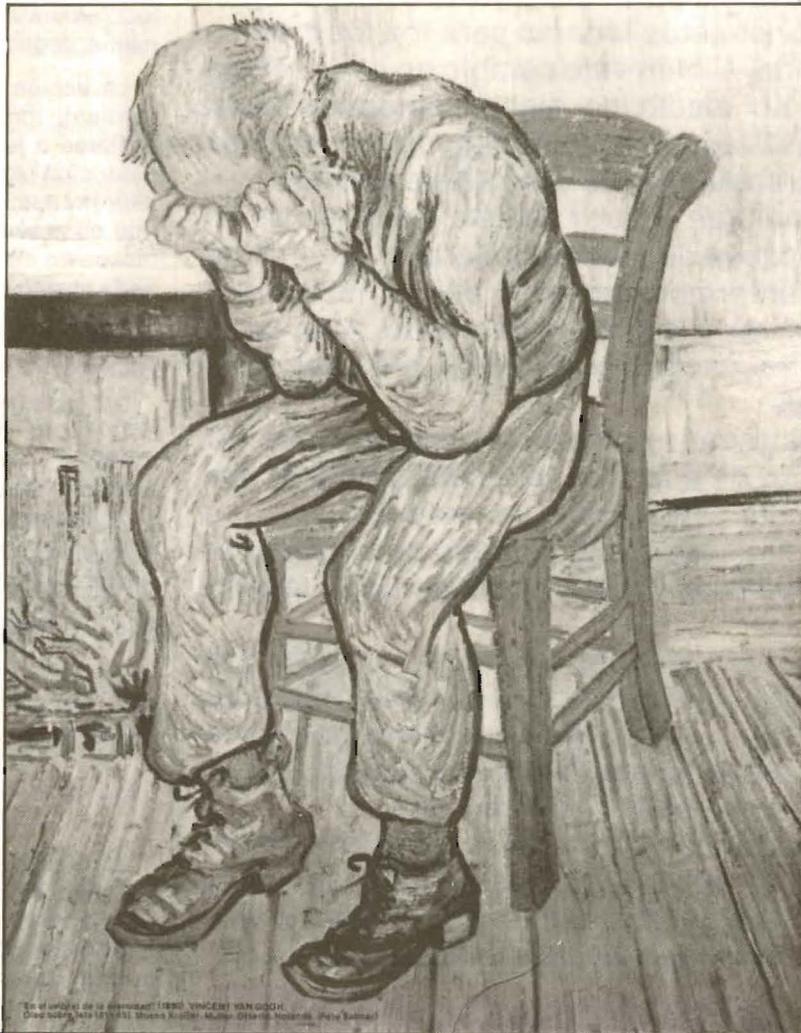


INTRODUCCION



En el umbral de la vejez (1889) VINCENT VAN GOGH.
Dibujo sobre óleo (1879-81). Museo de Arte Moderno, Nueva York, Nueva York.

A LA PSICOFARMACOLOGÍA Y NOSOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Francisco Santolaya Ochando • Pilar Arribas Saiz • Jesús Cabezos Fernández • Maite Genís Carchano • Amparo Malea Fernández

HISTORIA DE LA FARMACOLOGIA

Si bien los lugares destinados a los enfermos mentales han existido desde hace mucho tiempo (se nombran en «Las mil y una noches»), dichos establecimientos eran más bien «cárceles», pues junto a los enfermos mentales estaban mendigos, ladrones, etc.

En estos establecimientos las «curas» consistían casi siempre en medios primitivos, como por ejemplo: las duchas frías, castigos físicos, baños calientes de larga duración, etcétera, pero a partir del siglo XIX los enfermos empiezan a abandonar estos lugares para ir a los manicomios y casas de salud, si bien este cambio no se ve reflejado en el tratamiento medio de dichos enfermos hasta 1917, cuando Vullius Waugen von Vaunigg preconiza la paludoterapia como tratamiento de la parálisis general.

Se puede afirmar que a partir de este momento se inicia una verdadera causa de descubrimientos que buscan el beneficio de los enfermos mentales; así, en 1922 Klaesi recurre por primera vez a las curas de sueño. Aquí se intenta provocar en los pacientes un sueño prolongado inducido por fármacos.

Diez años más tarde aparecen los tratamientos por «choque». El primero de ellos fue la insulino-terapia, descubierta por Sakal al fijarse que un enfermo con una sobredosis de insulina, que había cursado con hipoglucemia y crisis convulsivas, había obtenido una mejoría psíquica.

Posteriormente Von Meduna utiliza el «choque» provocado por cardioazol, que provoca crisis epileptiformes, y en 1937 Carletti y Bini utilizan el electroshock por primera vez; también por estas fechas (1935) se emplea la psicocirugía (lobotomía profrontal) por primera vez.

Pero la gran revolución dentro de la psiquiatría se da con la aparición de los psicofármacos de tipo neuroléptico (1952) y antidepresivo (1958), que han desplazado afortunadamente los demás tipos de tratamiento.

BASES NEUROQUIMICAS DE LA ACCION PSICOFARMACOLOGICA

En el momento actual, la mayoría de las investigaciones indican que la acción de los psicofármacos se da a nivel de las sinapsis; como es sabido, los impulsos nerviosos son transmitidos de una neurona a otra a través de mediadores químicos o neurotransmisores que existen en dichas sinapsis, y es sobre estos mediadores químicos sobre los que actúan los psicofármacos.

Para una mejor comprensión de dicha actuación vamos a dar un pe-

queño recuerdo neurológico, acompañado de algunos dibujos:

a) En el sistema nervioso humano no se da una continuidad física entre las neuronas, sino que existen pequeños espacios entre ellas, denominados sinapsis. Dándose mediante los neurotransmisores la comunicación entre las neuronas.

b) La neurona de la que parte el impulso es la presináptica, y a la que llega dicho impulso nervioso es la postsináptica (cuadro 1).

c) Los extremos de las fibras presinápticas acaban ensanchándose, formando los botones presinápticos,

en los cuales existen diversas estructuras, como son las mitocondrias y las vesículas presinápticas, que contienen los neurotransmisores.

Actualmente se conocen alrededor de unos 30 neurotransmisores diferentes, entre ellos la adrenalina, serotonina, gaba, etc. Dichos neurotransmisores se forman a través de un proceso de síntesis en el que intervienen diversas enzimas y fermentos; como ejemplo, a continuación presentamos un esquema de la síntesis de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, depaquine) (cuadro 2).

La acción de los fármacos se da mediante procesos que inhiben, interfieren o facilitan la liberación, recaptación y/o degradación de dichos neurotransmisores. Un esquema gráfico de la actuación de los psicofármacos en distintos tipos de sinapsis sería el siguiente (cuadro 3):

CLASIFICACION DE LOS FARMACOS

Los psicofármacos se pueden clasificar de distintas formas (por ejemplo: según su estructura química), pero actualmente se tiende a clasificarlos según sus efectos sobre el psiquismo del individuo. A continuación se presenta una tabla de clasificación tomada de Vallejo Ruiloba (1984).

Nosotros hablaremos específicamente de los neurolépticos, aurilípticos y antidepresivos.

FARMACOS ANTIDEPRESIVOS Y ANTIMANIACOS

Son sustancias capaces de normalizar específicamente el estado afectivo depresivo.

Clásicamente se distinguen dos grupos de antidepresivos: los timolépticos y los timeréticos. Los primeros son derivados tricíclicos de la difenilamina y difenilmetano, teniendo un efecto mayor sobre el humor; en cambio los timeréticos son derivados de la iproniaca y todos ellos anulan la inhibición y aumentan la iniciativa.

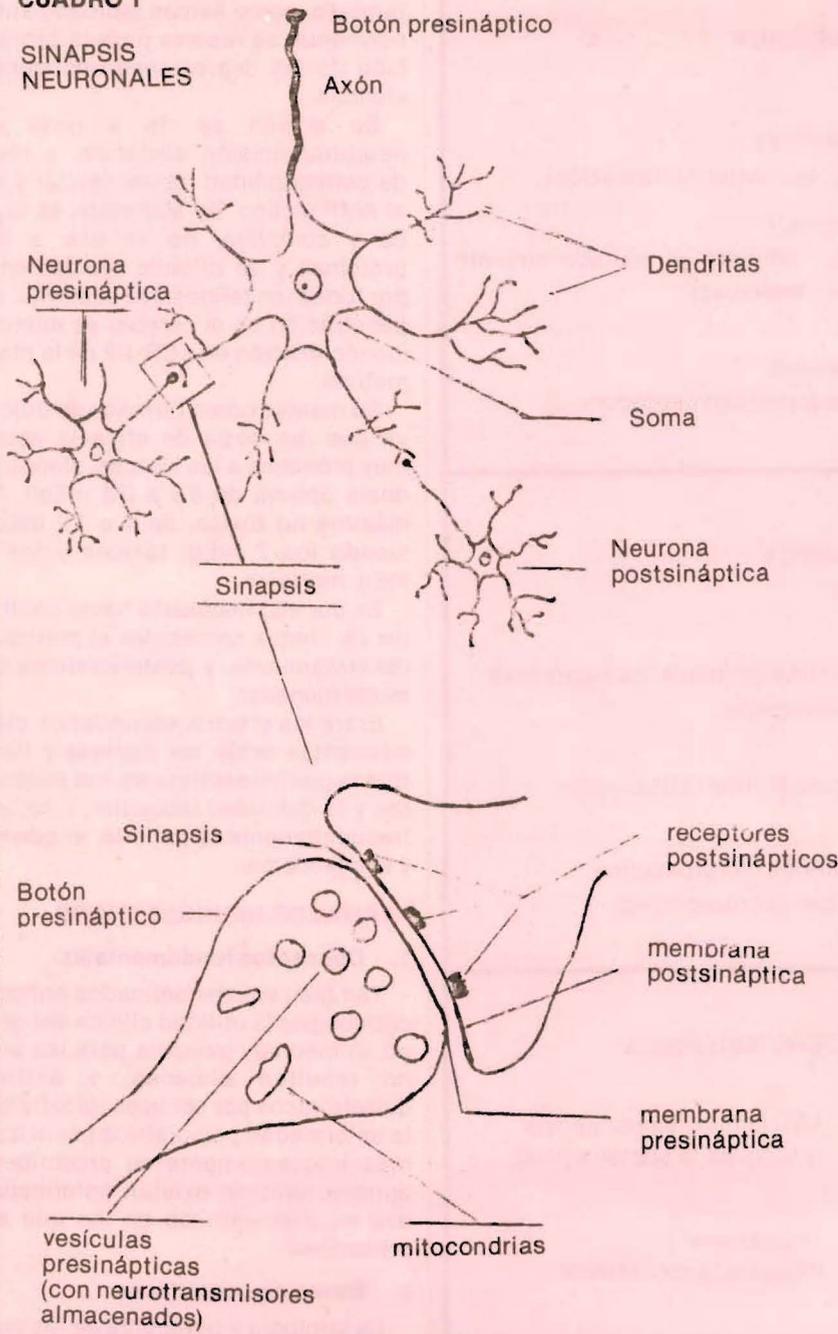
Actualmente ha aparecido otro grupo de antidepresivos que se encuadran dentro de los timolépticos, pero que no pertenecen al grupo de los derivados tricíclicos. En este grupo resalta el 5-hidroxitriptofano (Telsol), que es un precursor de la serotonina.

A continuación vamos a exponer las características de cada grupo de un modo extenso:

1. Los timolépticos (derivados tricíclicos) aumentan el humor principalmente, aunque hay algunos de

CUADRO 1

SINAPSIS NEURONALES



CUADRO 2

ESQUEMA DEL PROCESO DE SINTESIS DE LAS CATECOLAMINAS

- 1) Fenilalanina (+) Fenilalanín-hidrosilasa Tirosina (esto ocurre en el hígado)
- 2) Tirosina (+) Tirosín-hidroxilasa Dopa (en las terminaciones nerviosas)
- 3) Dopa (+) Dopa-descarboxilasa . . . Dopamina (en la matriz citoplasmática)
- 4) Dopamina (+) Dopamina-beta-hidroxilasa . . Noradrenalina (también llamada norepinefrina; esta parte del proceso se da en las vesículas sinápticas)
- 5) Noradrenalina (+) Feniletanolamina-N-Metiltransferasa (o PNMT) Adrenalina (también llamada epinefrina)

ellos que tienen un efecto sedante sobre la agitación y otros sobre la inhibición. Actúan principalmente mediante el bloqueo de la recaptación de la serotonina a nivel de sinapsis, teniendo todo el grupo propiedades químicas semejantes.

Dentro de este grupo destacan la clorimipranina (Anaframil), con efectos sedantes, y la amitriptilina (Tryptizol), con efectos también sedantes.

Los timolépticos empiezan a hacer efecto en el humor depresivo a partir de los 10-15 días, desapareciendo la depresión al cabo de 6 semanas y teniéndose que continuar el tratamiento entre 5 y 12 meses.

Los tricíclicos están contraindicados en el glaucoma y en el adenoma prostático. Sus efectos secundarios son casi siempre de tipo neurovegetativo (somnia, hipotensión, sequedad de boca, etc.), aunque también se han descrito efectos cardiotoxicos y convulsiones. Para evitar esto se aconseja comenzar con dosis pequeñas, que se van aumentando paulatinamente.

Entre las propiedades químicas de los timolépticos tenemos que son antagonistas de la reserpina (neuroléptico), potencian la acción de los aminados adrenérgicos y de las anfetaminas.

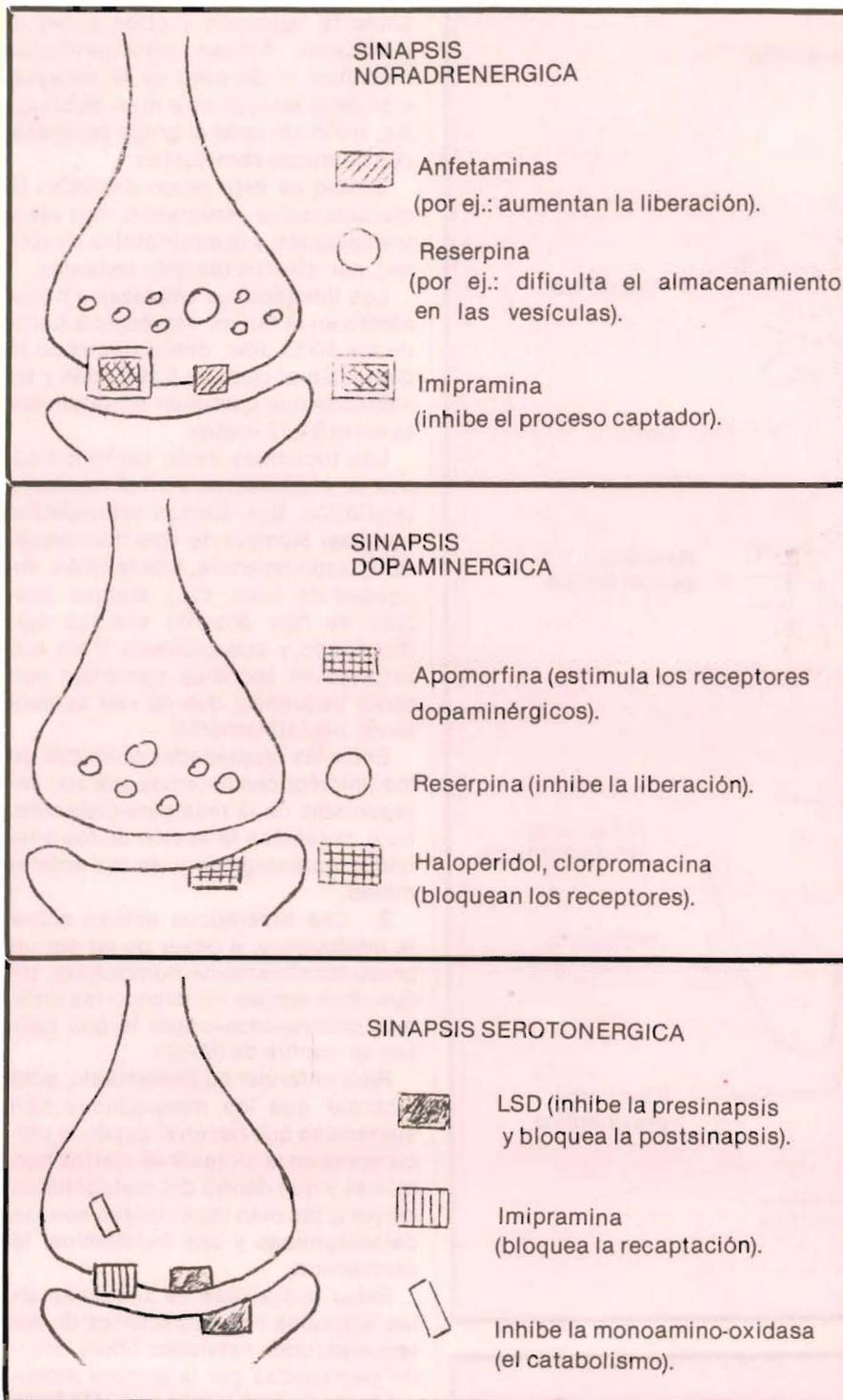
2. Los timeréticos actúan sobre la inhibición y, a pesar de no ser un grupo químicamente homogéneo, todos ellos actúan inhibiendo las enzimas monooxidasas (por lo que reciben el nombre de IMAO).

Para entender su mecanismo, sólo recordar que las monoaminas son sustancias que hacen el papel de precursores en la síntesis de ciertas hormonas y que dentro del metabolismo cerebral las más importantes son las catecolaminas y una indolamina: la serotonina.

Estas sustancias se acumulan en las vesículas o granulaciones de las terminaciones nerviosas libres, siendo degradadas por la encima monooxidasa; lo que hacen las IMAO es inhibir dichas enzimas, por lo que provocan una mayor acumulación de neurotransmisores en la sinapsis.

Los IMAO han caído en cierto desuso frente a los tricíclicos, esencialmente porque tienen efectos muy amplios sobre el organismo, lo que hace difícil su manejo. Así, el sujeto que está en tratamiento no puede tomar quesos fermentados, ni carne de caza, ni vino; del mismo modo, no puede utilizar hipotensores reserpínicos, ni vasoconstrictores, etc.

En relación a sus efectos secundarios, éstos van desde el insomnio, se-



CUADRO 3

quedad de boca e hipotensión, a las crisis hipertensivas y espasmos musculares, pasando por la incapacidad eyaculatoria.

También pueden disparar una «manía» y activar algunos síntomas psicóticos.

En resumen, se necesita mucha prudencia, ser un especialista en su manejo y tener siempre presente que no se pueden utilizar los IMAO si posteriormente se piensa dar tricíclicos (hipotensión, taquicardia y colapso), que aumentan el insomnio ligado a la

depresión y que no se deben utilizar si hay un riesgo alto de suicidio (cuadro 5).

ANTIMANIACOS

Los antidepresivos, a pesar de su efectividad, han decepcionado a los que creían que servirían de profilaxis ante otras fases depresivas.

Esto ha dado lugar a la introducción del litio dentro del campo de la profilaxis de la depresión.

El litio se administra en forma de carbonato o acetato, por vía oral;

tiene éxito en los estados maníacos y también, como hemos indicado anteriormente, se reserva para la prevención de las depresiones endógenas cíclicas.

Su acción se da a nivel de neurotransmisión sináptica, a nivel de permeabilidad iónica celular y en el AMP cíclico. Su absorción es rápida y completa, no se une a las proteínas y se difunde rápidamente por todos los tejidos. No obstante, su penetración en el cerebro es mínima (concentración en LCR 1/2 de la plasmática).

Su manejo como fármaco es difícil, ya que las dosis de eficacia están muy próximas a las tóxicas, siendo la dosis óptima de 0'6 a 0'8 mEq/l.; la máxima no tóxica, de 1 a 1'2 mEq., siendo los 2 mEq. tóxicos y los 5 mEq. mortales.

Es por ello necesario hacer controles de litemia semanales al principio del tratamiento, y posteriormente de modo mensual.

Entre los efectos secundarios más frecuentes están las diarreas y trastornos gastrointestinales, los temblores y la debilidad muscular, y no tan frecuentemente la poliuria, el edema y el mixedema.

FARMACOS NEUROLEPTICOS

1. Conceptos fundamentales

También son denominados antipsicóticos por la utilidad clínica del grupo, si bien hay psicosis para las que no resultan eficaces, y antiesquizofrénicos por ser la esquizofrenia la enfermedad psiquiátrica por la que más frecuentemente se prescriben; aunque también existan enfermedades no psiquiátricas en las que se prescriben.

2. Bases neuroquímicas

La etiología y patogenia de las psicosis es en gran parte desconocida, a pesar de la eficacia de los neurolepticos en su tratamiento, no se sabe aún cuáles son los mecanismos de acción de estos fármacos a nivel neuroquímico. Se sabe que actúan como bloqueadores de los receptores de la dopamina y noradrenalina, y que esta acción deriva su efecto antipsicótico, sin embargo son varias las teorías biológicas que intentan explicar estos efectos, algunas de ellas abiertamente enfrentadas.

3. Clasificación de los neurolepticos (tabla 1).

4. Acciones fundamentales de los neurolepticos

4.1. Acción antipsicótica

Los neurolepticos actúan de forma

TABLA DE CLASIFICACION DE PSICOFARMACOS (Vallejo, 1984)

Psicoanalépticos (elevadores del tono psíquico)	Antidepresivos (estimulantes del humor); IMAO, tricíclicos, otros. Estimulantes vigilia: anfetaminas y derivados. Otros estimulantes (corticoides, vit. C, etc.).
Psicolépticos (depresores del tono psíquico)	Hipnóticos (barbitúricos y no barbitúricos). Tranquilizantes (diacepínicos y bromuros). Neurolépticos (fenotiacinas, reserpinas, butirofenonas y otros). Reguladores del humor (litio).
Psicodislépticos (perturbadores del tono psíquico)	Alucinógenos (LSD, mescalina, ect.). Estupefacientes (morfínicos, cocaína, cannabinoles). Embriagantes (alcohol, éter y disolventes).

CUADRO 4

RELACION DE ALGUNOS ANTIDEPRESIVOS

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis mg./día
(+)		
1) Iproniácida	Iproniazida	50-150
2) Nialamida	Niamid	50-300
3) Tranilcipropina	Parnate	10-30
(+ +)		
4) Imipramina	Tofranil	75-300
5) Clorimipramina	Anafranil	75-250
6) Amitriptilina	Tryptizol	75-300
(+ + +)		
7) 5-Hidroxitriptófano	Telesol	150-250
8) Maprotilina	Ludiomil	75-150
9) Mianserina	Lantanón	40-120

(+) Los números 1 y 2 son antidepresivos IMAO, tipo hidracínico; el número 3 es IMAO no hidracínico.

(+ +) Son antidepresivos tricíclicos.

(+ + +) Son antidepresivos no tricíclicos.

CUADRO 5

eficaz sobre la esquizofrenia y psicosis, mejorando o suprimiendo la sintomatología fundamental y secundaria. Los síntomas que mejoran en mayor proporción son:

— Alteraciones de la valoración y del pensamiento.

— Alucinaciones.

— Confabulaciones e ideación paranoica.

— Agresividad y agitación.

Los síntomas más resistentes a la mejora son los denominados «síntomas negativos»:

— Pobreza de expresión lingüística.

— Falta de impulsos internos.

— Desinterés afectivo.

Hay que destacar también los efectos sedantes y tranquilizantes de estos fármacos.

4.2. Acción neuroléptica

Cuando los neurolépticos se administran a personas no psicóticas se produce el «síndrome neuroléptico», que se caracteriza por:

— Quietud emocional.

— Retraso psicomotor.

— Indiferencia afectiva.

— No hay sueño, pero lo aparenta.

— La persona se encuentra tran-

quila y sosegada, pero sin iniciativa, si bien puede responder a estímulos fuertes.

Este síndrome puede aparecer también, en mayor o menor grado, en pacientes psicóticos, aunque en éstos predomina la acción antipsicótica. La eficacia de estos fármacos en enfermos agresivos y agitados se debe a la acción neuroléptica.

La disminución de la reactividad del paciente ante los diversos estímulos se debe a que estos fármacos bloquean (de forma variable según el producto) el SNV.

Hay que distinguir la acción tranquilizante de los neurolépticos de la de los hipnóticos, ya que con éstos el paciente entra en un sueño cada vez más profundo si se aumenta la dosis, pudiendo llegar a la anestesia y al coma, mientras que con los neurolépticos el enfermo no duerme, pero está sosegado; a dosis altas no se produce anestesia ni coma, sino un cuadro de inmovilización motórica completa que se denomina catalepsia (tabla 2).

5. Efectos secundarios e interacciones

Son abundantes, algunos derivan del mecanismo de acción neuroléptico, mientras que otros son de carácter alérgico o desconocido.

5.1. Sedación y bloqueo vegetativo

Hay una diferencia notable entre los distintos neurolépticos a producir sedación: la clorpromacina y tioridina tienen una marcada acción sedante que dura unas 4-6 horas y que suele desarrollar tolerancia, por lo que desaparece al continuar el tratamiento; esta acción sedante se suele acompañar de cierto malestar o de letargia, que se agudizan en pacientes no psicóticos.

Las fenotiacinas piperacínicas no producen sedación.

El bloqueo del SNV produce hipotensión postural y el mareo que a veces le acompaña también es el responsable de la inhibición de la eyaculación (que es más frecuente cuando se emplea tiocidarina); sequedad de boca, visión borrosa, dificultades para la micción...

5.2. Sensación incómoda

Muchos enfermos psiquiátricos tratados de forma crónica informan de una sensación distónica acompañada de intranquilidad y desasosiego. Estas sensaciones son producidas más frecuentemente por las fenotiacinas piperacínicas y remiten cuando se administran antiparkinsonianos. Lo que hace pensar que son síntomas extrapiramidales.

5.3. Reacciones extrapiramidales

Se deben al bloqueo de los receptores dopaminérgicos. Hay que distinguir entre:

a) Las agudas, producto de una sobredosificación:

- disquinesias
- parkinsonismo
- acatisia.

b) Las que aparecen en el curso de tratamientos crónicos a veces de varios años: disquinesia tardía.

A la hora del diagnóstico es preciso distinguir entre las reacciones hiperquinéticas efecto de la medicación y lo que pueden ser movimientos extraños propios de la psicosis.

DISQUINESIAS

Aparecen en los primeros días de tratamiento: rigidez brusca, movimientos raros de la lengua (protusión), cara, tortícolis, desviación incontrolable de los globos oculares.

Suelen tener un curso agudo y remiten espontáneamente, aun manteniendo el tratamiento. Pueden aparecer a dosis estrictamente terapéuticas y si son intensas pueden tratarse con antiparkinsonianos o diacepán.

REACCIONES PARKINSONIANAS

Los síntomas típicos suelen ser retraso motor, temblor en reposo, rigidez, inexpressión facial, marcha acelerada, salivación excesiva. Mejoran con antiparkinsonianos, pero con frecuencia suelen persistir algunos síntomas.

ACATISIA

Se trata de un desasosiego motorico que obliga al paciente a moverse sin una finalidad concreta y a no poder estarse quieto o sentado durante períodos prolongados.

Aparece con dosis estrictamente terapéuticas y puede no ceder con antiparkinsonianos, por lo que será preciso reducir la medicación o cambiar el tratamiento.

DISQUINESIA TARDIA

Es un cuadro que aparece después de varios meses o años de tratamiento, sobre todo en pacientes mayores. A diferencia de los anteriores, empeora al reducir o suspender la medicación, y también al administrar antiparkinsonianos. Mejora temporalmente cuando se incrementa la dosis habitual. La disquinesia es el problema más importante que conlleva la administración de neurolepticos, y ha

llevado a aconsejar el empleo de dosis mínimas de mantenimiento y a implantar períodos de vacación farmacológica.

El cuadro consta de movimientos involuntarios hiperquinéticos: disquinesia orofacial (el más frecuente y el primero en aparecer con movimientos ligeros de la lengua que poco a poco se van haciendo más visibles y se van extendiendo a labios, mejillas y mandíbulas) corea, alelisis, tics y distonía.

Estos movimientos empeoran en situaciones emocionales y cuando se intentan controlar.

5.4. Alteraciones endocrinas

Producen aumento de peso (sobre todo al iniciarse el tratamiento), edemas, impotencia, reducción de la libido, pérdidas de la eyaculación, amenorrea e irregularidades menstruales.

5.5. Intoxicación por sobredosificación

El riesgo de mortalidad en adultos por sobredosis es escaso: con la clorpromacina se necesitan 3-4 gr./día para producir intoxicación, siendo la dosis terapéutica máxima la de 1 gr./día; con los otros neurolepticos

TABLA I. GRUPOS MAS IMPORTANTES DE ANTIPSICOTICOS

Grupo químico	Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis media mg./día	
Fenotiacinas	Alifáticas	Clorpromacina	Largactil	75-100
		Levomepromacina	Sinogán	75-100
	Piperacínicas	Triflupromacina	Siquil	
		Flufenacina	Siquiline-Modecate	5-64
		Perfenacina	Decentán	31-182
		Trioproperacina	Majepetil	
	Piperidínicas	Trifluoperacina	Eskacine	11-75
		Tioridacina	Meleril	50-200
		Pipotiacina	Pipartil/Lorensen	
		Propericiacina	Nemactil	10-60
Butiferas	Haloperidol	Haloperidol	5'3-32	
	Trifluoperidol	Triperidol	1'5-16	
	Pimocine	Orap	9-20	
Tioxantenos	Flupentixol	Fluanxol	2-6	
	Tiotixeno	Navane	20-67	
Dibenzodiazepinas	Clotiapina	Etumina	120-140	

TABLA II. PERFIL FARMACOLOGICO DE LOS NEUROLEPTICOS

	Potencia antipsicótica	Sedación	Acción anti-emética	Efectos extrapiramidales	Hipotensión
Fenotiacinas alifáticas					
Clorpromacina	0	000	00	00	000
Fenotiacinas piperidínicas					
Tioridazina	0	000	—	0	00
Metopimacina	—	—	000	0	—
Fenotiacinas piperacínicas					
Flufenacina	000	00	000	000	0
Perfenacina	000	0	000	000	0
Trifluoperacina	000	0	000	000	0
Tioxantenos					
Tioxanteno	000	0	—	000	0
Butiferas					
Haloperidol	000	0	000	000	0
Dibenzodiazepinas					
Glozapina	0	00	—	—	000

ticos se requieren dosis menores para producir intoxicación.

Las fenotiacinas alifáticas y piperidínicas tienden a producir depresión de SNC, pudiendo llegar al coma si se ingieren cantidades grandes; también puede aparecer hipo o hiperritmia, convulsiones, taquicardia, hipotensión, retención urinaria...

Las fenotiacinas piperacínicas y butiferinas pueden producir excitación del SNC, caracterizada por estados de agitación, delirio, rigidez muscular, espasmos, temblores, convulsiones, arritmias...

5.6. Interacciones

Los neurolépticos incrementan la acción de otros depresores centrales, como narcóticos, opiáceos, alcohol, barbitúricos y anestésicos.

6. Aplicaciones terapéuticas

6.1. Aplicaciones psiquiátricas

Esquizofrenia.

Psicosis tóxicas.

Ansiedad.—El empleo de neurolépticos en casos de ansiedad no psicótica debe reducirse a casos muy concretos y a los que no han respondido a los ansiolíticos. Se emplean dosis mínimas (de 10 a 25 mg. de tioridarina o clorpromacina, 3 veces al día). Se emplean con éxito en pacientes con demencia senil agitada y agresiva, y en enfermos ansiosos obsesivos.

Enfermedad maniaco-depresiva.— Aunque las sales de litio son el producto de eficacia más específica, la crisis maniaca grave debe ser controlada sintomáticamente de forma aguda con neurolépticos, pues el litio tarda varios días en hacer efecto. Tanto el haloperidol como la clorpromacina suprimen la hiperactividad, agitación y desasosiego, aunque persistan los síntomas maniacos.

FARMACOS HIPNOTICOS

1. Definición y clasificación:

Son sustancias químicas que producen un sueño parecido al normal. Clásicamente se han clasificado en barbitúricos y no barbitúricos, concediendo a los primeros un mayor efecto hipnótico. Sin embargo con la síntesis y uso clínico de las benzodiazepinas la clasificación ha sufrido modificación:

- a) B. Z. D.
- b) Barbitúricos.
- c) Otros hipnóticos.

La menor toxicidad de las B. Z. D., tanto a nivel agudo como crónico (desarrollo más lento de fenómenos de tolerancia y dependencia), ha hecho que éstas desplacen a los barbitúricos.

2. Mecanismo y lugar de acción

El mecanismo de acción de los barbitúricos es todavía desconocido, no

se ha descubierto aún un sistema receptor específico. Como otros depresores del SNC se sabe que interfieren en la transmisión, tanto a nivel presináptico como postsináptico, y no en la conducción del impulso nervioso, que sólo se bloquea a dosis de efectos anestésicos.

3. Efectos secundarios e interacciones

3.1. Intoxicación aguda

Es debida a una sobredosificación accidental; es destacable el denominado automatismo, que consiste en repetir la toma de píldoras para dormir durante el período confusional que sigue a la primera toma de hipnóticos. Se considera letal una dosis que exceda 10 veces la dosis hipnótica habitual.

La sintomatología por intoxicación se caracteriza por la depresión progresiva del SNC con orden descendente: afecta primero al córtex y continúa por la médula, momento en el que aparece el coma barbitúrico, con profunda depresión respiratoria (lenta y superficial), hiporreflexia, desaparición de respuesta al dolor, nistagmus, miosis e hipotensión. La mortalidad suele sobrevenir por parada respiratoria.

El tratamiento suele consistir en un lavado gástrico si el tiempo transcurrido desde la ingesta no supera una hora, y mantenimiento de las constantes vitales.

3.2. Intoxicación crónica

El consumo prolongado en dosis hipnóticas puede llevar a un cuadro



clínico parecido al del alcoholismo crónico (sopor, trastornos del equilibrio —andar vacilante—, incoordinación motora, vértigo, confusión mental, disminución de la capacidad de concentración y pensamiento, distimia, palabra confusa, disminución del control emocional, trastornos del comportamiento y pérdida de la memoria).

Es frecuente la aparición de toxicomanías mixtas a los barbitúricos y a otras drogas como el alcohol, heroína o anfetaminas. En el caso de la heroína y el alcohol los barbitúricos se emplean como sustitutivos.

Mientras que con las anfetaminas se suele instaurar un abuso simultáneo de ambas sustancias, que produce unos efectos euforizantes superiores a los de cada una por separado.

3.3. Tolerancia y dependencia:

Tolerancia: Se instaura a las 4-5 semanas de su ingesta y se traduce por la necesidad de aumentar las dosis cinco o diez veces para lograr efectos semejantes a los originales. El adicto puede llegar a ingerir dosis de 2-2'5 gr./día, unas 10 veces la dosis hipnótica. Dosis superiores suelen ser letales, de modo que un pequeño aumento de la dosis puede no ser ya tolerado y acarrear la muerte por sobredosis.

Dependencia: Es tanto de tipo psicológico como físico, y tiene como consecuencia el síndrome de abstinencia de tipo excitatorio, semejante al producido por el alcohol, benzodiazepinas e hipnóticos no barbitúricos. Los síntomas característicos son: insomnio, ansiedad, anorexia, taquicardia, dolor abdominal y temblor, pudiendo llegar al delirio (alucinaciones, desorientación espacio-temporal, colapso cardiovascular y convulsiones, seguidos de coma).

La recuperación suele ser completa en un lapsus de 2-3 semanas.

4. Indicaciones terapéuticas

4.1. Hipnótico-sedante

Uso clínico en el que han sido desplazadas por las BZD, por su menor producción de efectos indeseables.

4.2. Anticonvulsivante y antiepiléptico

4.3. Anestésico general y preanestésico

5. Contraindicaciones

En pacientes niños y ancianos, durante el primer trimestre de gestación en alcoholismo agudo y crónico, en cuadros psiquiátricos (sobre todo en



psicosis depresivas donde pueden favorecer la tendencia al suicidio), en insomnio de larga evolución y base orgánica o funcional.

FARMACOS ANSIOLITICOS

1. Conceptos fundamentales

1.1. Ansiedad, definición y mecanismos

La ansiedad se percibe como una emoción compleja en la que coexisten en tanto por cien diversos varios componentes.

a) Un sentimiento de aprensión, temor o angustia frente a algo que pueda amenazar la propia autoestima o seguridad.

b) Estado de irritabilidad que puede llegar a hacer perder la concentración.

c) Un conjunto de síntomas somáticos que afectan en grado variable a diversos órganos y aparatos: palpitaciones, taquicardia, fatiga, micciones frecuentes, rubor, cefalea, insomnio.

A diferencia del miedo, que es un mecanismo de defensa psíquico que nos induce a reducir el peligro real de amenaza a base de su enfrentamiento o reacción evitativa, la ansiedad es un mecanismo que si supera un determinado grado de intensidad (variable para cada persona y situación) resulta incapacitante para realizar las actividades más cotidianas, puesto que la atención del sujeto se dispara hacia los síntomas, alcanzando así éstos la categoría de patológicos.

Según Hollister en la ansiedad intervienen tres grandes sistemas integradores del cerebro:

- SRA
- S. Límbico
- Hipotálamo

La formación reticular determina el nivel de ansiedad mediante su capacidad de regular el nivel de vigilia o atención. El sistema límbico marca los mensajes de su contenido afectivo. El hipotálamo, que controla al SNV y el S. hipófisis-endocrino, regula la fisiología y, posiblemente, el «feedback» que puede determinar el grado en que llega a hacerse consecuente la ansiedad. Así pues, la formación reticular y el S. límbico median el sentimiento subjetivo de ansiedad, que puede desencadenar diversos estímulos externos e internos, y los efectos más somáticos de carácter vegetativo y endocrino estarán regulados por el hipotálamo.

La ansiedad es el síntoma fundamental de la neurosis, pero también acompaña con frecuencia a cuadros psicóticos, tanto esquizofrénicos como depresivos. La etiología condiciona el tratamiento de la ansiedad con uno u otro tipo de fármacos.

1.2. Fármacos ansiolíticos: terminología y diferencias entre ansiolíticos y sedante-hipnóticos

El fármaco ansiolítico es aquel que, al menos teóricamente, elimina o suprime selectivamente el síntoma

de la ansiedad sin producir sedación, sopor o letargo.

Se considera que el primer efecto de la cadena que producen los fármacos ansiolítico-sedante-hipnóticos es el de ansiolítico; así, se considera que a dosis progresivamente crecientes los efectos serán sedación, sueño, anestesia, coma y muerte. En este grupo se incluyen desde los barbitúricos hasta las más modernas 1-4 y 1-5 benzodiazepinas.

En términos estrictos el efecto ansiolítico debe consistir en la liberación de la ansiedad sin producir sopor, somnolencia y letargo, efectos que son propios de la acción sedante.

Originalmente los barbitúricos se empleaban para cubrir todo este aspecto de acciones modificando las dosis, sin embargo, aunque el efecto sedante-hipnótico era fácilmente conseguido, no ocurría así con su efecto ansiolítico, difícilmente conseguible por la facilidad con la que se pasa del efecto ansiolítico al sedante.

El meprobamato vino a procurar un efecto más cercano al de la ansiolisis, sin embargo son las benzodiazepinas las que tienen un efecto ansiolítico ideal, aunque a dosis elevadas puedan producir sedación y sueño, sin que exista riesgo letal, y, por otra parte, el enfermo encuentra sensación menos inconfortante con la ingesta de éstas.

1.3. Clasificación de fármacos ansiolíticos

Se pueden dividir en dos grupos fundamentales:

a) Los que además del efecto ansiolítico producen efecto sedante-hipnótico (benzodiazepinas, barbitúricos y meprobamato).

b) Los que producen además un efecto sedante junto con un bloqueo de algún componente del SNV (antihistamínico, antipsicótico, anti-depresivo tricíclico).

Las diferencias cuantitativas y cualitativas entre los grupos son claras y los pacientes prefieren el grupo a, porque el bloqueo del vegetativo produce más molestias. Actualmente, pues, son las benzodiazepinas las que cubren el espectro de los efectos ansiolíticos con menos efectos secundarios.

2. Benzodiazepinas

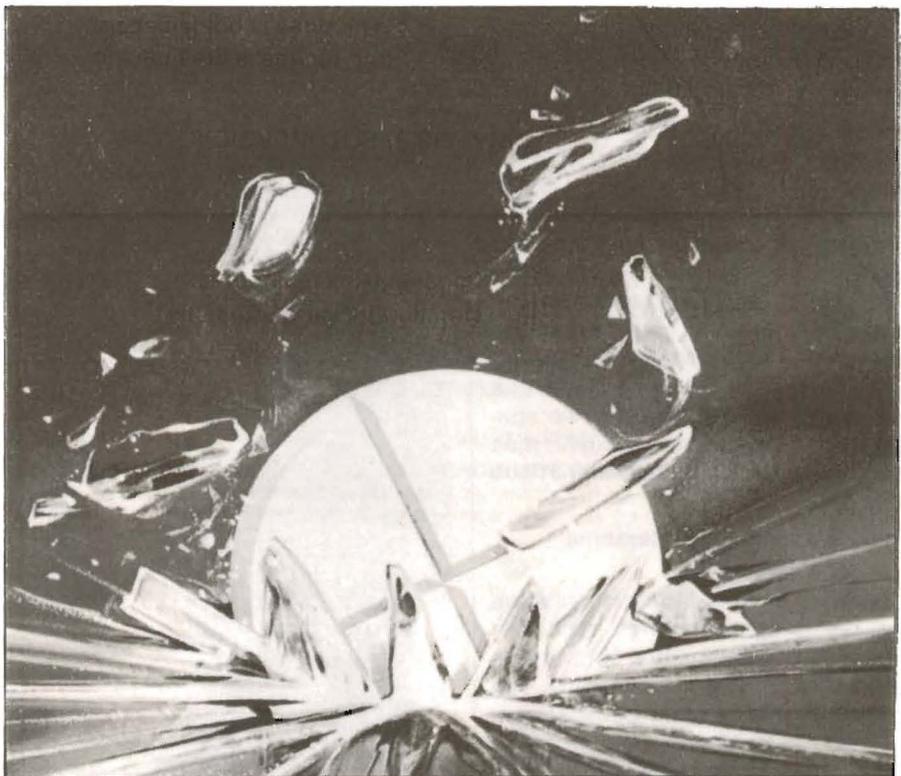
2.1. Acciones farmacológicas

Las benzodiazepinas producen ansiolisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorelajación central. Varía la eficacia relativa para

algunos de estos efectos. Lo que hace que unas sean empleadas como ansiolíticas y otras como hipnóticas.

2.1.1. La acción ansiolítica

A las dosis terapéuticas en sujetos normales producen un efecto ansiolítico o psicorrelajante, sin alterar la capacidad de realizar ejercicios motores o mentales; cuando las dosis aumentan puede observarse tendencia al sopor y a la letargia, junto con alteraciones en la realización de los test psicomotores más complicados, o bien una sensación de euforia. A dosis muy elevadas el clordiazepóxido (nombre comercial: Librium) suele producir irritabilidad, ataxia y disartria.



En los enfermos con ansiedad las benzodiazepinas alivian su tensión y los síntomas subjetivos y somáticos en los que se manifiesta. En la ansiedad no neurótica, como es la depresión, son mucho menos eficaces y en la esquizofrenia son completamente inútiles.

En algunos casos de ansiedad intensa se ha comprobado que, junto al efecto ansiolítico, algunas benzodiazepinas (clordiazepóxido-Librium y diacepán-Válium) producen signos de irritabilidad y hostilidad hacia otras personas.

2.1.2. Mecanismo de la acción ansiolítica

En estudios experimentales en los que se provoca neurosis experimental (premio emparejado a castigo) se han comprobado los efectos de las benzodiazepinas en la disminución de la conducta de evitación y la eliminación de los signos de ansiedad a ella asociada, es decir, suprimen el miedo asociado a una situación conflictiva.

En este tipo de experimento se demuestran también las diferencias entre las acciones de neurolepticos y ansiolíticos. Los primeros debilitan todas las respuestas operativas, con independencia del tipo de reforzamiento que las mantenía. En cambio, las segundas producen efectos posi-

tivos, reinstaurando las respuestas que habían sido eliminadas por un castigo, quizá porque liberan la conducta de su inhibición.

Los estudios electrofarmacológicos demuestran que las benzodiazepinas actúan en el sistema límbico y, dentro de él, en el hipocampo y la amígdala; mientras que los barbitúricos y otros sedantes lo hacen más en la formación reticular mesencefálica.

2.1.3. La acción relajante muscular

Esta acción se consigue a dosis elevadas, llevando asociados efectos indeseables, como somnolencia e incluso ataxia; es por esto que, a no ser porque lo justifiquen intensos do-

lores producidos por la contracción muscular, la aplicabilidad clínica de las benzodiazepinas en esta área es muy limitada.

Sin embargo, cuando la contracción muscular (cuello, espalda) es consecuencia de la propia ansiedad, desaparecerá con dosis ansiolíticas de los fármacos.

2.1.4. La acción anticonvulsivante y antiepiléptica

Las benzodiazepinas poseen acción anticonvulsivante, tanto en enfermedades de origen tóxico como en estados epilépticos. También en el síndrome de abstinencia de barbitúricos y alcohol.

Como anticonvulsivante más utilizado está el diacepán, y como antiepiléptico el clonacepán, requiriéndose dosis elevadas para conseguir los efectos deseados.

2.1.5. La acción hipnótica

Se consigue a dosis elevadas debido al efecto depresor que producen en la formación reticular. Los efectos que las benzodiazepinas producen sobre las fases del sueño son discutidos, pero en conjunto parece que reducen la fase REM (rapid eye movements) en menor proporción que los barbitúricos, lo cual favorece que una vez suprimida la medicación no aparezcan efectos de rebote (sueño más agitado e intranquilo) característicos de los barbitúricos.

2.1.6. Desarrollo de tolerancia y dependencia

Como todos los hipnóticos-sedantes, las benzodiazepinas producen tolerancia y dependencia; ésta es tanto fisiológica como psicológica, con aparición de síndrome de abstinencia, pero el desarrollo de ambas es muy lento y se requieren elevadas dosis.

La dependencia aparece a los tres o seis días de eliminarse el medicamento y se observa desasosiego, pesadillas, ansiedad, tensión, mioclonías y a veces convulsiones.

2.2. Efectos secundarios e interacciones

La reacción más frecuente es la depresión del SNC en forma de sedación y somnolencia, con signos de ataxia, disartria, incoordinación motora, sobre todo en movimientos finos, y lentificación de respuestas rápidas, tanto verbales como motoras.

Aunque la acción sedante es clara, ocasionalmente puede producir conducta agresiva u hostil como consecuencia de su acción de desinhibición.

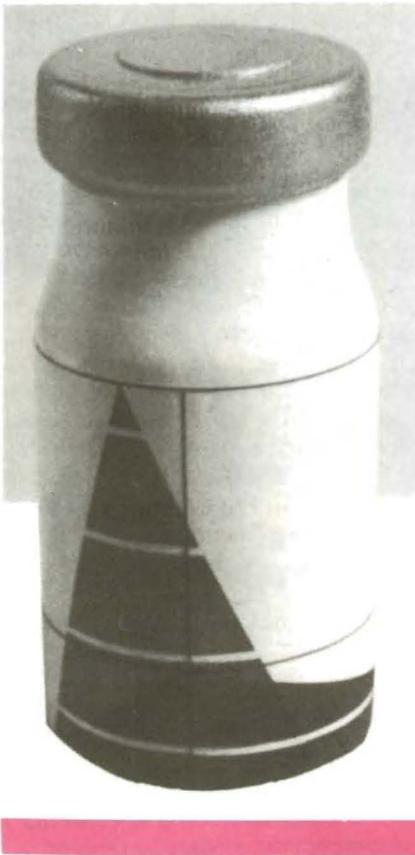
La capacidad letal por sobredosificación es nula. La acción depresora puede manifestarse incluso en recién nacidos, así como el síndrome de abstinencia.

Por otro lado, las benzodiazepinas presentan interacciones con otros fármacos depresores del SNC, siendo el resultado la sobredosificación y el retardo motor.

3. Otros fármacos que producen efectos ansiolíticos

3.1. Meprobamato (sedante-hipnótico)

Es el primer psicofármaco no barbitúrico que se empezó a emplear con fines estrictamente ansiolíticos, sin embargo su eficacia, en comparación con las benzodiazepinas, es mucho menor.



3.2. Neurolépticos

^a En un principio llamados, erróneamente, tranquilizantes mayores, frente a los ansiolítico-sedantes, que eran denominados tranquilizantes menores, debido a la similitud aparente de ciertos efectos. Sin embargo, su mecanismo, efectos y zonas de acción son totalmente distintos.

A dosis muy bajas pueden producir efectos ansiolíticos, sin embargo las reacciones secundarias no compensan: sequedad de boca, mano, visión

borrosa... e incluso en tratamientos crónicos efectos extrapiramidales, como la disquinesia tardía.

3.3. Antidepresivos tricíclicos

Algunos de éstos tienen propiedades sedantes, destacando entre ellos la doxepina. Su utilidad será máxima en los enfermos que tengan depresión ansiosa, en neurosis fóbicas y neurosis ansiosas asociadas con ataques espontáneos de pánico (tabla III).

CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS MENTALES DSM III

I. Trastornos de inicio en la infancia, niñez o adolescencia

II. Trastornos mentales orgánicos

La sintomatología esencial de todos estos trastornos es una anomalía psicológica o conductual asociada a una disfunción cerebral transitoria o permanente.

III. Trastornos por uso de sustancias

Los trastornos clasificados en esta sección deben distinguirse de los que corresponden a la sección de trastornos mentales orgánicos. Mientras que los trastornos por uso de sustancias tóxicas se refieren a los efectos conductuales desadaptativos asociados al uso más o menos regular de sustancias tóxicas, los trastornos mentales orgánicos provocados por sustancias tóxicas describen los efectos directos, agudos o crónicos, de estas sustancias tóxicas sobre el sistema nervioso central.

IV. Trastornos equizofrénicos

La sintomatología esencial de este grupo de trastornos consiste en la presencia de determinados síntomas psicóticos durante la fase activa de la enfermedad, síntomas característicos que implican múltiples procesos psicológicos, deterioro del nivel previo de actividad, inicio antes de los cuarenta y cinco años y una duración de seis meses como mínimo. La alteración no es debida a un trastorno afectivo ni a un trastorno mental orgánico. En alguna de las fases de la enfermedad esquizofrénica se encuentran siempre ideas delirantes, alucinaciones o alteraciones del contenido y curso del pensamiento.

1. Tipo desorganizado (hebefrénico)

Incoherencia frecuente.

Ausencia de ideas delirantes sistematizadas.

Afectividad inapropiada, embotada o estúpida.

2. Tipo catatónico

La sintomatología esencial se centra en una alteración notable de la psicomotricidad, que comprende estupor, negativismo, rigidez, excitación o actitud característica. A veces hay una rápida alternancia entre la excitación y el estupor. La sintomatología acompañante incluye esterotipias, manierismos y flexibilidad cerea. El mutismo es especialmente frecuente.

3. Tipo paranoide

Ideas delirantes de persecución.
Ideas delirantes de grandeza.
Ideas delirantes de celos.

Alucinaciones de tipo persecutorio o de grandeza.

4. Tipo indiferenciado

Ideas delirantes, alucinaciones e incoherencia llamativa o conducta claramente desorganizada.

No se cumplen los criterios para ninguno de los tipos anteriormente señalados o se cumplen los criterios para más de un tipo.

5. Tipo residual

Una historia de un episodio de esquizofrenia previo como mínimo, con síntomas psicóticos llamativos.

Un cuadro clínico sin ningún síntoma psicótico llamativo, que ha obligado a la asistencia clínica.

Pruebas continuas de enfermedad, tales como afectividad embotada o inapropiada, retraimiento social, conducta excéntrica, pensamiento ilógico o pérdida de la capacidad asociativa.

V. Trastornos paranoides

Ideas delirantes persecutorias o ideas delirantes de celos persistentes.

Emoción y conductas congruentes

TABLA III. TRANQUILIZADORES MENORES O ANSIOLITICOS TRANQUILORRELAJANTES

GRUPO	FARMACOCINETICA	MECANISMO DE ACCION Y ACCIONES	TOXICIDAD	INDICACIONES	POSOLOGIA, CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES
BENZODIAZEPINAS Clordiazepóxido Diazepán Oxazepán Medazepán Clorazepato Lorazepán Pinazepán Nitrazepán Flurazepán Clonazepán Clobazán * Cetazolán Oxazolazepán Cioxazolán Prazepán Flunitrazepán	Absorción oral y parenteral, atraviesan la barrera hematoencefálica. Intensa unión a proteínas plasmáticas (85-97 %). Biotransformación microsomal por oxidación, demetilación, conjugación. Algunos derivados como el Diazepán, Medazepán, etcétera, originan metabolitos activos con vidas medias prolongadas. En relación con su vida media hay dos tipos de benzodiazepinas: las de vida media corta de menos de 24 horas empleadas fundamentalmente como hipnóticas (Nitrazepán, Lorazepán) y las de vida media más prolongada con mayor aplicación como ansiolíticos. Las benzodiazepinas son fármacos ligeramente inductores enzimáticos.	Las benzodiazepinas incrementan la actividad de mecanismos inhibitorios mediados por GABA, desacoplan la fosforilización oxidativa mitocondrial. Acciones: Ansiolítica, tranquilo-relajante, anticonvulsivante, hipnótica (en especial Nitrazepán y Flurazepán).	Cefalea, somnolencia, ataxia, fotosensibilización, reacciones alérgicas, potenciación del etanol, farmacodependencia. El lorazepán produce amnesia y el clordiazepóxido ataques de porfiria aguda intermitente. Las benzodiazepinas a veces producen aumento de la agresividad.	Las benzodiazepinas de vida media prolongada (Clordiazepóxido, Diazepán, etc.) se emplean en el tratamiento de la ansiedad, tensión, neurosis, contracturas de músculo estriado, síndrome de abstinencia aguda en los alcohólicos, anestesia y medicación preanestésica. Las benzodiazepinas de vida media corta (Nitrazepán y Flurazepán) se emplean como hipnóticos. El Clonazepán y el Diazepán se emplean como anticonvulsivantes.	Clordiazepóxido de 15 a 300 mg/día. Diazepán de 5 a 60 mg/día. Oxazepán de 30 a 120 mg/día. Medazepán de 5 a 20 mg/día. Lorazepán de 20 a 40 mg/día. Nitrazepán 5-10 mg/día. Flurazepán de 15 a 30 mg/día. Clonazepán 4-8 mg/día, oral, para adultos y 1 mg vía intravenosa lenta. Clobazán de 10 a 60 mg/día. Las benzodiazepinas son incompatibles con el etanol.
ALQUILDIOLIS Meprobamato Fenaglicodol Carisoprodol Emilcamato Mebutamato Hidroxifenamato Tibamato	Absorción oral, se biotransforman por oxidación y conjugación glucorónica, eliminación dentro de las 24 horas. Inductores enzimáticos.	Inhiben reflejos poli-sinápticos respetando los monosinápticos. Acciones: Ansiolíticos, relajantes musculares esqueléticos, anticonvulsivantes en pequeño mal epiléptico agravando el gran mal epiléptico.	Letargia, estupor, coma, anemia, púrpura trombocitopénica, leucosis de rara aparición, asma, rash cutáneo, exantemas, farmacodependencia de tipo barbitúrico.	Tensión emocional, ansiedad, reumatismo y espol y conducción de vespasmos musculares, pequeño mal epiléptico.	Meprobamato 400-800 mg por día, vía oral. Fenaglicodol 500-1.500 mg/día, vía oral. Carisoprodol 350 mg, 3-4 veces al día, vía oral. Emilcamato 200-800 mg/día, vía oral. Incompatibles con etanol.
DERIVADOS DE LA TIAZANONA Clormezanona	Absorción oral, biotransformación mal estudiada. Duración de acción de 4-6 horas.	Ansiolítico, relajante muscular, anticonvulsivante.	Muy escasa toxicidad, rash cutáneo, somnolencia, letargo, vértigos, sequedad de boca.	Ansiedad, tensión emocional, reumatismo, espasmos musculares, tortícolis.	300-600 mg diarios por vía oral. Incompatible con el etanol y conducción de vehículos.
OXAZOLIDONAS Mefenoxalona Metaxalona	Absorción oral variable. Biotransformación rápida y mal estudiada.	Tranquilizantes con efectos semejantes al meprobamato.	Anemia hemolítica, somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos, insomnio, dermatitis. Fármacos emparentados con las oxazolidinonas antiepilépticas.	Ansiedad, tensión emocional.	Mefenoxalona 400 mg 4-6 veces al día, vía oral. Incompatibles con el etanol y conducción de vehículos.
DERIVADOS DE GLICIDAMIDA Oxanamida	Rápida absorción oral, duración de acción 4-6 horas. Conjugación y eliminación urinaria.	Tranquilo-relajante.	—	Tensión emocional, ansiedad, tortícolis, espasmos musculares.	Oxanamida 100 mg 4 veces al día, vía oral. Incompatible con el etanol y la conducción de vehículos.

con el contenido del sistema delirante.

Duración de la enfermedad de una semana como mínimo.

Ninguno de los síntomas del criterio A de esquizofrenia, tales como ideas delirantes absurdas, incoherencia o notable pérdida de la capacidad sociativa.

No hay alucinaciones aparentes.

No están presentes ni el síndrome depresivo ni el síndrome maniaco completos, que pueden surgir tras algunos síntomas psicóticos o, si aparecen, su duración es relativamente más breve que la de los síntomas psicóticos.

Todo ello no es debido a trastorno mental orgánico alguno.

2. *Estados de ansiedad o neurosis de ansiedad*

2.1. Trastornos por angustia

Los rasgos esenciales son crisis de angustia recurrentes («panic attacks») que se presentan a veces de forma impredecible, aunque pueden ir asociadas a determinadas situaciones, como por ejemplo conducir. No debe denominarse crisis de angustia a este mismo cuadro clínico cuando se presenta después de un ejercicio físico intenso o en una situación de peligro para la vida.

2.2. Trastorno por ansiedad generalizada

La sintomatología esencial es una ansiedad generalizada y persistente, de una duración de menos de un mes, sin los síntomas específicos que caracterizan a los trastornos fóbicos, a los trastornos por angustia y a los trastornos obsesivo-compulsivos.

2.3. Trastorno obsesivo-compulsivo:

Los rasgos esenciales son obsesiones o compulsiones recurrentes. Las obsesiones son ideas, pensamientos, imágenes o impulsos persistentes y recurrentes que son egodistónicos, es decir, que no se experimentan como producidas voluntariamente, sino más bien como pensamientos que invaden la conciencia y que son experimentados como sin sentido o repugnantes. Las compulsiones son conductas repetitivas y aparentemente finalistas que se efectúan según determinadas reglas de una forma estereotipada.

3. *Trastorno por estrés postraumático*

IX. TRASTORNOS SOMATOFORMES

Los rasgos esenciales de estos trastornos son síntomas físicos que

sugieren una alteración física en los que no existen hallazgos orgánicos demostrables o mecanismos fisiológicos conocidos y en los que hay pruebas o presunciones firmes de que los síntomas se encuentran ligados a factores o conflictos psicológicos.

X. TRASTORNOS DISOCIATIVOS

El rasgo esencial es una alteración repentina y temporal de las funciones integradoras de la conciencia, de la identidad o de la conducta motora.

XI. TRASTORNOS PSICOSEXUALES

XII. TRASTORNOS FICTICIOS

XIII. TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS NO CLASIFICADOS EN OTROS APARTADOS

XIV. TRASTORNOS ADAPTATIVOS

BIBLIOGRAFIA

Compendio de psicofarmacoterapia. Water Pölchinger. Ed. Roche.

Introducción a la psicopatología y psiquiatría. J. Vallejo, A. Bulbena. Ed. Salvat, 1984.

Apuntes de psicofisiología: Neurotransmisores. Vicente Simón, departamento de Psicología Fisiológica. Facultad de Psicología de Valencia.

VI. TRASTORNOS PSICOTICOS NO CLASIFICADOS EN OTROS APARTADOS

VIII. TRASTORNOS AFECTIVOS

1. *Trastornos afectivos mayores:*

1.1. Trastorno bipolar mixto:

El episodio actual comprende el cuadro sintomatológico completo de los episodios tanto depresivos como maniacos y entremezclados o alternando rápidamente en pocos días.

Los síntomas depresivos predominan y duran todo el día.

1.1. Trastorno bipolar maniaco:

Episodio maniaco presente en la actualidad (o recientemente).

1.2. Trastorno bipolar depresivo:

Ha habido uno o más episodios maniacos.

El episodio actual es un episodio depresivo mayor.

1.3. Depresión mayor:

Uno o más episodios de depresión mayor.

Nunca ha habido un episodio maniaco.

2. *Otros trastornos afectivos específicos*

2.1. Trastorno ciclotímico:

La sintomatología esencial es una alteración del estado de ánimo de dos años de duración como mínimo, con numerosos episodios de depresión e hipomanía, no lo bastante graves para cumplir los criterios diagnósticos del episodio depresivo mayor o del episodio maniaco.

2.2. Trastorno distímico (o neurosis depresiva):

La sintomatología esencial es una alteración crónica del estado de ánimo, en la que se da tanto el estado de

