington D., McEwan G.W., Labelle A., Beauclair L., Arnott W. "A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of Risperidone and Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients". *J. Clin Psychopharmacol.* 1993; 13: 2-40
- 27- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbinton P. "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis". *BMJ* 2000; 321:1371-1376.
- 28- Bagnall AM, Lewis RA, Leitner ML, Kleijnen J. "Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review)". En: *The Cochrane Library, Issue 2*, 2000. Oxford: Update Software.
- 29- Peralta V, Cuesta MJ. "Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions". *Psychopathology* 2000;33:252-258
- 30- Overall JE, Gorham DR. "Brief Psychiatric Rating Scale". *Psychological Reports* 1962; 10:799-812.
- 31- Kay SR, Fiszbein S, Opler LA. "The positive and negative syndrome scale for schizophrenics". *Schizophrenia Bull* 1987; 13: 261-276.
- 32- Carpenter WT. "The treatment of negative symptoms: pharmacological and methodological issues". *British Journal of Psychiatry* 1996; 168 (suppl. 29): 17-22.
- 33- Fleischhacker WW, Hummer M. "Drug treatment of schizophrenia in the 1990s." *Drugs* 1997; 53(6): 915-929.
- 34- Roland M, Torgerson DJ. "What are pragmatic trials?". *BMJ* 1998; 316:285.
- 35- Barnes TRE, McPhillips MA. "Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics". *Br J Psychiatry* 1999;174:34-43.
- 36- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. "Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis". *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
- 37- Manskopf JA et al. "Annual health outcomes and treatment cost for schizophrenia populations". *J Clin Psychiatry* 1999;60(supl 19):14-19
- 38- Tunis SL et al. "Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia" *J Clin Psychiatry* 1999;60(supl19):38-45
- 39- Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K et al. "Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long term treatment with olanzapine and haloperidol". *Br J Psychiatry* 1999; 74:23-30.

- 40- Beasley CM. "Olanzapine and tardive dyskinesia". *Br J Psychiatry* 1999; 175: 392
- 41- Gilbody SM, Song F, Eastwood AJ, Sutton A. "The causes, consequences and detection of publication bias in psychiatry". *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:241-249
- 42- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. "Publication bias in clinical research". *The Lancet* 1991;337:867-87
- 43- Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. "Language bias in randomised trials published in English and German". *The Lancet* 1997;350:326-329
- 44- Stern JM, Simes RJ. "Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects". *BMJ* 1997;315:640-5
- 45- Merton RK. "Los imperativos institucionales de la ciencia". En B. Barnes. *Estudios sobre sociología de la ciencia*. Madrid, Alianza, 1980

Fecha de recepción: 20/6/01

\*Psiquiatras. Centro de Salud Mental de Salamanca. Área 2. Madrid

Correspondencia:  
Iván de la Mata Ruiz.  
Centro de Salud Mental de Salamanca.  
C/ O'Donnell, 55  
28009-Madrid

## DIFICULTADES METODOLÓGICAS Y SESGOS EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA

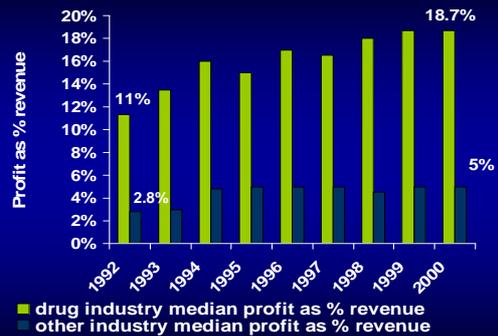
## CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA (I)

- El papel de la industria farmacéutica.
- Factores político- sanitarios.
- Factores éticos.
- Factores culturales.

## CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA (II)

- sofisticación de los diseños, tecnologías y métodos de análisis de las investigaciones: el E.C.A como patrón oro
- cantidad, calidad, difusión y acceso de la información científica: metaanálisis, revisiones sistemáticas.

## Rentabilidad de la industria farmacéutica, 1993-2000



\*Source: Public Citizen update of Stephen W. Schondelmeyer calculation, *Competition and Pricing Issues in the Pharmaceutical Market*, PRIME Institute, University of Minnesota based on data found in *Fortune* magazine, 1958 to 1999; *Fortune* magazine, April 2000, Fortune 500 ([www.fortune.com](http://www.fortune.com)).

## ¿Quién investiga?

- Escasos fondos públicos dedicados a la investigación
- La industria farmacéutica es la principal fuente de financiación de la investigación médica:
  - El 60% del investigación biomédica en USA  
Bekelman, Gross, Scope. JAMA, 2003; 289:454-65
  - El 70 % de la inversión en I+D sanitaria en España.  
Esteve Soler J. *Revista de la administración sanitaria* 1998; 11(7):1-9
- Los investigadores académicos que hasta hace unos años dirigían los ensayos están siendo sustituidos para ahorrar costes y problemas por las llamadas organizaciones de investigación bajo contrato (CROs) (60% actualmente en USA).

*Sponsorship, authorship, and accountability (editorial). The Lancet 2001; 358: 854-856.*

## ¿Sobre qué se investiga?

- Sobre temática neurobiológica. Los ensayos clínicos controlados de intervenciones en esquizofrenia en los últimos 50 años (N=2000): 86% evaluaban eficacia de los psicofármacos; 8% intervenciones psicoterapéuticas; y 9% programas de cuidados o tratamiento.  
Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998; 317: 1181-1184
- Estudios de eficacia de psicofármacos para obtener licencias y no sobre la naturaleza neurobiológica de los trastornos o mecanismo de acción de los psicofármacos  
Healy D. The psychopharmacological era: notes towards a history. *Journal of psychopharmacology* 1990; 4(3): 152-167

## ¿Cómo se investiga?

- La investigación está orientada a pasar los controles de las agencias reguladoras y obtener las licencias de los fármacos
- Se realizan estudios de eficacia (y no de eficiencia) con muestras seleccionadas, en unidades hospitalarias, por periodos breves de tiempo con grupos control en tratamiento con placebo o psicofármacos a dosis fijas y elevadas con medidas evolutivas de escasa aplicación clínica

Mata Ruiz I, Ortiz lobo A. Sesgos y dificultades en la investigación de los nuevos antipsicóticos. Rev Asoc Esp Neuropsiq. 2001;79:55-74.

Análisis metodológico de los ensayos clínicos controlados del lanzamiento de los nuevos antipsicóticos: dificultades, limitaciones y sesgos.

-1952: Introducción clínica Clorpromacina.

-1958: Haloperidol

-1962: Clozapina.

- Retos de la investigación antipsicóticos:

- definir mecanismo de acción.
- ↑ eficacia en esquizofrenia resistente
- ↑ eficacia en los síntomas deficitarios
- ↑ seguridad y mejorar tolerancia

## Años 90: los nuevos antipsicóticos

- Tras los estudios iniciales a principios de los 90 se consideró:
  - Que eran más eficaces y mejor tolerados.
  - Que eran eficaces en la sintomatología negativa.
  - Que tenían menos probabilidad de producir discinesia tardía.
  - Que eran farmacológicamente similares a la clozapina. Atípicos.
  - Que suponían un punto y aparte con los APG.
  - Que los costes indirectos compensaban su mayor coste directo.
  - Que era de primera elección.

## Años 90: los nuevos antipsicóticos.

- ¿tienen un mecanismo de acción diferente?
- ¿son más eficaces en la esquizofrenia resistente?
- ¿actúan sobre la sintomatología negativa?
- ¿tienen menos efectos secundarios y mejor tolerancia?
- ¿son fármacos de primera elección?
- ¿tienen mejor coste/ efectividad que los clásicos?
- ¿cuál es el impacto en el funcionamiento psicosocial de los pacientes?

## Diseño de los estudios

- Estudios de eficacia: efecto terapéutico en condiciones ideales.
- Estudios de efectividad: efecto terapéutico en condiciones reales.

## Sesgo de financiación.

Existen evidencias en la literatura médica de que los estudios financiados por la industria producen con más frecuencia resultados favorables al producto de la compañía:

- Lexchin, Bero, Djulbejovic, Clark. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454-65.
- **Antidepresivos:**
  - Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant illness: a randomized double blind controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000; 177:292-302
- **Antipsicóticos de segunda generación:**
  - Wahlbeck K, Adams C. Beyond conflicts of interest. Sponsored drug trials show more favourable outcomes. *BMJ* 1999; 318: 465.
  - Heres, Davis, Maino et al. Why Olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats Olanzapine.. *Am J Psych* 2006; 163. 185-194

| ASG.                        | ASG patrocinio | ASG comparador |
|-----------------------------|----------------|----------------|
| Olanzapina v Risperidona    |                |                |
| Lilly                       | 5              | 0              |
| Janssen                     | 3              | 1              |
| Olanzapina versus clozapina |                |                |
| Lilly.                      | 2              | 1              |
| Novartis                    | 1              | 0              |
| Clozapina v Risperidona     |                |                |
| Novartis                    | 1              | 0              |
| Janssen                     | 1              | 0              |
| Ziprasidona v Olanzapina    |                |                |
| Pfizer.                     | 1              | 1              |
| Lilly                       | 2              | 0              |
| Amisulpride v Olanzapina    |                |                |
| Lilly.                      | 1              | 0              |
| Sanofi-Synthelabo           | 1              | 0              |

Heres, Davis, Maino et al. Why Olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats Olanzapine.. *Am J Psych* 2006; 163. 185-194

## Selección de la muestra.

- Criterios de exclusión: comorbilidad médica, abuso de tóxicos.
- Pacientes hospitalizados v pacientes ambulatorios.
- Heterogeneidad de las muestras: síntomas negativos.
- Esquizofrenia resistente

### - Tamaño de la muestra:

- Tamaños muestrales pequeños:
  - Aumentan el Error tipo I: la diferencia se debe al azar.
  - Aumentan el error tipo II. No aprecian diferencias cuando en realidad existen: fármacos me too:
    - Quetiapina frente a Haloperidol en síntomas positivos (N=90-306).
    - Risperidona, Olanzapina frente a Clozapina (N=54-100)
- Tamaños muestrales grandes:
  - potencia estadística elevada: diferencias estadísticamente significativas pero sin relevancia clínica.
    - Olanzapina (N=1996) y Risperidona (N=1362) en eficacia en síntomas negativos según medidas de escalas de síntomas.

- Srisarapanont M, Disayavanish C, Taimakaew K. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update software.
- Tuunainen A, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1999, Issue 4. Oxford: Update software

## Aleatorización:

- Las revisiones de la Cochrane sobre Risperidona (14 estudios) y sobre Olanzapina (9 estudios) solo encontraron 2 estudios en la aleatorización estaba claramente descrita.
- Se estima que la magnitud del efecto puede estar sobrestimada en un 30 % cuando el método de aleatorización no esta claramente descrito.

### Enmascaramiento (ciego):

- Intenta evitar el sesgo del observador.
- Antidepresivos frente a placebo o placebo activo.  
Moncrieff J. Are antidepressive overrated? J Nev Mental Disease 2001; 189 (5): 288-295
- Dosis altas de Haloperidol como comparador.

### Tratamiento del grupo control.

- Generalmente se utilizó el Haloperidol.
- Dosis variables de Risperidona u Olanzapina frente a dosis fijas de 10 y 20 mg de haloperidol
- La incidencia de SEP era mayor en el grupo control
- Mayor puntuación en la escala de síntomas negativos en el grupo control

Kennedy E, Song F, Hunter R et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). Ed. The Cochrane Library 1998; Issue 3. Oxford: Update Software.

Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999; Issue 4. Oxford: Update software.

- Cuando se controlaba la variable de la dosis del control no se encontraba diferencia en la eficacia o tolerabilidad.

Geeddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbinton P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and metaregression analysis. BMJ 2000; 321:1371-1376.

### Duración de los ensayos.

- La duración de los ensayos de los ASG de lanzamiento eran 4-12 semanas.
- Dos ensayos de risperidona y uno de olanzapina duraban más de seis meses.
- Los ECA de mantenimiento eran sobre los respondedores.

### - Medidas evolutivas: uso de escalas.

- Validez del constructo.
- Medidas de eficacia: cambios en la puntuación de las escalas (BPRS, PANSS). ¿traducción clínica?
  - No son escalas de intervalo.
  - Presentación en categorías de respondedor frente a no respondedor.
- la evaluación de los síntomas negativos.
- Medidas de efectividad: calidad de vida, satisfacción de cuidadores, funcionamiento psicosocial, utilización de servicios.

## Análisis de los resultados (I)

### 1- Expresión de los resultados:

- significación estadística versus significación clínica
- expresión de resultados como valores de p
- potencia estadística
- Intervalos de confianza, RR, RRR
- NNT: número de pacientes necesario de tratar.
- análisis secundarios

## Análisis de los resultados (II)

### 2- Análisis de la eficacia y efectividad:

- eficacia global de los nuevos antipsicóticos: límites de los análisis.
- eficacia en los síntomas negativos: variable secundaria
- eficacia en la esquizofrenia resistente
- ¿se puede valorar la efectividad?
  - Validez interna versus generalización.
  - repercusión en calidad de vida y funcionamiento psicosocial.
- el problema de los estudios farmacoeconómicos.

### Análisis de los resultados (III)

#### **3- Análisis de los abandonos.**

- Media de abandonos en los ECA de ASG: 40%
- última media "arrastrada" versus "intention to treat analysis"

### Análisis de los resultados (IV)

#### **4- Análisis de los efectos secundarios**

- protocolos de recogida rigurosos.
- periodos de lavado.
- grupos control.
- estadísticas, calidad de la información y presentación de datos.
- efectos secundarios poco prevalentes.
- efectos secundarios a largo plazo.

### Interpretación de los resultados

Limitaciones a la hora de interpretar resultados:

- diseño de los estudios.
- significación clínica v. significación estadística.
- generalización de los resultados.
- ¿en qué medida las necesidades comerciales determinan la interpretación de resultados?

### Interpretación de los resultados (II)

Ejemplo I:

Los nuevos antipsicóticos al producir menos efectos extrapiramidales son mejor tolerados, mejora la calidad de vida, se producen menos abandonos y a la larga se produce una mejor relación coste/ efectividad al evitar ingresos o los efectos deteriorantes de la enfermedad.

### Interpretación de los resultados (III)

Ejemplo II:

Los nuevos antipsicóticos son de primera elección por tener menos riesgo de discinesia tardía

### **LA INFORMACIÓN A LOS PSIQUIATRAS (revistas científicas)**

#### **Sesgo de publicación**

- Se publican más los ensayos con resultados positivos: la información publicada no es representativa de la evidencia investigadora.
- Sesgo de idioma
- Sesgo de publicación múltiple o salami slicing
- Sesgo de citación.

Gilbody SM, Song F, Eastwood AJ, Sutton A. The causes, consequences and detection of publication bias in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102: 241-249.

## Ensayos Pragmáticos

- CATIE: financiado por NIMH
  - N= 1493. Esquizofrenia crónica.
  - ASG v Perfenacina: efectividad.
  - Medida principal: abandonos.
  - Estudio de 18 meses.
  - 74 % abandonaban el tratamiento.
  - No diferencias entre ASG y Perfenacina en efectividad y efectos extrapiramidales.

## Ensayos Pragmáticos

- CULASS: financiado por NHS.
  - N= 1227. Esquizofrénicos. Ambulatorios.
  - Medida: calidad de vida según escala QLS.
  - 81% de seguimiento en el estudio.
  - No ventaja de los ASG sobre los APG en la escala de calidad de vida.

## ¿Se ha avanzado tanto en la investigación neurobiológica?

- Resulta difícil distinguir si algo constituye un verdadero avance o es una hipótesis de moda magnificada por los intereses comerciales
- Las hipótesis de los años 50 dopaminérgica para la esquizofrenia y monoaminérgica para la depresión siguen marcando la agenda de la investigación
- La industria farmacéutica no es especialmente innovadora y la gran mayoría de los nuevos fármacos son meras variaciones de los viejos

Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. Random House, New York, 2004

Healy D. The psychopharmacological era: notes towards a history. Journal of psychopharmacology 1990; 4(3): 152-167