

**M. J. MARDOMINGO SANZ  
P. RODRÍGUEZ RAMOS  
A. VELASCO MARTÍN**

**PSICOFARMACOLOGÍA  
DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE**

**DIAZ DE SANTOS**

# **PSICOFARMACOLOGÍA DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE**



**M. J. MARDOMINGO SANZ R  
RODRÍGUEZ RAMOS A.  
VELASCO MARTÍN**

**PSICOFARMACOLOGÍA  
DEL NIÑO Y DEL  
ADOLESCENTE**

**DÍAZ DE SANTOS**

## Nota

Las indicaciones y dosis de medicamentos referidas en este libro son las aceptadas por la comunidad médica en el momento de su publicación; no obstante, deben considerarse sujetas a posibles cambios en los próximos años, dados los nuevos conocimientos que se esperan en este campo.

© María Jesús Mardomingo Sanz y Cols., 1997

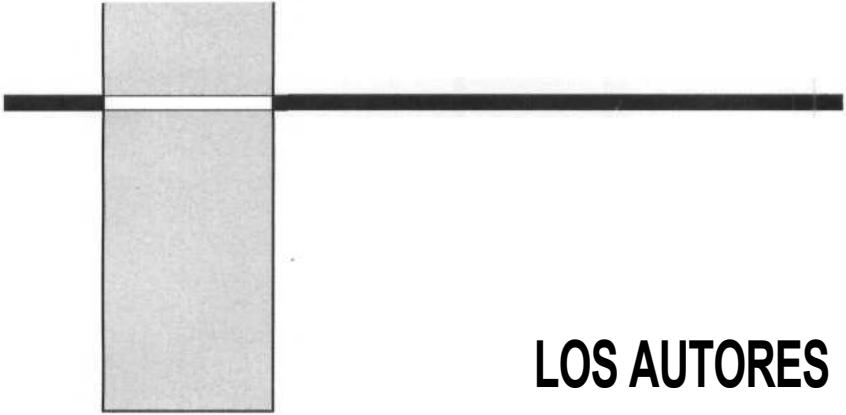
Reservados todos los derechos.

«No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.»

Ediciones Díaz de Santos, S. A.  
Juan Bravo, 3-A. 28006 Madrid  
España

ISBN: 978-84-7978-293-1  
Depósito Legal: M. 8.709-1997

Fotocomposición: Fer, S. A.  
Impresión: Edigrafos, S. A.



## **LOS AUTORES**

### **María Jesús Mardomingo Sanz**

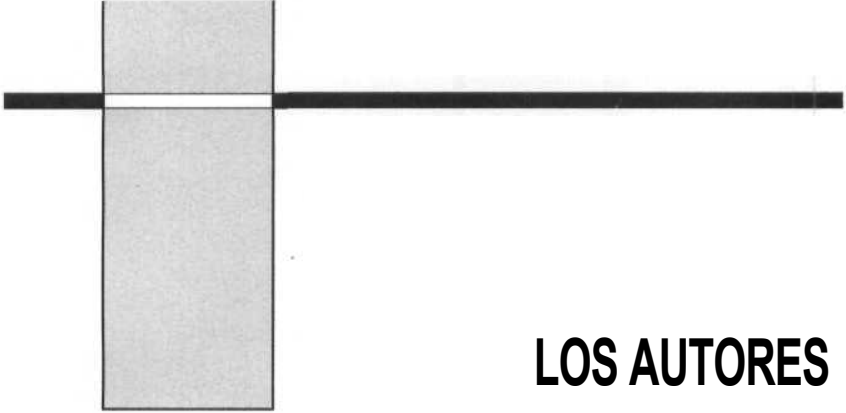
Jefa de la Sección de Psiquiatría Infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y Profesora Asociada de la Universidad Complutense.

### **Prudencio Rodríguez Ramos**

Jefe del Servicio de Psiquiatría Infantil y Juvenil del Centro de Salud Mental de Tetuán de Madrid.

### **Alfonso Velasco Martín**

Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.



## **LOS AUTORES**

### **María Jesús Mardomingo Sanz**

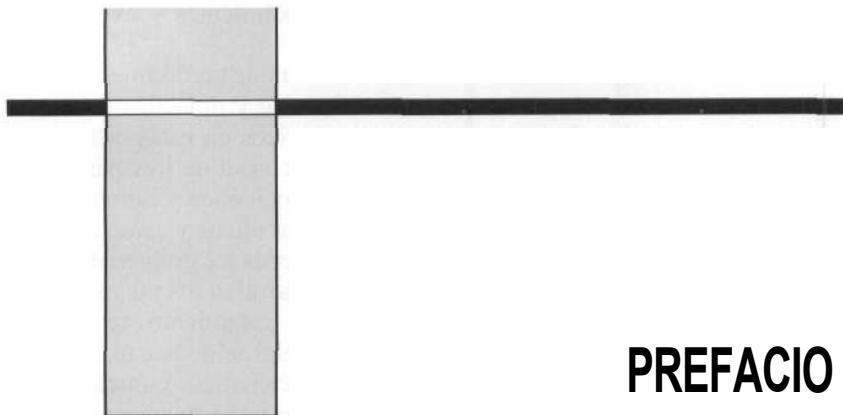
Jefa de la Sección de Psiquiatría Infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y Profesora Asociada de la Universidad Complutense.

### **Prudencio Rodríguez Ramos**

Jefe del Servicio de Psiquiatría Infantil y Juvenil del Centro de Salud Mental de Tetuán de Madrid.

### **Alfonso Velasco Martín**

Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.



## PREFACIO

El tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos de los niños y adolescentes es un reto prioritario de la psiquiatría actual. En las últimas décadas se ha producido un aumento de la prevalencia de la patología psiquiátrica y un descenso en la edad de comienzo; urge, por tanto, conocer de forma rigurosa qué tratamientos son los más eficaces, y el tratamiento con fármacos no debe ser una excepción.

La investigación psicofarmacológica tiene aún un largo camino por recorrer. No es fácil estudiar grupos homogéneos de pacientes, hay pocos estudios doble ciego controlados con placebo, las dosis en la práctica clínica no son siempre adecuadas y el tiempo de administración es arbitrario. Estos problemas son comunes a los adultos y a los niños, con la diferencia de que la investigación en la infancia ha tenido, y sigue teniendo, un carácter subsidiario de la que se hace en la vida adulta. Sin embargo, es imprescindible descubrir nuevos fármacos con aplicaciones específicas para los niños y adolescentes, y lograr que los medicamentos estudiados en el adulto se den en los niños basándose en fundamentos racionales y criterios científicos.

El tratamiento psicofarmacológico forma parte del tratamiento integral del paciente, y debe cumplir dos requisitos esenciales: estar indicado y apli-

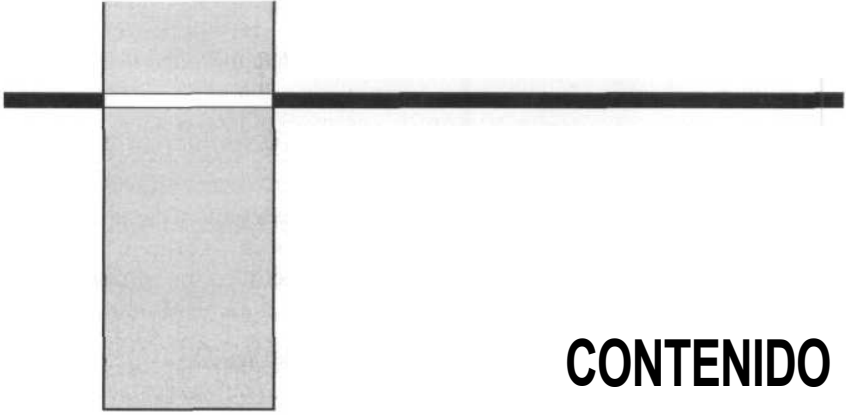


carse correctamente, lo cual exige amplios conocimientos y experiencia por parte del médico.

*Psicofarmacología del niño y del adolescente* tiene precisamente como objetivo ofrecer al lector una exposición coherente y didáctica del tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos en estas edades. El libro escrito por un farmacólogo y dos clínicos consta de tres partes. La primera se dedica a aspectos generales de farmacocinética y farmacodinámica, elaboración del plan de tratamiento, aspectos éticos y características propias de los niños y adolescentes. La segunda aborda los grupos de fármacos más relevantes. En todos los capítulos se desarrollan los mismos apartados: clasificación, química, pautas y dosis de tratamiento, reacciones adversas e interacciones. Una atención muy especial se dedica al apartado de «Indicaciones», en el que se exponen las características clínicas de las enfermedades, las tasas de prevalencia y las ventajas e inconvenientes de dar unos fármacos u otros. Siempre que es posible los datos se basan en estudios controlados. La tercera parte recoge varios apéndices y un glosario de farmacología, que facilita el acceso a la información y un manejo más sencillo del libro.

Los autores desean ofrecer una guía práctica de psicofarmacología a todos aquellos psiquiatras, pediatras, neurólogos, farmacólogos, estudiantes y demás profesionales, comprometidos con la infancia y la adolescencia. Ojalá sea de ayuda para ellos y para sus pacientes.

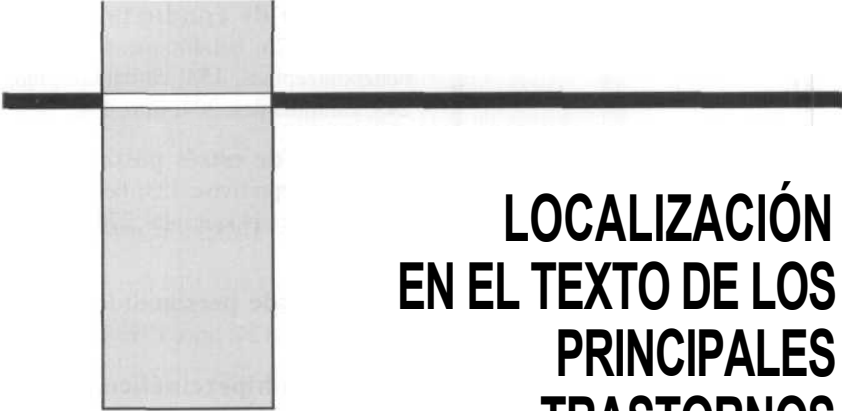
María Jesús Mardomingo Sanz  
Prudencia Rodríguez Ramos  
Alfonso Velasco Martín



# CONTENIDO

Prefacio .....	vii
Localización en el texto de los principales trastornos psiquiátricos y su tratamiento .....	xi
1. Introducción a la psicofarmacología del niño y del adolescente, <i>por Alfonso Velasco Martín</i> .....	1
2. Pautas generales del tratamiento con psicofármacos, <i>por María Jesús Mardomingo Sanz</i> .....	45
3. Elaboración del plan de tratamiento, <i>por Prudencio Rodríguez-Ramos</i> .....	51
4. Antipsicóticos, <i>por María Jesús Mardomingo Sanz</i> .....	61
5. Antidepresivos, <i>por María Jesús Mardomingo Sanz</i> .....	101
6. Ansiolíticos, <i>por María Jesús Mardomingo Sanz</i> .....	141
7. Litio, <i>por Prudencio Rodríguez-Ramos</i> .....	167

8. Estimulantes, <i>por Prudencio Rodríguez-Ramos</i> .....	189
9. Antiepilépticos y anticonvulsivantes, <i>por Prudencio Rodríguez-Ramos</i> .....	237
10. Beta-bloqueantes y alfa-agonistas, <i>por Prudencio Rodríguez-Ramos</i> .....	263
11. Opiáceos, hipnóticos y nootrópicos, <i>por Alfonso Velasco Martín</i> .....	283
Apéndice I. Escalas de evaluación del tratamiento, <i>Prudencio Rodríguez-Ramos</i> .....	313
Apéndice II. Glosario de términos de farmacología, <i>por María Jesús Mardomingo Sanz</i> .....	323
Índice de los nombres genéricos y comerciales de los fármacos, <i>por Alfonso Velasco Martín</i> .....	337
Índice analítico .....	345



# LOCALIZACIÓN EN EL TEXTO DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y SU TRATAMIENTO

(Para otros síntomas y situaciones clínicas, consultar el índice analítico.)

**Acatisia.**—Anticolinérgicos, 91; antipsicóticos, 90; betabloqueantes, 91; benzodiazepinas, 91.

**Ansiedad.**—Antidepresivos, 115; ansiolíticos, 152; benzodiazepinas, 151; betabloqueantes, 275; buspirona, 157; clonazepam, 251.

**Ansiedad a la separación.**—Antidepresivos, 115; ansiolíticos, 151.

**Anorexia nerviosa.**—Antidepresivos, 122; litio, 171.

**Autismo.**—Antipsicóticos, 73; litio, 171; estimulantes, 209; naltrexona, 297.

**Bulimia.**—Antidepresivos, 122.

**Depresión.**—Antidepresivos, 110; litio, 175; IMAO, 114; carbamazepina, 250.

**Dolor.**—Opiáceos, 291; nefopam, 297.

**Enuresis.**—Antidepresivos, 114; carbamazepina, 252.

**Epilepsia.**—Estimulantes, 205; antiepilépticos, 243.

**Esquizofrenia.**—Antipsicóticos, 71.

**Fobia escolar.**—Antidepresivos, 115; ansiolíticos, 151.

**Fobias.**—Antidepresivos, 115; ansiolíticos, 151.

**Insomnio.**—Benzodiazepinas, 154; difenhidramina, 155.

**Manía.**—Antipsicóticos, 75; litio, 170; carbamazepina, 250; clonazepam, 250; valproico, 250.

**Narcolepsia.**—Estimulantes, 198; antidepresivos, 118.

**Obesidad.**—Fenfluramina, 225.

**Psicosis agudas.**—Antipsicóticos, 86; benzodiazepinas, 87.

**Psicosis orgánicas y estados delirantes.**—Antipsicóticos, 79

**Retraso mental.**—Antipsicóticos, 74; estimulantes, 207.

**Síndrome de Gilles de la Tourette.**—Antipsicóticos, 77; estimulantes, 221; antidepresivos, 122; clonidina, 266; clonazepam, 248.

**Síndromes de descontrol.**—Antipsicóticos, 76; betabloqueantes, 275; carbamazepina, 248; litio, 174.

**Síntomas extrapiramidales.**—Anticolinérgicos, 87; antipsicóticos, 89.

**Trastorno bipolar.**—Ácido valproico, 250; antipsicóticos, 75; carbamazepina, 250; clonazepam, 250; litio, 170.

**Trastorno de conducta.**—Antipsicóticos, 76; betabloqueantes, 275; benzodiazepinas, 153; carbamazepina, 248; estimulantes, 204; litio, 171.

**Trastorno de estrés postraumático.**—Antidepresivos, 123; benzodiazepinas, 153; betabloqueantes, 275; clonidina, 265.

**Trastorno de personalidad límite.**—IMAO, 124; litio, 171.

**Trastorno hiperkinético.**—Antipsicóticos, 71; antidepresivos, 117; clonidina, 267; estimulantes, 198; IMAO, 122; fenfluramina, 226.

**Trastorno obsesivo-compulsivo.**—Antidepresivos, 119; clonazepam, 252.

**Trastorno psicoafectivo.**—Antidepresivos, 79; litio, 171.

**Trastornos de tics.**—Antipsicóticos, 77; antidepresivos, 122; clonazepam, 248; clonidina, 266; estimulantes, 221.

**Trastornos del sueño.**—Antidepresivos, 118; benzodiazepinas, 154; carbamazepina, 248; clonazepam, 248; antihistamínicos, 157.

**Trastornos generalizados del desarrollo.**—Antipsicóticos, 73; estimulantes, 209; fenfluramina, 226; naltrexona, 297; litio, 171.



# 1

# INTRODUCCIÓN A LA PSICOFARMACOLOGÍA DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE

Alfonso Velasco Martín

## PSICOFARMACOLOGÍA: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

La psicofarmacología es aquella rama de la psiquiatría moderna que se ocupa del estudio de las sustancias capaces de actuar sobre los procesos psíquicos incluyendo sus aspectos biológico, fisiológico, clínico y terapéutico. Se inicia con la introducción de tres fármacos de importancia decisiva: clorpromazina, reserpina y dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

Los fármacos psicotrópicos se clasifican de acuerdo con su acción farmacológica y se distinguen tres grupos fundamentales:

- Psicolépticos o depresores de la actividad psíquica.
- Psicoanalépticos o estimulantes de la actividad psíquica.
- Psicodislépticos o alucinógenos.

Se trata de la conocida clasificación de Delay y Deniker (1961) ligeramente modificada por los autores alemanes (Pöldinger y Schmidlin, 1966). En la Tabla 1.1 se presenta la clasificación de los fármacos psicotrópicos de

**Tabla 1.1.** Clasificación de los fármacos psicotrópicos

<b>Psicolépticos o depresores de la actividad psíquica</b>	<b>Psicoanalépticos o estimulantes de la actividad psíquica</b>	<b>Psicodislépticos o alucinógenos</b>
<i>Tranquilizadores mayores, neurolépticos o antipsicóticos</i> (utilizados en el tratamiento de las psicosis (esquizofrenia, depresión bipolar, alcoholismo, psicosis tóxicas, etc.).	<i>Timolépticos o timoanalépticos</i> (antidepresivos heterocíclicos) elevadores o reguladores del tono vital utilizados en depresiones orgánicas.	Cannabis, dietilamida del ácido lisérgico (LSD <sub>25</sub> ), mescalina, metilendio-xianfetamina, psilocibina, banisterina, fenciclidina, ketamina, voacangina, anticolinérgicos, etc. Estas sustancias carecen de utilidad terapéutica y son fármacos de abuso.
<i>Tranquilizadores menores o ansiolíticos</i> útiles en trastornos de ansiedad.	<i>Timeréticos</i> antidepresivos activadores o desinhibidores como los inhibidores de monoaminoxidasa útiles en depresiones atípicas, bulimia nerviosa, crisis de pánico, etc.	
<i>Antimaniacos</i> útiles en la fase maniaca de la depresión bipolar (sales de litio, neurolépticos incisivos, carbamacepina, valproato sódico, etc.).	<i>Psicotónicos</i> o aminas despertadoras que mejoran la asociación de ideas, producen una ligera euforia, útiles en la narcolepsia y síndrome hiperkinético infantil contraindicado en la depresión grave con riesgo inminente de suicidio.	

forma muy esquemática y simplificada. Clasificaciones más detalladas, pero no más útiles, pueden encontrarse en algunas monografías de psicofarmacología (Velasco y González, 1981; Velasco y Álvarez, 1988).

## **FARMACOLOGÍA DEL DESARROLLO. FARMACOLOGÍA INFANTIL**

### **Farmacología de la mujer embarazada y el feto**

Durante el embarazo se producen una serie de modificaciones que se resumen en la Tabla 1.2.

**Tabla 1.2.** Alteraciones fisiológicas del embarazo que pueden modificar la farmacocinética

- 
- Absorción:
    - Enlentecimiento del vaciado gástrico.
    - Enlentecimiento de la motilidad intestinal.
    - Aumento del pH gástrico.
  - Distribución:
    - Aumento de un 50 por 100 del volumen plasmático.
    - Aumento del agua orgánica total.
    - Reducción de la concentración de proteínas plasmáticas.
    - Aumento en un 30 por 100 del volumen cardiaco de expulsión.
  - Eliminación:
    - Aumento en un 50 por 100 del flujo sanguíneo renal y de la depuración de la creatinina.
    - Aumento de la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos.
- 

### *Paso de fármacos a través de la placenta*

Los factores que determinan el paso de fármacos a través de la placenta son los mismos que se aplican al paso de barreras celulares en otras partes del organismo.

Atraviesan fácilmente la placenta todas las sustancias liposolubles de peso molecular inferior a 500 no ligadas a las proteínas plasmáticas.

El pH del lado fetal es ligeramente más ácido, por lo que pueden quedar retenidas en el feto sustancias de carácter básico débil.

Hay que tener en cuenta que el espesor de la placenta varía según la edad de gestación y que la placenta posee sistemas enzimáticos capaces de biotransformar fármacos o xenobióticos y que estas enzimas son inducibles.

### *Farmacocinética fetal*

Una vez que el fármaco ha atravesado la placenta, su distribución se realiza de forma bastante similar al adulto, salvo que se pone en contacto con la circulación general del feto a través de los vasos del cordón umbilical, con lo que parcialmente se elude el paso por el hígado. La fijación a las proteínas plasmáticas e hícticas es reducida; la barrera hematoencefálica está poco desarrollada, con lo cual las sustancias pasan fácilmente al sistema nervioso central. El feto es capaz de biotransformar fármacos, ya que posee citocromo P<sub>450</sub> a partir del segundo mes de gestación, si bien esta capacidad de biotransformación es bastante reducida. La eliminación es fundamental-



mente placentaria, si bien existe eliminación renal por la orina fetal, que es evacuada al líquido amniótico, y en este caso se produce recirculación de fármacos y sus metabolitos debido a la deglución del líquido amniótico por parte del feto.

### *Teratogenia*

Los medicamentos pueden influir en el desarrollo fetal en tres estadios diferentes:

- Fecundación, periodo de preimplantación y primeros días de implantación, o sea, desde la unión del óvulo con el espermatozoide hasta el día diecisiete de la gestación.
- Organogénesis o fase embrionaria, del día dieciocho al cincuenta y cinco.
- Crecimiento y desarrollo o fase fetal, a partir del día cincuenta y seis.

En el primer periodo los efectos tóxicos sobre el feto suelen ser letales y llevan al aborto.

En el periodo de organogénesis o fase embrionaria el riesgo de teratogenicidad aumenta desde el día diecisiete hasta alcanzar la máxima incidencia entre los días veintisiete y treinta y cinco, persistiendo de forma decreciente durante toda la embriogénesis (hasta la octava o novena semanas), por lo que ha de recomendarse la supresión de toda medicación no estrictamente necesaria a toda mujer en condiciones de quedar embarazada ya en la primera falta. En este estadio aparecen las anomalías estructurales más groseras, focomelias, anomalías cardíacas, cegueras, anomalías craneofaciales, etc.

Durante el crecimiento y desarrollo o fase fetal sólo se afectan los órganos cuyo desarrollo no está terminado, el sistema nervioso y el sistema endocrino.

Los fármacos teratógenos se clasifican en dos grandes categorías:

*Teratógenos mayores*, cuyo uso debe ser evitado cuidadosamente durante la gestación y que se presentan en la Tabla 1.3.

*Teratógenos menores*, sospechosos de teratogenia, que el médico deberá valorar cuidadosamente antes de emplearlos, entre los que destacan los anti-convulsivos, aminoglicósidos, novobiocina, sulfonamidas, cotrimoxazol, isoniazida, vitamina D, vitamina K, glucocorticoides, sulfato de magnesio, reserpina, diazóxido, propranolol, metildopa, carbonato de litio, benzodiazepinas, quinina, cloroquinina, antihistamínicos H<sub>1</sub>, anfetamina, insulina en sobredosis, cafeína (más de ocho tazas al día), prilocaína, ácido acetilsa-

**Tabla 1.3.** Teratógenos mayores\*: uso prohibido, salvo caso de extrema necesidad

Grupo de fármacos	Nombre	Efecto en el feto
Antibióticos	Tetraciclinas.	Hipoplasia y decoloración dentaria. Inhibición crecimiento óseo.
Antineoplásicos	6-Mercaptopurina, metotrexato. Clorambucil. Busulfán. Ciclofosfamida.	Trastornos óseos, anomalías craneofaciales, aborto, etc. Agenesia renal y ureteral. Fisura palatina, alteraciones oculares y genitales. Defectos en los dedos.
Hormonas	Andrógenos. Gestágenos. Estrógenos (dietilestilbestrol, etc.)	Hipertrofia clítoris, fisión labios, anomalías esofágicas y cardíacas. Virilización e hipospadias. Carcinoma cervical postpuberal.
Isótopos y antitiroideos	I <sup>131</sup> . Propiltouracilo. Metimazol.	Bocio fetal. Exoftalmos y bocio fetal. Muerte neonatal.
Sedantes	Talidomida.	Focomelias, anomalías neurológicas, sordera, etc.
Anticoagulantes orales	Warfarina. Dicumarol.	Anomalías óseas, retraso mental, hipoplasia nasal, etc.
Hipoglucemiantes orales	Clopropamida. Tolbutamida.	Hipoglucemiantes neonatales, muerte fetal.
Otros	Clomifeno. Disulfirán.	Varios. Sólo si se toma después de la concepción. Diversas.

\* Los modernos retinoides: isotretinoíno, etretinato, son teratógenos mayores y durante su empleo tiene que conseguirse una segura contracepción. Pueden producir microcefalia, hidrocefalia, alteraciones cardiovasculares, auditivas y oculares, etc.

licílico, tiazidas, haloperidol, clorpromazina, anestésicos generales, etanol que produce el síndrome alcohólico-fetal con alteraciones faciales y retraso intelectual.

Algunos medicamentos pueden ser muy peligrosos en el momento del parto (opioides, anticoagulantes dicumarínicos, vitamina K, etc.)-

A veces puede ser interesante utilizar fármacos durante el embarazo para producir efectos beneficiosos en el feto; por ejemplo, administrar penicilina G a embarazadas sifilíticas, fenobarbital para prevenir la hiperbilirrubinemia del recién nacido, glucocorticoides para prevenir el síndrome de la membrana hialina en los prematuros, etc.

## ***Farmacología del recién nacido y el niño***

### ***Introducción***

Hasta ahora los niños han estado inmersos en lo que se denomina «orfandad terapéutica» (en EE UU el 78 por 100 de los medicamentos disponibles no están considerados como seguros o útiles en niños, por la FDA), pues la mayoría de la información que se posee sobre la farmacología clínica de los medicamentos se ha realizado en voluntarios sanos que lógicamente eran individuos jóvenes o de mediana edad, por lo que los conocimientos sobre el uso racional de fármacos en el niño y la farmacocinética pediátrica son totalmente rudimentarios, debido a las dificultades técnicas y éticas de su estudio en estas edades.

El reconocimiento de este problema, y el hecho de que el 20 por 100 de las prescripciones se hacen en niños, condujo al estudio de la farmacología del desarrollo, referida en este caso al recién nacido y al niño. Esta rama, relativamente nueva y todavía incompleta, ha permitido poner en evidencia los mecanismos responsables de las reacciones especiales del neonato y del niño ante la administración de ciertas drogas. La farmacología pediátrica se encuentra ante la dificultad de aplicar los principios de la terapéutica a un ser que sufre continuos cambios de peso y composición orgánica, y que tiene especiales características en cuanto a la absorción, unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución, metabolismo, madurez hepática, renal y eliminación. El problema se complica aún más en el recién nacido ya sea a término, prematuro, dismaduro, postmaduro o patológico, donde estos parámetros cambian a gran velocidad y con una extraordinaria variabilidad interindividual.

### ***Características farmacocinéticas del período postnatal***

#### **ABSORCIÓN**

La anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal varían casi continuamente desde el nacimiento hasta la edad adulta. Pero los cambios más bruscos se producen durante las 2-4 primeras semanas de la vida.

1. El pH es alto generalmente (con excepción del 2-12 día de vida en que es ácido), más aún en prematuros debido a la relativa falta de secreción acida que suele haber en los niños, no alcanzando los valores del adulto hasta aproximadamente los 3 años, momento en el cual se desarrolla la mucosa gástrica.

El peristaltismo es irregular e imprevisible en los primeros meses de vida. El vaciamiento gástrico está prolongado (más de 6 u 8 horas) en los recién nacidos, alcanzándose los valores del adulto después de los 6 meses.

Estas características del pH influyen en la estabilidad de muchas sustancias, así como en la tasa de disolución de las tabletas y la absorción de fármacos. Así, por ejemplo, la ampicilina, nafcilina, penicilina G, etc., son mejor absorbidas por el recién nacido que por el adulto (la ampicilina lo es en un 30 por 100 en el adulto y en un 60 por 100 en el neonato), consecuencia de la relativa aclorhidria de estas edades.

El peristaltismo suele afectar sobre todo al tiempo de aparición del pico plasmático, apareciendo más tarde en el caso del paracetamol y el oxazepam, cuando se administra meperidina concomitantemente; está también prolongada la absorción de riboflavina, rifampicina y fenitoína. Otras sustancias de uso común: digoxina, sulfamidas, trimetoprim, fenilbutazona, son absorbidas adecuadamente; y en niños ya mayores la absorción se considera similar a la del adulto, aunque en ciertos medicamentos como imipramina y valproato lo son más rápidamente.

2. El tracto intestinal del feto se considera estéril, pero después del nacimiento es rápidamente colonizado. Los microorganismos de la flora intestinal son distintos dependiendo de que el recién nacido tome lactancia natural o artificial, homogeneizándose sólo cuando el niño deja de tomar este tipo de alimentación. Aunque el papel de la flora está poco claro, merece la pena no olvidar el que probablemente desempeña en la hidrólisis de las sustancias conjugadas, excretadas por la bilis.

3. La función biliar es también inmadura, habiendo un déficit de circulación enterohepática para algunos fármacos.

4. La absorción cutánea está incrementada hasta valores peligrosos, debido al delgado estrato córneo y al alto grado de hidratación de la piel de los recién nacidos y niños. Está descrita la aparición de cuadros tóxicos con hexaclorofeno y talco boricado, cuando se aplicaba varias veces al día en piel o mucosas, particularmente en prematuros o en niños con escoriaciones.

Por tanto, se recomienda, con el fin de evitar las posibles variaciones, a veces impredecibles, no usar la vía oral en situaciones patológicas graves, con peligro de la vida del recién nacido y el niño, en las que se necesitan concentraciones plasmáticas adecuadamente y conocidas.

## DISTRIBUCIÓN

1. El recién nacido tiene mucho mayor contenido de agua que el adulto y menor cantidad de grasa: en el recién nacido a término, el 75 por 100 de peso corporal es agua y un 85 por 100 en el prematuro. Sin embargo, sólo el 1 por 100 del prematuro es grasa, mientras que en el recién nacido a término lo es el 15 por 100.

La proporción de agua extracelular es también alta en el momento del nacimiento (un 45 por 100 aproximadamente), alcanzándose los valores del adulto (17 por 100) a los 10 o 15 años. Sin embargo, la cantidad de líquido extracelular es pequeña en el recién nacido (33 por 100), aunque a la edad de 4 años llega a tener la misma proporción que en el adulto (40 por 100).

Los fármacos se distribuyen por la grasa y el líquido corporal, dependiendo de sus características bioquímicas. Es evidente que en los niños habrá diferencias con los volúmenes aparentes de distribución de una sustancia en relación con el adulto y, por tanto, variarán también las concentraciones plasmáticas. La mayor parte de los medicamentos tienen durante la infancia un volumen de distribución mayor que en la edad adulta; con algunas excepciones como son la etosuximida y la clindamicina en los que ocurre lo contrario. En el caso de la digoxina, el volumen de distribución es ligeramente mayor en los niños pequeños, pero es tres veces más elevado en niños de 10 a 16 años.

2. En el recién nacido hay una disminución de la unión a proteínas plasmáticas por parte de los fármacos, por varias razones:

- a) Por un lado, hay una disminución de la concentración de proteínas séricas, aunque los niveles de albúmina plasmática se normalizan en poco tiempo; por otra parte, existe una baja capacidad de unión que solamente se equipara al adulto a los 12 meses.
- b) La bilirrubina, ácidos grasos y esteroides libres desplazan de su lugar de unión a los medicamentos.
- c) El bajo pH de la sangre del recién nacido.

Ha sido demostrado para la imipramina, fenilbutazona, bencilpenicilina, ampicilina y digoxina en los primeros meses de vida, apareciendo en niveles plasmáticos más reducidos de lo esperado, pero habiendo una mayor proporción de fármaco libre (farmacológicamente activo), dato importante a la hora de valorar su eficacia terapéutica y los posibles efectos tóxicos.

Con otros fármacos (tolbutamida, aspirina, sulfamidas y los análogos de la vitamina K) ocurre justo lo contrario, es decir, que desplazan a la bili-

rrubina de sus lugares de unión, incrementándose, por tanto, la forma libre de ésta, pudiendo provocar la aparición de kernicterus o alteraciones neurológicas (sobre todo, el riesgo es mayor en niños prematuros o con acidosis).

3. La permeabilidad de las barreras celulares es mayor en el recién nacido que en el adulto. La barrera hematoencefálica no adquiere importancia hasta por lo menos el primer mes de vida.

#### METABOLISMO

La mayoría de los estudios sugiere que el metabolismo de los fármacos es más lento en el recién nacido, alcanzando las tasas del adulto entre los primeros meses y el año. Tienen una reducida actividad hepática de los sistemas enzimáticos implicados en las reacciones de oxidación, hidroxidación y glucuronidación, mientras que la sulfoconjugación y la demetilación son relativamente normales.

En muchas sustancias comúnmente usadas se ha apreciado una prolongación de su vida media en el recién nacido normal y prematuro: diazepam, fenobarbital, nortriptilina, tolbutamida, teofilina, cloranfenicol, fenitoína, salicilatos, cafeína, etc. Un ejemplo significativo es el de la cafeína, cuya vida media ( $t_{1/2}$ ) en el adulto es de 4 horas, mientras que en el niño es de 4 días. Con el diazepam ocurre algo parecido: en el adulto tiene una  $t_{1/2}$  de 24-48 horas, y cuando se administra a la madre o al recién nacido, si éste es prematuro, su  $t_{1/2}$  es de 40-100 horas. El caso del cloranfenicol es ampliamente conocido dadas las graves consecuencias que tienen el que no se metabolice adecuadamente (síndrome gris del recién nacido: colapso cardiovascular, cianosis, coma y muerte), por carecer el hígado de cantidad suficiente de glucoroniltransferasa. Lo que no es tan conocido es que la vida media del cloranfenicol se puede prolongar por interactuar con otras drogas como el paracetamol, llegando a tener vidas medias de 24 horas (siendo su  $t_{1/2}$  habitual de 2-3 horas).

Es posible acelerar el metabolismo hepático de los niños usando inductores enzimáticos del tipo del fenobarbital. Esta sustancia se emplea sobre todo para tratar la hiperbilirrubinemia del recién nacido, ya que incrementa la cantidad de glicuroniltransferasa y la unión de la bilirrubina a las proteínas hepáticas.

Los niños mayores, paradójicamente, metabolizan algunos fármacos dos veces más rápido que el adulto: antipirina, diazóxido, fenobarbital, clindamicina, etc. Se achaca a que estos niños tienen una relación peso corporal/peso hígado un 50 por 100 mayor que el adulto.

## EXCRECIÓN RENAL

1. La función renal en el recién nacido está disminuida, siendo aproximadamente la tasa de filtración glomerular (teniendo en cuenta el ajuste a la superficie corporal) un 30-40 por 100 de la del adulto, igualándose dicha tasa hacia el 4.º-6.º mes de vida. Así, por ejemplo, la gentamicina tiene una  $t_{1/2}$  de 18 horas en el recién nacido prematuro de menos de 2 días, de 6 horas en el prematuro de 5-22 días, 3 horas en niños de 1 -4 semanas, y de 2 horas en el adulto. Hechos similares ocurren con la bencilpenicilina, otros aminoglicósidos, cloranfenicol, sulfamidas, cefalosporinas y antiarrítmicos en las primeras semanas de vida.

2. La secreción y reabsorción tubular alcanza las tasas del adulto alrededor del 7.º mes de vida.

3. El pH urinario es más ácido en el recién nacido que en niños mayores. Esto potencia la excreción de bases débiles y retrasa la excreción de ácidos débiles.

Comentario aparte debe ser hecho en el caso de la digoxina: por razones poco aclaradas, la administración de este fármaco requiere dosis edad-dependientes. Los recién nacidos prematuros precisan una dosis de ataque de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; los a término, de 25-40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; los niños entre 2 semanas-2 años necesitan una dosis de ataque de 35-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , mientras que los comprendidos entre 2 y 10 años precisan una dosis de digitalización de 25-40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Sólo cambios en su aclaramiento y vida media en las distintas edades explican estas variaciones, puesto que el aumento en el volumen de distribución no justifica por sí mismo estas diferencias.

### *Características farmacodinámicas*

Hay evidencia de que la respuesta hística a la digoxina está reducida en los niños, lo que parece relacionarse con un incremento del receptor digitalítico, la ATPasa, de membrana sodio-potasio dependiente, aunque los regímenes posológicos para la digoxina en niños son complicados porque su farmacocinética está alterada.

Los recién nacidos tienen una mayor sensibilidad a los bloqueantes neuromusculares competitivos tipo d-tubocurarina y una menor sensibilidad a los depolarizantes tipo succinilcolina. En los adultos la anfetamina y sus análogos estructurales (metilfenidato) incrementan la actividad motora; sin embargo, se comportan como sedantes en niños, especialmente en el síndrome hiperkinético infantil en el que incrementan la atención y mejoran la conducta agresiva e impulsiva.

La terapéutica sistémica con glucocorticoides en niños es particularmente peligrosa, porque pueden producir una detención del crecimiento. Los vasoconstrictores tópicos derivados de la imidazolina (xilometazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina, etc.) en niños muy pequeños producen marcada depresión del sistema nervioso central; por eso se aconseja su empleo en menores de dos años; en niños comprendidos entre 2 y 6 años se utilizan a una concentración del 0,025 por 100 y en niños mayores de 6 años al 0,05 por 100, frente al un por mil que es la concentración empleada en adultos.

### *Excreción de fármacos por la leche materna*

La lactancia se puede considerar como una forma de administración oral de fármacos no deseada y tiene una gran importancia entre el nacimiento y el 6."-8." mes de vida. La ingesta diaria de leche puede llegar a 500-700 ml.

La mayoría de los fármacos pasan a la leche por difusión pasiva; para las sustancias ionizadas la difusión depende del pH del plasma (7,4) y el de la leche (6,9), por lo que en la leche pueden acumularse sustancias de carácter básico débil (nicotina, morfina, etc.). Algunos medicamentos están contraindicados durante la lactancia o se debe tener con ellos especiales precauciones (sales de litio, opioides, antitiroideos, antineoplásicos, anticoagulantes dicumarínicos, cloranfenicol, barbitúricos, tetraciclina, purgantes antracénicos, anticonceptivos hormonales, isótopos radiactivos, etc.).

Es conveniente tener en cuenta que algunos medicamentos pueden inhibir la lactancia; destacan el etanol en exceso, nicotina en exceso, andrógenos, bromocriptina, diuréticos, atropina, estrógenos, piridoxina, agonistas dopaminérgicos, etc.

### *Terapéutica infantil*

La implantación de toda terapéutica en el recién nacido y en el niño deberá hacerse con gran cautela, extremando al máximo los cuidados.

Los principales problemas con que se encuentran los pediatras y psiquiatras infantiles a la hora de dosificar fármacos son los siguientes:

1. Falta de familiaridad con las características farmacocinéticas del niño, debido a su gran variabilidad.
2. Imposibilidad de ajustar la dosis a lo largo del tiempo, puesto que el recién nacido crece continuamente.
3. Dificultad técnica de administrar pequeñas cantidades de fármaco.



A pesar de estos problemas, que se agudizan en el recién nacido normal o prematuro, hay muchas situaciones: enfermedades agudas (septicemia, deshidratación, etc.), crónicas (diabetes, epilepsia, mucoviscidosis, etc.), que no dejan otra opción más que iniciar un tratamiento medicamentoso.

#### DOSIFICACIÓN

El principal problema que plantean los niños quizá sea «la dosis». La correcta dosificación de un medicamento depende de 1) La concentración plasmática del agente activo en todo momento. 2) La gravedad y naturaleza de la afección comprobada. 3) La vía de administración. Para el cálculo de dicha dosis se han ideado diversas fórmulas, sin que exista ninguna enteramente satisfactoria:

- a) Basada en el *peso* del niño (fórmula de Clark para niños de más de dos años):

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Peso del niño en kg}}{70} \times \text{dosis adulto}$$

- b) Basada en la *superficie corporal* (es quizás la más precisa):

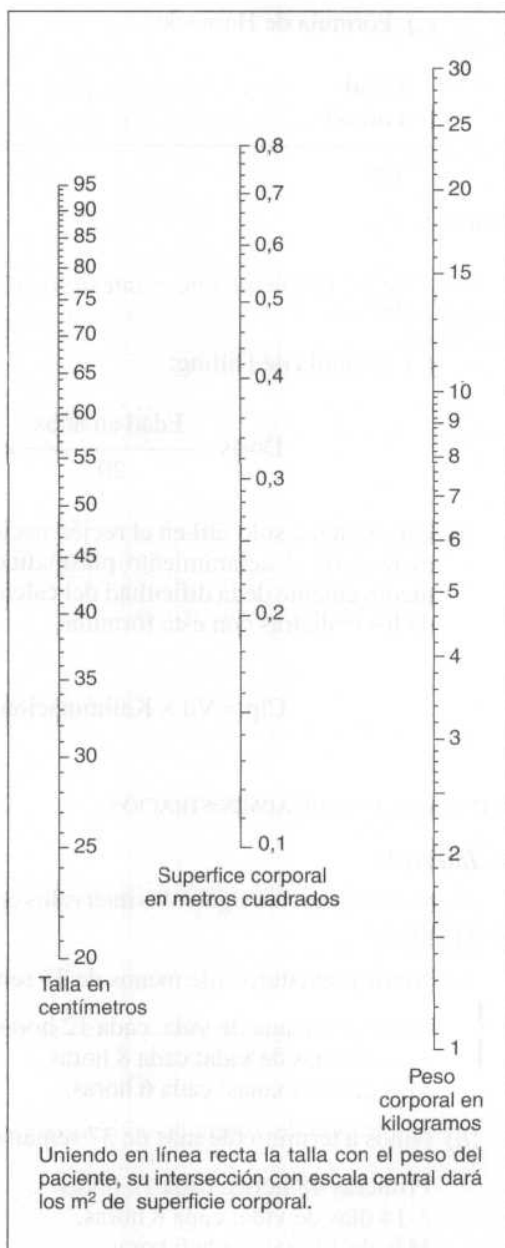
$$\text{Dosis} = \frac{\text{Superficie corporal del niño en m}^2}{1,75} \times \text{dosis adulto}$$

La superficie corporal se calcula en función del peso y la estatura, utilizando el nomograma de la Figura 1.1.

- c) Basada en la *edad* (debe evitarse su empleo en lo posible, dada la imprecisión del método).

- c.) Fórmula de Young para niños de más de 2 años:

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Edad en años}}{\text{Edad en años} + 12} \times \text{dosis adulto}$$



**Figura 1.1.** Nomograma para calcular la superficie corporal de niños.

c<sub>2</sub>) Fórmula de Harnack:

Edad (en años)	Dosis infantil (fracción dosis adulto)
1/2	1/5
1	1/4
3	1/3
7	1/2
12	1

c<sub>3</sub>) Fórmula de Dilling:

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Edad en años}}{20} \times \text{dosis de adulto}$$

d) Otro sistema sólo útil en el recién nacido de menos de dos semanas es recurrir al aclaramiento plasmático total de fármaco. Tiene el inconveniente de la dificultad del cálculo y de la escasa familiaridad de los pediatras con esta fórmula:

$$\text{Clp} = \text{Vd} \times \text{K}_{\text{eliminación}} = \text{Vd} \times \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

#### INTERVALO, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

##### 1. *Intervalo*

Se recomiendan los siguientes intervalos en general, aunque puede haber excepciones:

a) Niños prematuros (de menos de 37 semanas de madurez):

Primera semana de vida: cada 12 horas.

1-4 semanas de vida: cada 8 horas. Más

de 4 semanas: cada 6 horas.

b) Niños a término (de más de 37 semanas de madurez):

Primeras 48 horas: cada 12 horas.

3-14 días de vida: cada 8 horas.

Más de 14 días: cada 6 horas.

## 2. Vías de administración

La vía a elegir dependerá, sobre todo, de la edad, tipo y gravedad de la afección que hay que tratar y de las características del producto prescrito.

a) *Vía oral.* Excepto para el recién nacido y prematuro, constituye la vía de elección siempre que sea posible. Durante la primera infancia se usarán con preferencia preparaciones líquidas (gotas, jarabes, soluciones); a partir de los 5 años es generalmente factible el empleo de comprimidos, grageas y cápsulas, que proporcionan una mayor seguridad de dosificación.

Dicha vía requiere tacto, habilidad y paciencia. A veces es necesario enmascarar un medicamento mezclándolo con miel, yogurt, etc. En el plano psicológico es preciso actuar con firmeza, pues las explicaciones o tentativas de persuasión crean a menudo una actitud de rechazo en el niño. En caso de que el niño se resista, vigilar la posible aspiración del medicamento.

b) *Vía parenteral.* Las enfermedades graves suelen exigir una terapia parenteral, intramuscular o endovenosa; también las que cursan con vómitos o malabsorción intestinal, así como los niños «malos tomadores» de presentaciones orales. En el recién nacido y prematuro es el método preferente, siendo electiva la vía intravenosa. Las inyecciones subcutáneas e intradérmicas tienen indicaciones concretas y menos numerosas (aplicación subcutánea de adrenalina, atropina, vacunas).

Los inyectables intramusculares ofrecen al máximo las desventajas propias de la medicación parenteral (trauma psíquico: mayores posibilidades de sensibilizaciones y reacciones locales) y, particularmente, el riesgo de parálisis del nervio ciático por inyección intraglútea y más rara vez de fibrosis glútea; por ello, en el lactante, sobre todo si es hipercinético o posee una masa muscular pobre, se preferirá su aplicación en las superficies laterales de muslos y extremidades superiores.

c) *Vía rectal.* El uso de supositorios presenta importantes inconvenientes que lo hacen generalmente desaconsejable: falta de aceptación, proctitis, fisuras anales, dificultad de alcanzar dosis adecuadas e irregularidad de absorción medicamentosa. Algunos de estos inconvenientes pueden paliarse mediante el empleo de microenemas. En general se debe proscribir el uso de supositorios, salvo en ciertas aplicaciones locales.

d) *Vía local.* La administración directa de fármacos dentro de cavidades cerradas (intrarraquídea, ventricular, pleural, articular) tiene indicaciones muy específicas, relativamente escasas y no exentas de riesgo. Se hallan casi exclusivamente representadas por la antibioticoterapia y corticoterapia en zonas difícilmente accesibles a un tratamiento general, por ejemplo, en

meningitis supuradas por gérmenes resistentes. Mención aparte requiere la inyección intracardiaca de adrenalina,  $Ca^{++}$  o estrofantina en situaciones de emergencia.

e) *Vía tópica.* Alcanza un gran porcentaje de aplicaciones durante la infancia: percutánea, nasal, ótica, conjuntival y mucosa en general. Sus efectos son generalmente locales. Pero ocasionalmente pueden ser más amplios, sea a través de reacciones indeseables (fenómenos tóxicos por absorción percutánea de mercuriales, cinabrio, ácido bórico; sensibilizaciones) o de utilidad terapéutica (vasopresina endonasal para tratamiento de la diabetes insípida).

Durante la primera infancia se proibirán las gotas nasales con mentol o soluciones oleosas (peligro de aspiración), así como los sprays (posibles taponamientos de las vías respiratorias).

f) *Vía respiratoria.* La oxigenoterapia, correctamente manejada, posee una conocida importancia. La inhalación de antimicrobianos, mucolíticos, cortisónicos, cromoglicato o teofilinas, presenta, en cambio, indicaciones limitadas. Las nebulizaciones repetidas con broncodilatadores han sido responsabilizadas de elevación de mortalidad en niños asmáticos.

## CUMPLIMIENTO O DOCILIDAD TERAPÉUTICA

Este término (traducción de la palabra inglesa «compliance») se refiere al cumplimiento de las prescripciones médicas por parte de los pacientes. La falta de cumplimiento de la prescripción se debe a la incapacidad de tomar el medicamento correcto a la dosis adecuada y en el momento preciso. Según Dueñas (1993) se calcula que el incumplimiento en la población pediátrica es de alrededor del 50 por 100, variando hasta un 20 por 100 -80 por 100 según las series—. Se debe sospechar que el tratamiento no se cumple cuando la respuesta es insatisfactoria o bien los lógicos efectos secundarios no aparecen. Generalmente ocurre en niños controlados de forma ambulatoria.

Es importante en ocasiones determinar el cumplimiento o no de un régimen terapéutico cuando hay dudas; esto se puede hacer mediante:

- a) Análisis de los niveles de fármaco en los líquidos orgánicos. Se aconseja determinar los niveles plasmáticos en casos sospechosos de niños que toman anticonvulsivantes, salicilatos, digoxina, fenotiacinas y teofilina.

Se puede estudiar también su concentración en orina, en los sometidos a medicamentos del tipo de la penicilina, fenotiazinas, isoniazida, salicilatos y otros antiinflamatorios (ácido mefenámico, etc.).

Incluso es aconsejable hacer determinaciones salivares de anti-convulsivos y litio.

En todos los casos recomendamos realizar estudio tanto cualitativos como cuantitativos, sin previo aviso a la madre o al niño (dependiendo de la edad).

- b) Entrevista. A veces, dependiendo de la medicación, es útil preguntar: ¿Dígame lo que siente al tomar la medicina?, observando la certeza de la respuesta.
- c) Contaje de las píldoras. Consiste en hacer traer a la consulta el envase de la medicación prescrita (o bien el médico puede objetivarlo en la casa del paciente si es una visita domiciliaria), aplicándose la siguiente fórmula que mide el cumplimiento:

$$C = \frac{\text{Número de píldoras tomadas}}{\text{Número de píldoras prescritas}} \times 100$$

El incumplimiento se relaciona en la mayoría de los estudios a múltiples factores: las características del régimen terapéutico, del paciente, de la familia, de la enfermedad, de la relación médico-paciente, etc., aconsejándose para evitarlo: simplificar los regímenes terapéuticos, educación del paciente, emplear envases calendario (todavía no disponibles en España), incrementar la supervisión del tratamiento, etc. En la Tabla 1.4 se enumeran los métodos de valoración del cumplimiento.

## PLACEBO

En latín *placebo* significa «yo complaceré» y se define como «cualquier procedimiento terapéutico (o el componente de cualquier procedimiento terapéutico) que objetivamente no tiene actividad específica para el proceso patológico en tratamiento». El placebo debe distinguirse del efecto placebo, que puede o no producirse en una situación dada. El efecto placebo se define como «el efecto psicológico, fisiológico o psicofisiológico de cualquier medicación o procedimiento aplicado con fines terapéuticos, que es independiente o tiene un relación mínima con los efectos farmacológicos de la medicación o con los efectos específicos del procedimiento, y que actúa a través de un mecanismo psicológico».

Se distinguen tres tipos de placebos:

- Sustancias inertes sin pretensiones, tales como el almidón y la lactosa; a estas sustancias se las denomina placebos puros.

**Tabla 1.4.** Métodos de valoración del cumplimiento**Métodos directos**

Monitorización de los niveles plasmáticos.  
 Medición de la excreción urinaria de los fármacos o de sus metabolitos.  
 Empleo de marcadores\*.  
 Cuantificación de las concentraciones salivares.  
 Detección en cabellos y uñas.  
 Identificación de los fármacos o sus metabolitos en el aire espirado.  
 Detección en heces, sudor, semen y lágrimas.

**Métodos indirectos**

Informe verbal o escrito del paciente, familiares, enfermeras y médicos.  
 Recuento de comprimidos o cápsulas.  
 Resultados del tratamiento.  
 Aparición de efectos indeseables.

\* Los marcadores son sustancias que se añaden al fármaco fundamental (quinina, colorantes, etc.) y se identifican muy fácilmente en orina al eliminarse conjuntamente con el fármaco o sus metabolitos.

- Pseudomedicamentos: extractos de plantas, minerales, vitaminas innecesarias y en general la mayor parte de los medicamentos que se despachan sin receta.

Se denominan placebos impuros:

- El efecto placebo que obligatoriamente acompaña a la acción farmacodinámica de agentes terapéuticos específicos.

Habitualmente el placebo se administra a sujetos enfermos, pero a veces se trata de sujetos voluntarios normales. En cualquier caso se denomina sujetos placebo-reactores aquellos que responden con una modificación de su estado cuando se les administra un placebo y no reactivos a aquellos otros que no experimentan modificación alguna.

La dirección del cambio observado permite a su vez establecer dos grupos dentro de los sujetos placebo-reactores:

- Sujetos placebo-reactores positivos: que son aquellos que responden en la forma esperada con arreglo a la situación planteada, experimentan una mejoría y acusan un efecto agradable, euforizante, estimulantes.
- Sujetos placebo-reactores negativos: que responden en sentido opuesto al esperado. Si se trata de enfermos su estado empeora y los efectos observados podrían interpretarse como efectos indeseables o

secundarios; así se han descrito: boca seca, náuseas, sensación de pesadez, dificultad de concentración, obnubilación, rubor, relajación, cansancio, sueño, dolores epigástricos, mareos, palpitaciones, dermatitis medicamentosa, etc.

Los placebos actúan a través del sistema nervioso central; en aquellos sujetos cuyo dolor se alivia con un placebo se ha observado que la naloxona, que es un antagonista del receptor opioide, disminuye el efecto del placebo sobre el dolor; por ello es probable que el placebo, al igual que la acupuntura, libere encefalinas y endorfinas agonistas naturales en el receptor opioide.

Se usan mucho los placebos en ensayos clínicos y, en mayor medida de lo que generalmente se reconoce, en la práctica común terapéutica. En los ensayos clínicos son necesarios los placebos para que el investigador pueda distinguir una respuesta debida a una propiedad específica de la droga, de la sensación general de bienestar que surge de la estrecha atención y el apoyo que se brinda al paciente. Con este fin se trata de que el placebo y la droga activa tengan el mismo aspecto, consistencia y sabor, de manera que el paciente o el médico no puedan distinguir fácilmente entre ellos. La decisión de usar un placebo o una droga activa conocida con fines comparativos en un ensayo clínico plantea a veces difíciles problemas éticos. Si el paciente tiene una enfermedad grave para la cual existe un tratamiento de eficacia comprobada, sería poco ético usar un placebo en el ensayo. Por otro lado, si existen dudas reales en cuanto a la eficacia o no del tratamiento, o si se trata de una enfermedad leve, el placebo es generalmente la droga de comparación apropiada.

La otra situación en que se usan placebos, a sabiendas o no, es como principal tratamiento del paciente. En otro tiempo muchos de los «curalotodo» de gusto desagradable prescritos por los médicos es probable que no tuvieran otro efecto que el de placebos. Algunos médicos y la mayoría de los estudiantes de medicina consideran un poco en broma el uso de un placebo, que merecería un tratamiento más serio. Se ha demostrado que los placebos producen un efecto positivo en muchas enfermedades, sobre todo para aliviar el dolor. Los ensayos clínicos demostraron que los placebos pueden aliviar los dolores del parto, la cirugía o la angina de pecho. Por lo común, el placebo no es tan eficaz como una droga activa conocida, como la morfina, pero una proporción considerable de los que se alivian con la droga activa también experimentan alivio con un placebo.

La fluctuación espontánea de la gravedad de un proceso patológico también sirve de explicación de la eficacia de los placebos. Es más probable que el paciente consulte al médico cuando empeoran los síntomas de su



enfermedad. Muchas enfermedades, aun las graves y progresivas como la esclerosis múltiple, tienen un curso de remisión y exacerbación variable. El curso natural de un paciente en el momento máximo de una exacerbación puede ser la mejoría, y el médico y la droga utilizada se llevan el mérito. Los estadígrafos denominan este fenómeno «regresión a la media». Resulta de especial importancia en relación con la evaluación de drogas utilizadas para tratar la presión sanguínea elevada. Es muy probable que el paciente llegue al tratamiento cuando se encuentra en el extremo superior de la curva de distribución personal de la presión sanguínea, y la tensión de una consulta médica en el hospital hace que aumente más aún. Es probable que en consultas ulteriores la presión sanguínea sea inferior, porque el paciente se ha adaptado a dicha tensión y es probable que haya habido una regresión hacia la media personal de la presión sanguínea. En algunos estudios de drogas hipotensoras leves, el descenso de la presión con el placebo fue de más de la mitad del descenso observado con un diurético o un agente bloqueante betaadrenérgico.

La combinación del carácter autolimitante de muchas enfermedades de menor importancia y el efecto placebo de los medicamentos permite al médico gran parte del crédito en el tratamiento de los dolores y malestares, y en infecciones menores, aun cuando las medidas específicas tomadas no hubieran contribuido a ese resultado, y en algunas circunstancias podrían haber sido perjudiciales.

En muchos países no es posible explicar la frecuencia del uso de antibióticos, analgésicos suaves y tranquilizantes, como no sea suponiendo que se los utiliza como placebos. La fe del público en los curanderos de diferentes tipos, y en técnicas tales como la acupuntura, debe tener una base parecida. Teniendo en cuenta la eficacia de los placebos en algunas situaciones, ¿deberían los médicos usarlos deliberadamente para producir una sensación de bienestar cuando no está indicada una droga activa o no existe?

En muchos países los organismos gubernamentales que controlan las drogas están empeñados en el esfuerzo de asegurarse de que las virtudes terapéuticas atribuidas a un medicamento estén justificadas por resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados. Dado que, en casi cualquier circunstancia, no es probable que un placebo sea ni más ni menos efectivo que otro, estas sustancias no pueden declarar acción terapéutica alguna. No ocurre así necesariamente cuando se comparan placebos que tienen diferente color, consistencia física o sabor. Cuando se administran placebos acompañados con la sugestión de que sirven para modificar el estado de ánimo, entonces es más probable que las tabletas de color azul produzcan sensación de depresión y las rojas levanten el ánimo.

Sin embargo, aún en países desarrollados, continúan en el mercado algunos placebos. En su gran mayoría la población que mantiene un estado de nutrición adecuado considera a las vitaminas con este criterio. Si un paciente está determinado a recibir alguna forma de tratamiento y el médico sabe que no lo necesita o que no existe un tratamiento útil, el uso de un preparado vitamínico puede ser el camino de escape. Lamentablemente, esto supone una manera de engaño del paciente y, a veces, del médico. Es mejor explicar que no obtendrá beneficios con medicamentos, aunque el resultado sea que el paciente recurra a otro médico que le recetará un placebo, pero con más fe.

Aun cuando a veces está justificado el uso de placebos inertes, o por lo menos inofensivos, no ocurre lo mismo cuando se trata de usar como placebos drogas potentes. Cuando es prácticamente nula la esperanza de que una droga proporcione algún beneficio, la consideración que debe predominar es el daño que pueden causar todas las drogas activas. Esto se aplica sobre todo a los hipnóticos, analgésicos, antibióticos y tranquilizantes. Todos ellos se recetan comúnmente en situaciones en las que es casi inexistente la posibilidad de que sirvan de algo, y en una pequeña proporción de pacientes suelen provocar perjuicios. No se deben usar como placebos drogas activas potentes, con efectos colaterales tóxicos o sintomáticos, aun cuando sean éstos de escasa frecuencia.

## **REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

### **Introducción histórica**

El problema de los efectos secundarios de los medicamentos no es nuevo. Ya en el año 42 a. de C. Publio Siro afirmaba que «hay algunos remedios peores que la enfermedad». En 1887, la British Medical Association nombró una comisión encargada de estudiar las muertes súbitas inesperadas como consecuencia de la anestesia con cloroformo, y este tema dio origen a duras controversias en las revistas médicas inglesas entre 1880 y 1889. Al final de la Primera Guerra Mundial, y también en Gran Bretaña, se nombró otra comisión para estudiar los efectos del Salvarsán y derivados sobre el hígado, ya que se habían descubierto muchos casos de necrosis agudas de hígado en enfermos tratados con estos compuestos. Posteriormente, en 1960, la opinión médica mundial se conmovió a causa de los efectos teratogénos de la talidomida, y el problema de las reacciones adversas de los medicamentos cobró un interés inusitado.

En los últimos años, el tema de las reacciones adversas de los medicamentos ha adquirido unas dimensiones considerables, debido a varias razones.

Cada vez van apareciendo medicamentos con una actividad farmacológica mayor y de más difícil manejo. Además, algunos de ellos poseen un índice terapéutico muy bajo, esto es, la dosis tóxica está muy cerca de la dosis eficaz.

El aumento del nivel de vida, la socialización de la medicina, las características de la vida moderna, con sus tensiones y frustraciones, y la creencia en los medicamentos «milagrosos», han hecho que haya aumentado de forma considerable el consumo de medicamentos. En Suecia, en 1958, el número de prescripciones fue de unos 24 millones, con un coste total de unos 353 millones de coronas suecas, mientras que, en 1968, el número de prescripciones fue de unos 38 millones, por valor de unos 1.101 millones de coronas. En Inglaterra y País de Gales, la tendencia es parecida; en 1958 se hicieron unos 203.000 millones de prescripciones, con un coste total de unos 65.500 millones de libras esterlinas, mientras que, en 1968, el número de prescripciones fue de unos 267.000 millones, por un valor de unos 152.000 millones de libras esterlinas (OMS, 1971). En España, en 1973, el coste neto de la prestación sanitaria de la Seguridad Social por el concepto de farmacia fue de 40.917 millones de pesetas, siendo la población protegida de unos 27 millones de personas, mientras que dos años más tarde, en 1975, el gasto en farmacia ascendió a 61.227 millones de pesetas, siendo entonces la población protegida de unos 30,5 millones de prestaciones, por lo que en dos años aumentó el gasto de medicamentos en un 50 por 100, mientras que la población protegida por la Seguridad Social aumentó sólo en un 13 por 100.

Otra causa importante que explica el aumento de reacciones adversas de los medicamentos es la automedicación. Cada vez es mayor el número de personas que se medican a sí mismas, en especial entre los enfermos crónicos, que llegan a convertirse en «especialistas de su enfermedad». El abuso de la automedicación se da con más frecuencia entre los asmáticos y enfermos con bronconeumopatías crónicas que se automedican a base de corticosteroides, aminas simpaticomiméticas, xantinas y medicamentos yodados; entre los ulcerosos y dispépticos, que ingieren grandes cantidades de antiácidos; entre los obesos, a base de anorexígenos y diuréticos; entre las personas con estreñimiento crónico, a base de laxantes, y, en general, por el empleo de analgésicos y tranquilizantes que llega a rayar con las toxicomanías.

Tampoco hay que infravalorar los tratamientos prescritos por personas no autorizadas, como la producción de hipervitaminosis A o D en niños

tratados por sus padres con dosis «masivas» de estas vitaminas, e incluso la inyección de medicamentos por personas no profesionales que pueden provocar accidentes por errores en la técnica de administración.

## Conceptos fundamentales

En un sentido más amplio, una reacción adversa de un medicamento es cualquier efecto indeseable producido por ese medicamento. Sin embargo, dentro de este concepto se incluirían los efectos de las intoxicaciones intencionadas y las toxicomanías (Karch y Lasagna, 1975), que normalmente no se consideran efectos secundarios de los medicamentos. La Organización Mundial de la Salud ha sugerido como definición de *reacción adversa de un medicamento* a «cualquier respuesta perjudicial que no fuera buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico». En consecuencia, no se consideran como reacciones adversas medicamentosas las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento. Sin embargo, no se excluyen las reacciones debidas a una dosificación excesiva para un enfermo determinado cuando las dosis no se alejan mucho de los límites aconsejados.

A la hora de valorar los efectos indeseables de los medicamentos, es conveniente definir algunos términos (Borda *et al*, 1968):

*Sobredosificación.* Se trata de un efecto farmacológico característico, pero excesivo, producido por la administración de un medicamento a dosis superiores a las que normalmente se recomiendan. Puede ser absoluta o relativa: en la absoluta hay exceso de dosis; en la relativa la dosis es correcta, pero se administra a sujetos hipersensibles (hipotiroideos, recién nacidos, etc.).

*Efecto colateral,* o sea, aquel efecto producido con dosis habituales de medicamento, pero que no se desea en un determinado momento, por ejemplo la somnolencia que se presenta con los antihistamínicos H-1 utilizados como antialérgicos, los trastornos de visión provocados por los anticolinérgicos en el tratamiento del úlcus gastroduodenal, los cuadros de despersonalización en ancianos que reciben antituberculosos tricíclicos clásicos o la ginecomastia inducida en adolescentes por los neurolepticos.

*Idiosincrasia.* Se trata de una respuesta atípica de un enfermo a un medicamento, que habitualmente no se produce al administrarlo a la mayoría de las personas y que reconoce unas bases genéticas. Por ejemplo, las crisis hemolíticas que provocan las sulfamidas en personas deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Puede ser farmacocinética o farmacodinámica.

*Hipersensibilidad.* Se trata de una reacción que no se explica por las acciones farmacológicas de ese medicamento, que se debe a una reactividad alterada de ese enfermo, y que se considera que es de tipo inmunológico. Una de las características diferenciales de las reacciones por idiosincrasia de las debidas a hipersensibilidad es que éstas requieren que hayan existido una exposición previa al medicamento.

*Efecto secundario inevitable.* Cuando el efecto farmacológico esencial, a las dosis habituales, es de mayor intensidad que el que normalmente se obtiene. Por ejemplo, la diarrea producida por la administración de un laxante.

*Intolerancia.* Se trata de un efecto farmacológico característico de cierto medicamento que se obtiene con una dosis muy pequeña, de tal forma que una dosis, por lo general correcta, produce una reacción extraordinariamente intensa. Por ejemplo, la hipoglucemia provocada por una dosis pequeña de un antidiabético.

*Efecto secundario.* Se trata de un efecto farmacológico que es consecuencia indirecta de la acción principal del medicamento, y que no es debido a sobredosificación, idiosincrasia, hipersensibilidad, efecto secundario inevitable ni intolerancia. Por ejemplo, la hipopotasemia provocada por los diuréticos.

*Interacción medicamentosa.* Se trata de una respuesta farmacológica no habitual, que no puede explicarse por la acción de un solo fármaco, y que se debe al efecto simultáneo de dos o más medicamentos. Por ejemplo, la arritmia debida a la administración simultánea de un digitalico y un diurético.

En términos generales se puede afirmar que las reacciones adversas de los medicamentos son de dos tipos: de tipo *cuantitativo* y de tipo *cuantitativo*. Las primeras sólo se diferencian de las respuestas normales en cuanto a la intensidad, pero farmacológicamente son iguales, dependiendo de la dosis (sobredosificación) o de una susceptibilidad especial de la persona (intolerancia), y pueden predecirse y evitarse ajustando las dosis a las necesidades de un enfermo concreto. Las reacciones adversas de tipo *cuantitativo* son farmacológicamente distintas de las respuestas normales y dependen de una reactividad especial del enfermo (idiosincrasia, hipersensibilidad) y en general no puede predecirse ni evitarse, a no ser que se conozca alguna característica de dicho enfermo (por ejemplo, que se trate de una persona de raza negra portadora de hematies deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a la que se va a tratar con primaquina), o existan antecedentes de hipersensibilidad a ese grupo medicamentoso.

Otra clasificación más actualizada distingue los siguientes tipos de reacciones adversas (Tabla 1.5).

## Detección de reacciones adversas a medicamentos

La valoración del riesgo de padecer una reacción adversa a un medicamento es una tarea difícil. Por una parte hay que tener en cuenta la incidencia basal de la reacción; por otra parte, el número de reacciones que realmente pueden atribuirse al medicamento hay que ponerlo en relación con el consumo también real de ese medicamento.

En la detección de las reacciones adversas a medicamentos se utilizan los siguiente métodos:

- Revisión de la literatura médica local.
- Estadísticas vitales.
- Ensayos clínicos.
- Estudio de casos y controles.
- Monitorización intensiva hospitalaria.
- Notificación voluntaria.

**Tabla 1.5.** Tipos de reacciones adversas a medicamentos

### A («Augmented»):

- Más frecuentes.
- No suelen ser graves.
- Relación con la dosis.
- Respuesta normal «esperable» o previsible.
- Ejemplo:
  - Hipotensión postural por antidepresivos tricíclicos.
  - Somnolencia y confusión por benzodiazepinas.

### B («Bizarre»):

- Menos frecuente.
- Más graves.
- Sin relación con la dosis.
- No esperables.
- Ejemplos:
  - Aplasia medular (mecanismo inmunológico).
  - Hemólisis por déficit en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

### C

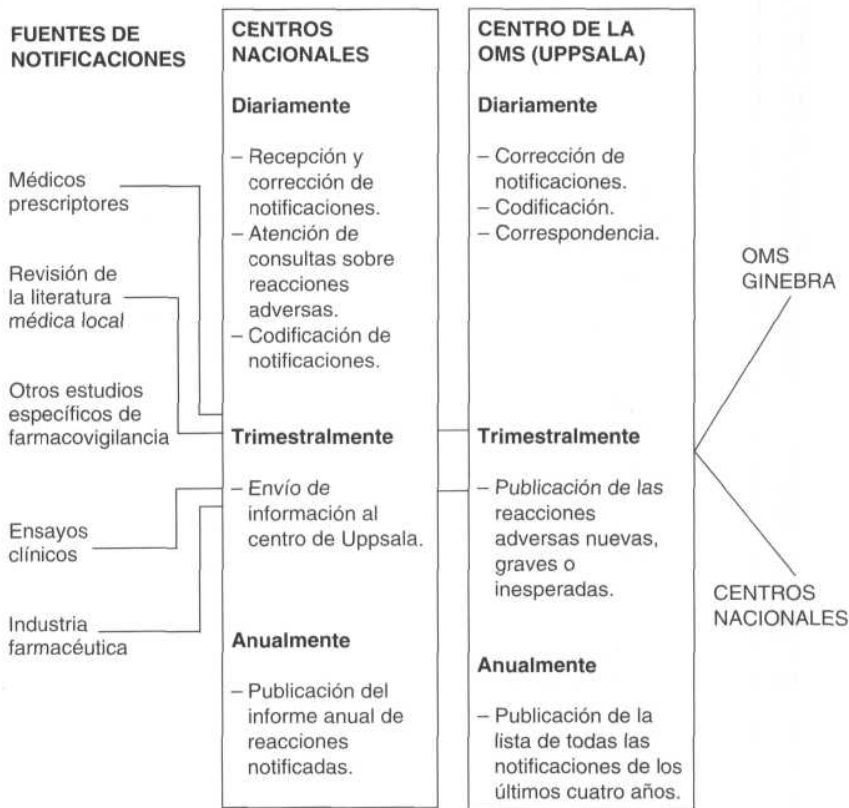
- Tratamientos prolongados.
- Nefropatía analgésica.

### D

- Retardados.
- Carcinogénesis, teratogénesis.

Existe una red internacional de farmacovigilancia auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la que participan en la actualidad más de treinta países, entre ellos España. El flujo de información en esta red se muestra en la Figura 1.2.

Todas las Comunidades Autónomas participan en el sistema español de farmacovigilancia mediante un programa de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. Este programa se basa en la motivación del médico prescriptor por este problema sanitario y se respeta la confidencialidad del médico prescriptor y la del paciente. Para establecer la fuerza causal con que una sospecha de reacción adversa puede ser atribuida a un



**Figura 1.2.** Diagrama de funcionamiento del sistema internacional de farmacovigilancia coordinado por la OMS.

**Tabla 1.6.** Criterios para valorar relaciones causales en las posibles reacciones adversas notificadas

Valoración de la relación causal	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
La reacción mejoró al retirar la medicación	Sí	Sí	Sí o No	Sí o No
La reacción reapareció al repetir la medicación	Sí	?	?	?
Existe una relación casual alternativa para esta reacción	No	No	Sí	No

fármaco determinado se utilizan diferentes algoritmos. El adoptado por el sistema español de farmacovigilancia es el algoritmo de Karch-Lasagna (Tabla 1.6).

### Mecanismos generales de producción de las reacciones adversas

En la etiopatogenia de las reacciones adversas debemos distinguir: las *reacciones adversas relacionadas con la dosis*, que por lo general son predecibles y evitables, que pueden deberse a modificaciones farmacocinéticas o a enfermedad hepática, renal o cardiaca, que influyen en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y/o modificaciones farmacodinámicas (modificaciones del número y/o sensibilidad de los receptores, alteraciones hidroelectrolíticas, modificaciones de respuestas reflejas compensadoras, etc. Las *reacciones adversas no relacionadas con la dosis* pueden deberse a mecanismos inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad) o a mecanismos idiosincrásicos farmacogenéticos.

### Reacciones de hipersensibilidad o alergia

Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

- a) *Alergia a medicamentos tipo I (inmediato)*. Esta forma de alergia comprende reacciones mediadas por IgE a picaduras de animales y medicamentos. Las reacciones son de tres clases: urticaria, anafilaxia y angiodema. Las moléculas medicamentosas pequeñas pueden



actuar como haptenos cuando se unen a proteínas transportadoras, iniciando la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos IgE. Éstos se unen a células cebadas tisulares y a basófilos sanguíneos, que resultan de este modo sensibilizados. En una exposición posterior el medicamento antigénico se une a anticuerpos, desencadenando la liberación de mediadores a respuestas vasculares y la lesión tisular, como histamina, cininas, prostaglandinas y leucotrienos. Los fármacos que comúnmente causan reacciones alérgicas tipo I son las penicilinas y las sulfonamidas.

- b) *Alergia a medicamentos tipo II.* En ella intervienen anticuerpos de clase IgG o IgM, que se unen a los eritrocitos circulantes. En la reexposición al antígeno hay lisis celular dependiente de complemento. Las reacciones alérgicas tipo II incluyen síndromes autoinmunitarios, como agranulocitosis (por varios medicamentos) y lupus eritematoso sistémico (por exposición a hidralazina o procainamida).
- c) *Alergia a medicamentos tipo III.* Este tipo complejo de reacción comprende anticuerpos IgM o IgG fijadores del complemento y tal vez anticuerpos IgE. Son ejemplos la enfermedad del suero inducida por fármacos y la vasculitis; además, el síndrome de Stevens-Johnson puede producirse por mecanismos tipo III.
- d) *Alergia a medicamentos tipo IV.* Ésta es una reacción mediada por células y puede producirse por aplicación tópica de medicamentos, como la dermatitis por contacto.

### ***Reacciones adversas mediadas por mecanismos farmacogenéticos***

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos. Esta respuesta anormal no relacionada con la dosis puede afectar a la farmacocinética y a la farmacodinamia de los medicamentos. Las Tablas 1.7 y 1.8 presentan ejemplos característicos de idiosincrasia farmacocinética y farmacodinámica debidos a polimorfismo genético.

### ***Reacciones adversas mediadas por la formación de radicales libres***

Gran número de sustancias ejercen sus efectos adversos por formación de radicales libres.

Los *radicales libres*, en general, son compuestos que poseen un electrón libre que les dota de una gran capacidad reactiva. Esto supone que ataquen y degraden todos los componentes del organismo, desde los más simples, carbohidratos, lípidos y aminoácidos, proteínas sencillas, hasta los más

Tabla 1.7. Variaciones en el metabolismo de fármacos debidas a polimorfismo genético

Variación farmacogenética	Mecanismo	Herencia	Frecuencia	Fármacos implicados	Efecto
Acatalasia	Carencia de catalasa.	Autosómica recesiva.	Mayor del 1 % en Japón.	Peróxido de hidrógeno.	Sepsis recurrente bucofaríngea.
Acetilador rápido	Incremento de la acetilasa hepática.	Autosómica dominante.	Variable según los países.	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, fenelzina, procainamida, etc.	Aumento de toxicidad, menor respuesta, mayor dosis.
Sensibilidad al suxametonio	Pseudocolinesterasa plasmáticas anormal.	Autosómica recesiva.	1:2.500	Suxametonio.	Relajación muscular esquelética prolongada.
Incapacidad para metabolizar fenitofina	Déficit de fenitofina-5-fenilhidroxilasa.	Autosómica o ligada al cromosoma X.	Rara.	Fenitofina.	Toxicidad de fenitofina a dosis usuales.
Sensibilidad a los dicumarínicos	Déficit de enzimas microsomales.	Desconocida.	Rara.	Bishidroxicumarina.	Presentación de cuadros hemorrágicos.
Metahemoglobinemia inducida por fenacetina	Déficit de N-dealquilación hepática.	Autosómica recesiva.	Rara.	Fenacetina.	Metahemoglobinemia.
Déficit de hidroxilación alicíclica	Desconocido.	Desconocida.	—	Debrisoquina, guanoxán, fenacetina, encainida, perhexilina, algunos beta-bloqueantes.	Variación individual en las dosis necesarias para obtener la respuesta terapéutica.

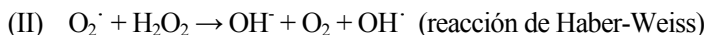
**Tabla 1.8.** Variantes en la respuesta a fármacos debidas a polimorfismo genético

Variación farmacogenética	Mecanismo	Herencia	Frecuencia	Fármacos implicados
Elevarción de presión intraocular inducida por esteroides.	Desconocido.	Autosómica recesiva (los heterocigóticos muestran alguna respuesta).	5 % de la población blanca.	Glucocorticoides.
Resistencia a la warfarina.	Reducida afinidad de la epóxido-reductasa de la vitamina K por la warfarina.	Autosómica dominante.	Rara.	Warfarina.
Hipertermia maligna con rigidez muscular.	Desconocido.	Autosómica dominante.	1:20.000 de la población.	Algunos anestésicos halogenados, como el halotano y la succinilcolina.
Alteraciones del gusto por feniltiourea y feniltiocarbamida.	Desconocido.	Autosómica recesiva.	1:3 blancos.	Fármacos que contiene el grupo N - C = S, como los derivados de la tiourea y del tiouracilo.

La anemia hemolítica inducida por 8-aminoquinolinas, sulfonamidas, etc., y las crisis de porfiria aguda inducida por barbitúricos, hidrato de cloral, etanol, griseofulvina, fenitoina, etc., se consideran como ejemplos característicos de variaciones en el metabolismo de los fármacos debidas a polimorfismo genético.

complejos, como el ADN de los núcleos y las macromoléculas del tejido conjuntivo.

Los radicales libres de  $O_2$ , que son a los que nos vamos a referir, son el superóxido ( $O_2^-$ ) y, sobre todo, el hidróxilo ( $OH^\cdot$ ) que es más activo.



La reacción de Harber-Weiss discurre espontáneamente, pero con más velocidad en presencia de Fe, que actúa como un potente agente catalítico.

De la consideración de que al consumir  $O_2$  surgen  $O_2^-$  y  $H_2O_2$  (peróxido de hidrógeno) y del examen de estas reacciones se desprenden dos nociones de gran interés:

1. Los radicales libres *son un producto colateral de la utilización del  $O_2$* , el  $O_2^-$  inmediatamente y el  $OH^\cdot$  como derivado que es del  $O_2^-$  y del  $H_2O_2$ .
2. El Fe, y en menor medida otros metales pesados, *desempeña un papel importante en la génesis del  $OH^\cdot$* , por cuanto interviene directamente en la reacción de Fenton e indirectamente, como agente catalítico, en la de Harber-Weiss.

El hierro activo, a este respecto, es el *libre* o, en todo caso, el que está unido a quelantes de pequeño tamaño, pero no el que se ha fijado a las proteínas transportadoras o de depósito, es decir, a la transferrina, lactoferrina, ferritina y hemosiderina. Por tanto, el Fe peligroso en cuanto a generar radicales libres del  $O_2$ , es el del llamado «pool móvil» intracelular, ligado a quelantes de pequeño tamaño -citrato, ADP, ATP-, y el que es liberado en condiciones patológicas, por ejemplo, de la transferrina en focos inflamatorios e hipóxicos en los que el pH es inferior a 6, y de la ferritina por la acción del  $H_2O_2$  y del radical  $O_2^-$ . También puede actuar el hierro de la Hb, pero no dentro de los hematíes, que disponen de un notable potencial antioxidante -y de agentes antirradicales-, sino tras de su lisis; el  $H_2O_2$  también es capaz de liberar Fe de la Hb.

Naturalmente que el organismo dispone de mecanismos defensivos contra los radicales libres del  $O_2$ . Los más importantes son los siguientes:

- En el interior de las células las enzimas superóxido-dismutasa, peroxidasa y catalasa, que inactivan el radical  $O_2^-$  y al  $H_2O_2$ .
- Fuera de las células protegen las proteínas cuya función específica es fijar Fe, es decir, la transferrina y la lactoferrina y otras, como la albúmina que, aunque no se su misión principal, también pueden fijarlo.

Asimismo son protectoras las haptoglobinas, por captar la Hb que, eventualmente, acceden al espacio extracelular, y los agentes antioxidantes, por ejemplo, la vitamina E. Otra proteína plasmática interesante, a este respecto, es la ceruloplasmina, que además de reaccionar con el  $O_2$  por ejercer actividad superóxido-dismutasa, transforma al  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$  capaz de fijarse a las proteínas, sin generar, como en la reacción de Fenton,  $OH\cdot$ .

Esto en cuanto a la protección natural, pues la artificial puede llevarse a cabo, además de con los productos que ejercen la natural, de diversas formas: con antioxidantes como la vitamina E; con dimetil-sulfóxido y dimetil-tiourea, que son inactivadores del  $OH\cdot$ ; con quelantes del Fe, por ejemplo, desferrioxamina y otros como la fenantrolina que, por su menor tamaño, pueden penetrar en las células; con alopurinol, etc.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La terapéutica antigua empleaba con mucha frecuencia en una receta asociaciones tan complejas que difícilmente se podía adivinar el efecto que de ellas podía obtenerse, presentándose además interacciones medicamentosas muy peligrosas. En los comienzos de nuestro siglo vino una reacción en contra de esta absurda polifarmacia. Huchard, en 1909, decía: «Aconsejo no emplear a la vez más que un solo medicamento, sea alcaloide o glicósido, cuya acción fisiológica y terapéutica os sea bien conocida... Desconfiad de las asociaciones medicamentosas, que pueden contrariar la acción fisiológica y terapéutica, que son aún capaces de producir mezclas muy similares e inútiles, cuando no peligrosas».

Las interacciones medicamentosas pueden clasificarse de la siguiente forma:

- Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas).
- Interacciones farmacocinéticas.
- Interacciones farmacodinámicas y terapéuticas.

### Interacciones fuera del organismo (incompatibilidades físicas y químicas)

Por ejemplo, los antibióticos betalactámicos reaccionan químicamente con la gentamicina. La heparina se neutraliza con protamina.

## Interacciones farmacocinéticas

Se producen antes de que los fármacos actúen a nivel del receptor por interferencia en la vía de absorción, lugares de transporte y almacenamiento en proteínas plasmáticas y otros tejidos, biotransformación, eliminación. Son interesantes los siguientes ejemplos: las tetraciclinas se absorben muy mal en presencia del calcio o magnesio; el aceite de parafina disuelve las vitaminas liposolubles e impide su absorción. Los fármacos que alteran el tránsito intestinal, como los opiáceos o purgantes, modifican la absorción de muchos medicamentos. La absorción parenteral puede ser interferida por los vasodilatadores y vasoconstrictores. Determinadas sustancias, como la procaina, protamina o polivinilpirrolidona, retardan la absorción de algunas sustancias, como la penicilina, insulina, heparina. Algunos fármacos, unidos a las proteínas plasmáticas, pueden ser desplazados por otras sustancias, aumentando la concentración de fármaco libre; por ejemplo, el sulfafenazol es desplazado por la sulfonilurea; el warfarín, por fenilbutazona, etc.

## Interacciones farmacodinámicas y terapéuticas

Dentro de las interferencias de este grupo se puede destacar, en primer lugar, el sinergismo, que es la facilitación de una respuesta farmacológica por el uso concomitante de dos o más fármacos. Se conocen dos tipos de sinergismo:

- Sinergismo aditivo o sumación, en el que el efecto total de los medicamentos administrados simultáneamente es igual a la suma de los efectos individuales de cada uno; por ejemplo, las asociaciones: cloranfenicol-tetraciclinas, penicilina-cefalosporinas.
- Sinergismo con potenciación o simplemente potenciación, en el que el efecto de la asociación es superior a la suma de los efectos individuales de cada fármaco. La potenciación puede ser favorable, como en el caso de la asociación de un antibiótico bactericida en fase de multiplicación (penicilina) con un bactericida en fase de reposo (estreptomina), en el que se incrementa la eficacia terapéutica; o desfavorable por aumento de la toxicidad; por ejemplo, la asociación inhibidores de monoamino-oxidasa-anfetamina.

El antagonismo es la acción opuesta de dos fármacos actuando sobre un mismo organismo; se puede hablar de antagonismo químico, competitivo y no competitivo; antagonismo fisiológico o independiente, que es la acción opuesta de dos sustancias actuando sobre dos receptores diferentes perte-

necientes a una misma estructura, o la acción opuesta de dos fármacos con mecanismo de acción diferente; ejemplos característicos son los siguientes: adrenalina-histamina, barbitúricos-anfetamina, acetilcolina-adrenalina, etc.

La administración previa de otros fármacos provoca peligrosas interacciones; los diuréticos tiacídicos depletores de potasio sensibilizan a la acción tóxica de los tónicos cardíacos.

Por último, la administración de fármacos puede falsear algunos resultados analíticos y pruebas funcionales; por ejemplo, la estreptomina y el ácido ascórbico al eliminarse por la orina producen falsas glicosurias; los salicilatos elevan el metabolismo basal y las aminas simpaticomiméticas elevan la presión arterial.

En la Tabla 1.9 se presentan las principales interacciones medicamentosas de interés clínico.

**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas

*Adrenalina con:*

Anestésicos generales.	Inducción de arritmias cardíacas.
Dextrotiroxina.	Inducción de insuficiencias coronarias.
Neurólépticos.	Pueden invertir la acción hipertensora de la adrenalina.

*Anestésicos generales con:*

Antihipertensivos.	Disminución intensa de la presión arterial.
Kanamicina, neomicina o estreptomina.	Parálisis neuromuscular con depresión respiratoria.

*Anestésicos locales con:*

Depresores centrales.	Aumenta la depresión del SNC.
-----------------------	-------------------------------

*Anfetaminas y análogos con:*

Alcalinizantes urinarios.	Mayor actividad de la anfetamina.
Guanetidina y análogos. (Ver también las interacciones de los simpaticomiméticos.)	Pueden disminuir la acción hipotensora.

*Antiácidos con:*

Fármacos de tipo ácido (por ejemplo, sulfamidas).	Se disminuye la absorción.
Fármacos de tipo básico (por ejemplo, anfetamina).	Se facilita la absorción.
Fármacos en grageas con recubrimiento «entérico».	Puede disolverse el recubrimiento y liberarse el medicamento en el estómago.
Tetraciclinas.	Dificulta la absorción.

**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas (*Continuación*)**Antibióticos***Aminoglicosídicos con:*

Anestésicos generales.	Riesgo de parálisis respiratoria.
Curarizantes.	Riesgo de parálisis respiratoria.

*Anfotericina con:*

Antibióticos.	Aumento de acciones adversas.
Antimetabolitos.	Aumento de acciones adversas.

*Cloranfenicol con:*

Penicilinas.	Menor acción antibacteriana.
Depresores de la médula ósea.	Mayor riesgo de aplasia medular.
Fenobarbital.	Menor acción antibacteriana.

*Eritromicina con:*

Lincomicina.	Menor acción antibacteriana.
--------------	------------------------------

*Grisefulvina con:*

Anticoagulantes orales.	Menor acción anticoagulante.
Barbitúricos.	Menor acción antibacteriana.

*Penicilinas con:*

Antibióticos bacteriostáticos.	Menor acción antibacteriana.
Probenecid.	Acción más prolongada.

*Tetraciclinas con:*

Metales (Ca, Mg, Al).	Menor absorción intestinal.
Penicilinas.	Menor acción antibacteriana.

*Anticoagulantes orales con:*

Alcohol.	Respuesta imprevisible.
Antihistamínicos.	Disminuyen la acción anticoagulante.
Barbitúricos.	Disminuyen la acción anticoagulante.
Clofibrato.	Aumenta la acción anticoagulante.
Contraceptivos orales.	Disminuye la acción anticoagulante.
Enzimas proteolíticas.	Acción aumentada.
Glutetimida.	Disminuye la acción anticoagulante.
Haloperidol.	Disminuye la acción anticoagulante.
Indometacina.	Aumenta la acción anticoagulante.
Heparina.	Aumenta la acción anticoagulante.
Meprobamato.	Disminuye la acción anticoagulante.
Sulfamidas.	Acción aumentada.



**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas (*Continuación*)*Anticolinérgicos con:*

Antihistamínicos.	Aumento de la acción anticolinérgica.
Antidepresivos.	Aumento de la acción anticolinérgica.
Fenotiazinas.	Aumento de la acción anticolinérgica.

*Barbitúricos con:*

Butirofenonas.	Aumentada la acción depresora central.
Fenotiazinas.	Pero no la acción anticonvulsionante.

*Barbitúricos con:*

Alcohol.	Aumento de la depresión central.
Anticoagulantes orales.	Menor acción anticoagulante.
Antihistamínicos.	Menor acción antihistamínica.
Insecticidas clorados.	Disminuyen la acción de los barbitúricos.
Inhibidores de la MAO.	Aumentan la acción de los barbitúricos.
Hormonas esteroidales.	Menor acción hormonal.
Sulfonilureas.	Prolongan los efectos de los barbitúricos.

*Ciclopropano o halotano con:*

Adrenalina o noradrenalina.	Inducción de arritmias.
Tubocurarina.	Aumenta la acción de la tubocurarina.

*Cloroformo con:*

Adrenalina o noradrenalina.	Inducción de arritmias.
Bloqueadores beta.	Aumento de la depresión del miocardio.

*Contraceptivos orales con:*

Anticoagulantes.	Menos acción anticoagulante.
Hipoglucemiantes.	Se requiere mayor dosificación del hipoglucemiante.

*Corticosteroides con:*

Barbitúricos.	Disminuida la acción del corticoide.
Diuréticos.	Aumentada la eliminación de potasio.
Salicilatos.	Mayor riesgo de ulceraciones g.d.
Tuberculostáticos.	Riesgo de diseminación. No obstante, en determinados casos la asociación puede ser imprescindible.

*Digüállicos con:*

Alcaloides de la rauwolfia y alcaloides del veratro.	Inducción de arritmias.
------------------------------------------------------	-------------------------

**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas (*Continuación*)

Diuréticos.	Aumento de toxicidad si no se corrige la pérdida de potasio.
Guanetidina.	Aumento de la bradicardia.
Sales de calcio (parenteral).	Potencia la acción cardiotónica y la toxicidad.
Sales de potasio.	Disminuyen la acción cardiotónica.
<i>Dipirona con:</i>	
Clorpromazina.	Se aumenta la acción antipirética.
<i>Diuréticos:</i>	
Tiazídicos, ácido etacrínico y furosemida con alcohol.	Posible hipotensión ortostática.
Barbitúricos.	Posible hipotensión ortostática.
Corticosteroides.	Aumento de la pérdida de potasio.
Digitálicos.	Aumento de la toxicidad.
Hipotensores.	Aumento de la acción hipotensora.
Inhibidores de la MAO.	Mayor acción hipotensora.
<i>Enzimas proteolíticas con:</i>	
Anticoagulantes.	Mayor acción anticoagulante.
<i>Estimulantes centrales con:</i>	
Amantadina.	Aumento de acciones adversas.
Antihipertensivos.	Acción antagonica.
Inhibidores de la MAO.	Aumento de acciones adversas.
<i>Éter con:</i>	
Propranolol.	Aumenta la depresión del miocardio.
<i>Fenilbutazona con:</i>	
Anticoagulantes orales.	Aumento de la acción anticoagulante.
Antidepresivos tricíclicos.	Inhibición de la absorción de la fenilbutazona.
Hipoglucemiantes.	Aumento de la acción hipoglucemiante.
Salicilatos.	Mayor riesgo de formación de úlceras g.d.
<i>Guanetidina (o fármacos análogos) con:</i>	
Alcohol.	Aumentan las acciones adversas.
Anestésicos generales.	Riesgo de colapso vascular.
Alcaloides de la rauwolfia.	Aumento de acciones adversas.
Antidepresivos tricíclicos.	Posible respuesta hipertensora.
Digitálicos.	Depresión cardiaca.
Estimulantes centrales.	Menor efecto hipotensivo y mayor frecuencia de acciones adversas.
Inhibidores de la MAO.	Aumento de acciones adversas.

**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas (*Continuación*)*Hindatoínas con:*

Ac. paraaminosalicílico

Administrada conjuntamente con isoniazida, se produce inhibición del metabolismo de la hidantoína.

*Hipnoanalgésicos con:*

Anticoagulantes orales.

Aumento de la acción anticoagulante.

Inhibidores de la MAO.

Aumento de la acción hipoanalgésica.

Barbitúricos y otros depresores del SNC.

Aumento de la depresión respiratoria.

*Hipoglucemiantes orales con:*

Alcohol.

Diversas acciones adversas.

Contraceptivos orales.

Aumentar dosificación del hipoglucemiante.

Corticosteroides-

Aumentar dosificación del hipoglucemiante.

Diuréticos.

Aumentar dosificación del hipoglucemiante.

Estrógenos.

Aumentar dosificación del hipoglucemiante.

Fenilbutazona y derivados.

Mayor acción hipoglucemiante.

Inhibidores de la MAO.

Mayor acción hipoglucemiante.

Probenecid.

Mayor acción hipoglucemiante.

Salicilatos.

Mayor acción hipoglucemiante.

Sulfamidas.

Mayor acción hipoglucemiante.

*Hipotensores con:*

Anestésicos.

Aumento de la acción hipotensora.

Antidepresivos tricíclicos.

Aumento de la acción hipotensora.

Diuréticos.

Aumento de la acción hipotensora.

Fenotiacinas.

Aumento de la acción hipotensora.

Inhibidores de la MAO.

Aumento de la acción hipotensora.

Vasodilatadores.

En algunas de estas asociaciones puede observarse el efecto opuesto; p. ej., anti-depresivos tricíclicos con antihipertensivos tipo guanetidina.

*Inhibidores de la MAO con:*

Alcohol.

Efecto aumentado y reacciones tipo antabús.

Anfetaminas.

Inducción de crisis hipertensivas.

Anestésicos.

Aumento de la depresión circulatoria.

Antihistamínicos.

Aumento de la acción antihistamínica.

Antiparkinsonianos.

Aumento de las acciones adversas.

Alcaloides de la rauwolfia.

No usarlos simultáneamente, ni antes de quince días de terminar el tratamiento con uno de ellos.

Antidepresivos tricíclicos.

No usarlos simultáneamente, ni antes de quince días de terminar el tratamiento con uno de ellos.

**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas (*Continuación*)

Barbitúricos.	Aumento de la acción hipnótica.
Cafeína.	Posibles acciones hipertensivas.
Depresores centrales.	Aumento de la acción depresora.
<i>Inhibidores de la MAO con:</i>	
Diuréticos.	Acción hipotensiva.
Hipoglucemiantes.	Aumento de la acción hipoglucemiante.
Hipotensores.	Aumento de la acción hipotensora.
Metildopa.	Aumento de las acciones adversas.
Hipnóticos.	Aumento de la acción hipnótica.
Bloqueadores beta.	No usarlos simultáneamente; esperar más de quince días después del tratamiento con inhibidores MAO.
Simpaticomiméticos.	Inducción de crisis hipertensiva.
<i>Indometacina con:</i>	
Anticoagulantes orales.	Aumento de la acción anticoagulante.
Probenecid.	Se impide la acción uricosúrica.
<i>Isoproterenol con:</i>	
Adrenalina.	Inducción de arritmias.
Digitálicos.	Aumento de acciones tóxicas.
<i>Mebutamato con:</i>	
Alcohol y otros depresores centrales.	Aumento de la depresión central.
<i>Metildopa con:</i>	
Inhibidores de la MAO.	Aumento de las acciones adversas.
Antidepresivos tricíclicos.	Disminuye el efecto hipotensor y aumentan las acciones adversas.
<i>Propranolol y otros bloqueadores beta con:</i>	
Anestésicos generales.	Aumento de la depresión del miocardio.
Hipoglucemiantes.	Peligro de aumentar la hipoglucemia y ocultar su sintomatología.
<i>Quinidina con:</i>	
Alcaloides de la rauwolfia.	Puede inducir arritmias.
Alcaloides de veratro.	Depresión cardíaca.
Anticoagulantes.	Aumento del efecto anticoagulante.
Relajantes musculares.	Aumento del efecto relajante.

**Tabla 1.9.** Principales interacciones medicamentosas (*Continuación*)*Relajantes musculares con:*

Antibióticos (especialmente glucosídicos).	Posible parálisis neuromuscular con inhibición de la respiración.
Anticolinesterásicos.	Antagonizan los relajantes tipo curare. Potencian los relajantes tipo succinilcolina.

*Reserpina y derivados con:*

Anestésicos.	Depresión circulatoria.
Anticonvulsionantes.	Menor acción convulsivante.
Antidepresivos tricíclicos.	Bloqueo o inversión de la acción depresora de la reserpina.
Guanetidina y análogos.	Aumento de las acciones adversas.
Inhibidores de la MAO.	Aumento de las acciones adversas.

*Salicilatos con:*

Alcalinizantes.	Disminuyen el efecto de los salicilatos.
Anticoagulantes.	Aumentada la acción anticoagulante.
Corticosteroides.	Mayor riesgo de úlceras g.d.
Fenilbutazona.	Mayor riesgo de úlceras g.d.
Sulfonilureas.	Aumenta la acción hipoglucemiante.

*Simpaticomiméticos con:*

Antidepresivos tricíclicos.	Se potencia mutuamente.
Inhibidores de la MAO.	Posibles crisis hipertensivas graves.
Xantinas (cafeína y similares).	Se potencia la estimulación central.

*Sulfamidas con:*

Alcalinizantes urinarios.	Mayor eliminación.
Antiácidos.	Puede dificultar la absorción.
Anticoagulantes orales.	Mayor acción anticoagulante.
Hipoglucemiantes.	Aumento de la acción hipoglucemiante.
Metotrexate.	Aumento de las acciones adversas.

*Tranquilizantes con:*

Depresores del SNC.	Aumento de la acción tranquilizante y de las acciones adversas.
Inhibidores de la MAO.	Aumento de la acción tranquilizante y de la hipertensión.

Recientemente se han multiplicado los trabajos sobre interacciones medicamentosas, habiéndose publicado listas en las que se relacionan exhaustivamente los medicamentos que pueden interactuar. La anterior relación tiene como principal objetivo llamar la atención sobre el problema y citar las interacciones que se consideran más importantes.

## Interacciones nutrientes-medicamentos

Dentro del campo interacciones nutrientes-medicamentos hay que destacar la influencia del estado nutricional sobre los efectos de los fármacos; por ejemplo, la malnutrición conduce a una disminución de la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas y mayor aumento de la fracción libre; las proteínas, potasio y vitamina C incrementan la biotransformación de los medicamentos.

Los fármacos influyen sobre el estado nutricional; por ejemplo, los antihistamínicos H<sub>1</sub>, algunos antiserotónicos (pizotifeno, ciproheptadina), antidepressivos y antipsicóticos y los fármacos aperitivos incrementan el apetito; los fármacos anorexígenos disminuyen el apetito; las lesiones de la mucosa gastrointestinal inducidas por los fármacos antineoplásicos alteran la absorción de muchos nutrientes. Los inductores enzimáticos (etanol, barbitúricos, fenitoína, etc.) aceleran el catabolismo de la vitamina D y aparece raquitismo; las alteraciones del peristaltismo intestinal inducidas por fármacos modifican la absorción de gran número de sustancias; muchos fármacos alteran las concentraciones de electrolitos y oligoelementos originando numerosas interacciones, siendo las alteraciones del calcio, magnesio y potasio las más notables y las de mayor trascendencia clínica. La ingestión de alimentos bociógenos (coles) interfiere con la función tiroidea. El metabolismo del etanol es interferido por numerosas sustancias, que pueden provocar el fenómeno pseudoantabús; destacan los nitrofuranos, metronidazol, sulfonilureas, cefalosporinas de segunda generación, procarbazona, etc. Numerosos fármacos pueden provocar carencias de vitamina B<sub>6</sub>, destacando los anticonceptivos hormonales, penicilamina y todas aquellas sustancias que llevan el grupo -HN-NH-, que forman bases de Schiff con el fosfato de piridoxal (isoniazida, iproniazida, nialamida, procarbazona, hidralazina, etc.) e inactivan a esta vitamina. Las comidas ricas en grasas favorecen la absorción digestiva de algunos fármacos, como la griseofulvina. Las resinas de intercambio aniónico interaccionan con las sales biliares y disminuyen la biodisponibilidad de gran número de fármacos; se han descrito notables interferencias con la absorción de nutrientes en sujetos tratados con fármacos antimicrobianos que alteran la flora intestinal. Una de las interacciones dietéticas más conocida es la de los inhibidores de monoamino-oxidasa con los alimentos ricos en tiramina, cuyo mecanismo se detalla a continuación.

Los inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) son inhibidores enzimáticos múltiples; inhiben, además, los siguientes fermentos: diaminoxidasa,

guanidin-deaminasa, dopa-decarboxilasa, succinodehidrogenasa, piridoxal-quinasa, etc. Inactivan a todos aquellos sistemas enzimáticos que llevan como coenzima fosfato de piridoxal. Los IMAO incrementan la concentración de catecol e indolaminas en cerebro impidiendo la deanimación oxidativa mitocondrial, incrementando el tono vital y produciendo euforia, por lo que se emplean en el tratamiento de la fase depresiva de la psicofrenia; estos medicamentos, que apenas afectan los efectos cardiovasculares de las cotelaminas naturales, potencian extraordinariamente los efectos circulatorios de la anfetamina y tiramina, llegando a producir graves crisis hipertensivas, con presentación, incluso, de hemorragia cerebral fatal. Ciertos quesos, como el Camembert, Brie, Stelton, Cabrales, etc., muy ricos en tiramina, resultan extraordinariamente peligrosos en pacientes sometidos a tratamiento con estos fármacos. Los inhibidores de monoaminooxidasa, además, inhiben la biosíntesis del ácido gammaaminobutírico, importante neurotransmisor en el sistema nervioso central, produciendo convulsiones (González y Velasco, 1976).

## BIBLIOGRAFÍA

- Abajo F de, Madurga M, Olalla JF, *et al.* *La farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992.
- Bada JL, Salva JA. *Reacciones adversas a medicamentos y enfermedades yatrógenas*. Barcelona: Toray, 1980.
- Benitz W, Tatro DS. *The pediatric drug handbook*. 3rd edition. St. Louis: Mosby Co., 1995.
- Borda IT, Jick H. Assesment of afverses reactions withing a Drug Surveillance Program. *JAMA*, 1968; 205: 99-103.
- Burg FC, Bourret JA. *Fármacos de uso común en pediatría*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994.
- Carvajal A. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. En: *Medicina general de la atención primaria*. Valladolid: Junta de Castilla y León, Consejería de Bienestar Social, 1991; 256-260.
- Carvajal A. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, 1993.
- Castro S de. Intervención de los radicales libres de oxígeno en la patología clínica. *Clínica* (revista de los alumnos internos), 1989; 1: 7-13.
- Cos MA de, Flórez J. Reacciones adversas a medicamentos. En: *Florez et al. Farmacología humana*. 2.ª edición. Barcelona: Masson-Salvat, 1992; 145-153.
- Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*. 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- Delay J, Deniker P. *Methodes chimiotherapiques en psychiatrie*. Paris: Masson et Cié, 1961; 496 pag.

- Dukes MNG. *Meyler's side effects of drugs*. 10th edition. Amsterdam: Elsevier Co., 1984.
- Dueñas A. Farmacología fetal, perinatal e infantil. En: *Velázquez Farmacología*. 16.ª edición. Madrid: Interamericana/McGraw-Hill, 1993; 1140-1152.
- González JL, Velasco A. Farmacología sistemática de los inhibidores de monoamino oxidasa. *Arch Fac Med Madrid*, 1976; 30: 213-232.
- Karch FL, Lasagna L. Adverse drug reactions: A critical reviews. *JAMA*, 1975; 234: 1236-1241.
- Karch FL, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 1977; 21: 247-254.
- Lachaux B, Lemoine P. *Placebo: Un medicamento que busca la verdad*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1989.
- Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2.ª edición. Barcelona: Masson-Salvat, Medicina, 1993.
- OMS. El consumo de fármacos en Europa. *Crónicas de la OMS*, 1971; 25: 494-499.
- Poldinger W, Schmidlin P. *Index psychopharmacorum 1966*. Stuttgart: Verlag Hans Huber, 1996. Nueva edición en 1979.
- Portóles A., Vargas E. Reacciones adversas a medicamentos. En: *Velázquez Farmacología*. 16.ª edición. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 92-107.
- Velasco A. *Farmacología general*. Madrid: Monografías Científicas Roche, 1991.
- Velasco A, Álvarez FJ. *Compendio de psiconeurofarmacología*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1988.
- Velasco A, González JL. *Compendio de psicofarmacología*. Barcelona: Sandoz, S.A.E., 1981.
- Velasco A, González JL, Álvarez FJ, et al. Farmacología del desarrollo y gerontofarmacología. En: *Complementos de farmacología I*. Valladolid: Editorial Librería Médica, 1983; 209-260.
- Yaffe SJ, Aranda JV. *Therapeutic principles in practice*. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders, Co., 1992.







# 2

## **PAUTAS GENERALES DEL TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS**

María Jesús Mardomingo Sanz

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos encierra gran complejidad y plantea al médico cuestiones específicas, distintas a las propias de otras especialidades médicas. Esta complejidad es aún mayor cuando se trata de los niños y adolescentes.

Desde un punto de vista histórico, el tratamiento biológico de los pacientes psiquiátricos ha inspirado una gran reticencia social, basada en el empleo indiscriminado de psicofármacos con los pacientes y en la ausencia de otras medidas terapéuticas y de reinserción social. Actualmente está generalmente aceptado que el tratamiento farmacológico es imprescindible en determinados trastornos y que no es incompatible, sino todo lo contrario, con la psicoterapia, las terapias cognitivas y conductuales, el asesoramiento a la familia y los programas de reintegración escolar, laboral y social.

El tratamiento farmacológico alcanza su plena eficacia como un apartado más de un programa global de tratamiento que incluye otras modalidades terapéuticas de acuerdo con las características clínicas y la realidad

personal y social del paciente. La dicotomía entre tratamiento farmacológico y psicoterapia pertenece a tiempos pretéritos, cargados de ideología y retórica, y carece, con los conocimientos actuales, de toda justificación. Sólo hay dos formas de tratar a los pacientes: bien y mal. La primera utiliza aquellas modalidades terapéuticas, sean farmacológicas o psicoterapéuticas, que son eficaces en estudios contrastados. La segunda opta por los fármacos o por la psicoterapia por cuestiones ajenas al razonamiento científico y los aplica de entrada y de forma indiscriminada, sea cual sea el trastorno que padece el paciente y la información científica rigurosa disponible.

De acuerdo con este planteamiento el tratamiento farmacológico exige dos requisitos previos. El primero, que esté correctamente hecho el diagnóstico. El segundo, que existan ensayos clínicos controlados que demuestren que una medicación concreta es eficaz en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico determinado. Estos dos requisitos no siempre se cumplen en la psiquiatría del adulto y menos aún en la psiquiatría de los niños y adolescentes.

## **DIFICULTADES DEL TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS**

El diagnóstico de los trastornos psiquiátricos no siempre es fácil, y las clasificaciones diagnósticas actuales no reflejan en todos los casos la realidad que el médico se encuentra en la práctica clínica. De cualquier forma, hacer un diagnóstico correcto es imprescindible, como punto de partida, para elaborar el plan de tratamiento.

Aun en los casos en que el diagnóstico psiquiátrico es el apropiado, hay que tener en cuenta algunas dificultades añadidas: el carácter a veces impredecible del curso clínico, sobre todo en los niños y adolescentes, la frecuencia de la patología asociada, la aparición de efectos adversos que dificultan el cumplimiento del tratamiento y la existencia de determinados síntomas propios de la enfermedad que llevan por ejemplo al adolescente con un episodio maníaco a negar que está enfermo, al paciente con esquizofrenia a tener una actitud desconfiada, y al paciente con un trastorno de conducta a rechazar categóricamente la medicación, aun sufriendo una depresión.

Hay que subrayar además que los psicofármacos, como sucede con otros medicamentos, a veces curan, otras alivian y puede darse el caso de que no hagan, por desgracia, ninguna de las dos cosas. Esto sucede incluso en aquellas enfermedades en que están claramente indicados como la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo, las crisis de angustia o el trastor-

no hipercinético en los cuales, si bien un porcentaje considerable de pacientes mejora, existe un grupo que no experimenta mejoría. Por otra parte en la esquizofrenia la medicación alivia los síntomas y contribuye de forma extraordinaria a mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero no cura la enfermedad.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los niños y adolescentes se encuentran en un estado de franca inferioridad respecto a los adultos en el campo de la psicofarmacología. Apenas se hacen ensayos clínicos controlados y los tratamientos se «deducen» de lo que va bien en los adultos. La ausencia de investigación, y por tanto de inversiones, se justifica por razones de tipo ético: no es correcto hacer ensayos con menores. Sin embargo esta actitud falsamente protectora tiene un gran inconveniente, no se conoce qué medicamentos van bien en los niños, y vulnera un derecho fundamental: el derecho a ser tratados correctamente y, por tanto, el derecho a la salud (Mardomingo, 1996).

Los ensayos clínicos con niños y adolescentes tienen que hacerse dentro de un marco legal que asegure el respeto a los derechos del paciente. Un marco legal que en este caso debe proteger al niño, incluso -y con más motivo- cuando los padres o tutores no tienen capacidad para juzgar correctamente. Son aspectos fundamentales: la información al paciente y a los padres, el consentimiento paterno, el consentimiento gradual del niño de acuerdo con la edad, la definición de riesgo mínimo, la relación riesgo/beneficio, y la definición de abuso y coacción (Arnold, 1995). Junto a todo esto hay que evaluar el riesgo que implica no hacer ensayos clínicos y no disponer de datos comprobados para tratar a los pacientes. Son precisamente las necesidades y derechos del paciente los que exigen con urgencia la investigación normalizada en psicofarmacología, una investigación que respete de verdad los derechos del niño y supere la actitud hipócrita de protegerlo tanto que lo tiene abandonado.

## **PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO**

El tratamiento psicofarmacológico debe seguir algunos principios generales antes de iniciarse, durante y después.

Antes de comenzar con una medicación es fundamental establecer el diagnóstico, lo cual, sin embargo no es siempre posible. En este caso deben razonarse las hipótesis diagnósticas más probables, observar la sintomato-

logía clínica presente antes de administrar medicación, e iniciar el tratamiento con dosis bajas de fármacos encaminados a aliviar de forma aguda algún síntoma concreto, por ejemplo benzodiacepinas para tratar la ansiedad. La observación del paciente es esencial cuando se sospecha que el cuadro clínico puede deberse a la ingestión de drogas o se dude entre una enfermedad médica y una psiquiátrica. La desintoxicación de alcohol o de otras drogas es previa al inicio del tratamiento de un trastorno psiquiátrico asociado.

Otro aspecto fundamental es tener en cuenta posibles interacciones medicamentosas que sean responsables de la sintomatología. Las interacciones medicamentosas se abordan de forma detallada en este libro en los capítulos correspondientes. De forma general, debe tenerse en cuenta que una interacción de medicamentos puede dar lugar a síntomas psiquiátricos, aumentar la toxicidad o disminuir la eficacia terapéutica.

La elección del tratamiento se hace en función del diagnóstico y de los síntomas clínicos más relevantes, es decir, aquellos que son más graves, suponen un mayor sufrimiento para el paciente e interfieren en su proceso de desarrollo y adaptación personal y social.

Especificar detalladamente la sintomatología del cuadro clínico antes de iniciar la medicación y especificar los síntomas diana del tratamiento es especialmente útil en los adolescentes y en los niños. Es preciso establecer los síntomas diana que se espera que mejoren, lo cual tiene la ventaja de hacer más objetiva la evaluación del tratamiento en controles posteriores y de que los padres tengan esperanzas fundadas y reales de la mejoría que se puede esperar. Algunos padres desean y esperan que la medicación dé al hijo una inteligencia privilegiada con un carácter maravilloso. Otros padres por el contrario opinan que la medicación «cambiará al hijo de personalidad» y no es más que una forma de manipulación. Detallar el cuadro clínico base permite además detectar mejor las reacciones adversas.

La evaluación y exploración correctas de la sintomatología de un paciente exige una observación clínica cuidadosa, y esto requiere tiempo y experiencia. Lo ideal es disponer de una o dos semanas antes de iniciar un tratamiento farmacológico, lo cual, obviamente, no siempre es posible, sobre todo en situaciones de urgencia. En estos casos es recomendable observar al paciente al menos durante unos 10-15 minutos. Además de la exploración clínica que es insustituible, es también útil aplicar alguna escala de evaluación que permita cuantificar la evolución posterior.

Un aspecto fundamental, una vez elegido un fármaco, es dar la dosis adecuada durante el tiempo necesario. Muchas medicaciones no son eficaces porque no se cumplen estos dos requisitos, es decir, porque no se trata

al paciente de forma adecuada. Conseguir la dosis óptima para el paciente concreto es un objetivo prioritario.

Los niños y adolescentes tienen un metabolismo hepático más rápido que los adultos y la tasa de filtración glomerular es mayor, lo cual explica que requieran dosis superiores de psicofármacos por kilo de peso y día. En líneas generales se recomienda empezar por una dosis baja, dadas las grandes variaciones individuales, y subirla lentamente hasta que se produce una clara o completa remisión del cuadro clínico. La aparición de síntomas secundarios indeseables y la falta de mejoría clínica al aumentar la dosis y alcanzar la dosis máxima recomendada aconsejarán disminuir la dosis a una inferior o incluso cambiar a otro fármaco. La dosis óptima es la dosis mínima que produce la máxima mejoría, con las menores reacciones adversas en un paciente concreto, y debe mantenerse el tiempo que corresponda de acuerdo con el trastorno psiquiátrico específico y las características de la medicación. Tanto el tiempo de mantenimiento como la dosis deben evaluarse periódicamente.

Además de los síntomas diana hay que advertir al paciente y a los padres de algunas reacciones adversas de la medicación, en la medida que parezca oportuno. Las reacciones adversas pueden tener un carácter transitorio (sedación), requerir un tratamiento propio (síntomas extrapiramidales) o exigir que se suspenda la medicación (acción cardiotoxica).

La primera razón para suspender un fármaco es que no sea eficaz, de tal forma que mantener durante tiempo prolongado una medicación que no mejora al paciente no tiene justificación. La segunda razón es que se haya logrado el objetivo terapéutico que se pretendía. El modo y tiempo de suspensión se hace de acuerdo con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento: así se recomienda suspender lentamente los de vida media de larga duración. En líneas generales los estimulantes pueden suspenderse en pocos días, los antidepresivos y las benzodiazepinas lentamente y los antipsicóticos a lo largo de un periodo de seis a doce meses.

Algunos padres son enormemente reticentes al tratamiento farmacológico de las enfermedades psiquiátricas de los hijos. Es necesario explicarles las indicaciones precisas de la medicación, la mejoría que cabe esperar, los inconvenientes de administrarla, los riesgos de no hacerlo y si existen otras alternativas terapéuticas. En ocasiones es aconsejable que den por escrito su consentimiento, así como el propio paciente, de acuerdo con la edad. Debe recalcarse la importancia del cumplimiento y la necesidad de que la suspensión de la medicación no se haga de forma arbitraria, sino de acuerdo con lo establecido para cada trastorno y grupo de fármacos.

**BIBLIOGRAFÍA**

- American Psychiatric Association. *Treatment of psychiatric disorders. A task force report of the American Psychiatric Association*. Washington DC, 1989.
- Campbell M, Green WH, Deutsch SI. *Child and adolescent psychopharmacology*. Beverly Hills (California): Sage, 1985.
- Green WH. *Child and adolescent clinical psychopharmacology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991.
- Klein DF, Gittelman R, Quitkin F, et al. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: Adults and children*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980.
- Weiner JM. *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescent disorders*. New York: John Wiley and Sons, 1985.
- Werry JS, Aman MG. *Practitioner's guide to psychoactive drug for children and adolescent*. New York: Plenum Medical, 1993.



# 3

## ELABORACIÓN DEL PLAN DE TRATAMIENTO

Prudencio Rodríguez-Ramos

El tratamiento farmacológico es uno de los componentes del plan terapéutico. Éste coordina diversas medidas de tratamiento (médicas, psicológicas, pedagógicas, sociales y del ambiente familiar) encaminadas a lograr las siguientes metas: 1) la recuperación total o la disminución de los síntomas a fin de mejorar la capacidad funcional; 2) promover el desarrollo normal; 3) fomentar la autonomía y autoconfianza; 4) generalizar los progresos, y 5) asegurar el mantenimiento de las mejorías (Rutter 1983, Rochet *et al*, 1993; González *et al.*, 1995). Para conseguir estos fines se deben usar todos los instrumentos disponibles, ya que la enfermedad se desarrolla siempre en un espacio cuyas dimensiones, biológica y psicológica, se entrelazan de manera ineludible.

Actualmente puede decirse con fundamento que los psicofármacos son un elemento muy importante del plan terapéutico, llegando a ser imprescindible para un tratamiento eficaz en determinados trastornos. En algunos casos son el tratamiento principal, constituyéndose los tratamientos psicológicos y psicosociales en complementarios del psicofarmacológico (Toro, 1993).



Antes de decidir el uso de psicofármacos en cualquier niño o adolescente deben valorarse una serie de aspectos generales, comunes a todos los pacientes, a todos los trastornos y a todos los fármacos. Tales aspectos abarcan:

#### A) EL TRASTORNO

1. Diagnóstico fundamentado en un estudio riguroso.
2. Valoración de la severidad.
3. Analizar su coherencia o discrepancia con la edad y el nivel de desarrollo.
4. Conocer el curso natural del trastorno: agudo, crónico, intermitente, progresivo.
5. Saber qué aspectos pueden modificarse con medicación, y cuáles no.
6. Tratamientos, farmacológicos o no, eficaces en este trastorno.

#### B) EL PACIENTE

1. Sexo, edad. Exploración física con peso, talla, pulso y tensión arterial. Exámenes complementarios si procede.
2. Capacidad intelectual y nivel de desarrollo psicosexual. Rendimiento cognitivo (atención, memoria, aprendizaje).
3. Capacidad para comprender su situación y los objetivos del tratamiento.
4. Otras enfermedades físicas.
5. Otros tratamientos actuales y pasados. Cumplimiento de los mismos, sensibilidad a esos fármacos.
6. Tratamientos anteriores para este mismo trastorno: Duración, cumplimiento, respuesta.
7. Actitud ante un posible tratamiento farmacológico.

#### C) LA FAMILIA

1. Antecedentes psicopatológicos.
2. Respuestas a otros tratamientos y reacciones alérgicas.
3. Hábitos de automedicación. Cumplimiento de otros tratamientos de los hijos.
4. Capacidad de comprender la situación y los objetivos del tratamiento.
5. Actitud ante un posible tratamiento farmacológico.

#### D) LOS FÁRMACOS CANDIDATOS

1. Propiedades farmacológicas e idoneidad para esa edad.
2. Estudios sobre su eficacia para ese trastorno.
3. Experiencia personal en su prescripción y control.
4. Contraindicaciones, compatibilidad con otros fármacos que esté tomando el paciente.
5. Efectos adversos y riesgos.
6. Estudios de exploración física y analítica que requiere su utilización.
7. Qué síntomas puede combatir y cuáles no.

Conociendo estos datos resulta menos complicado: 1) decidir si el caso es o no susceptible de ser abordado con fármacos; 2) prever la relación entre beneficios y riesgos; 3) establecer un orden de preferencia entre fármacos, y 4) explicar a la familia las características de la enfermedad y del tratamiento, así como discutir alternativas para éste.

La prescripción farmacológica debe incluir siempre unas previsiones de: 1) síntomas a modificar, 2) dosis, 3) duración del tratamiento, 4) métodos y momentos para medir la evolución de los síntomas, 5) control de reacciones adversas, y 6) tratamientos alternativos si fracasa el prescrito.

### EVALUACIÓN PREVIA AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Cuando se inicia un tratamiento farmacológico en niños y adolescentes debe actuarse como si se tratara de un ensayo clínico de caso único (Ferguson y Simeón, 1984). La historia clínica de la que se obtendrá la *evaluación clínica de base* ha de ser completa, recogiendo de diversas fuentes (paciente, padres, profesores y personas cercanas).

Conviene que la *evaluación clínica de base* esté constituida por una valoración general de la gravedad del caso y por valoraciones particulares de cada uno de los aspectos sintomáticos principales (por ej., hiperactividad, hipotensión e impulsividad en el trastorno hiperactivo).

Las observaciones de referencia y el comienzo del tratamiento deberían hacerse en condiciones ambientales idénticas; en ningún caso han de coincidir con cambios significativos (por ej., comenzar un tratamiento coincidiendo con el comienzo del colegio o con el inicio o la suspensión de otras medidas del plan terapéutico).

La información sobre riesgos y previsibles efectos adversos es obligada por motivos éticos y legales, pero además evita las sorpresas desagradables y los rechazos de un tratamiento, ya iniciado (por ej., leucopenia con

carbamacepina, efectos extrapiramidales de los neurolépticos o efecto rebote de los estimulantes).

Una evaluación clínica adecuada previa al comienzo de un tratamiento psicofarmacológico debe incluir:

1. Diagnóstico y síntomas principales.
2. Nivel de adaptación general.
3. Rendimiento cognitivo: Atención, memoria, aprendizaje.
4. Exploración física y neurológica; pruebas biológicas.
5. Grado de presencia, o ausencia, de las reacciones adversas más comunes con el fármaco antes de comenzar a utilizarlo.

1. *Diagnóstico y síntomas principales.* Cuando más específico llegue a ser el diagnóstico, más fundamentada puede estar la elección del fármaco; por ej., distintos subtipos de trastornos hiperkinéticos responden mejor o peor a diferentes fármacos.

La especificación cualitativa y cuantitativa de los síntomas principales permite tanto elegir el fármaco que mejor puede combatirlos como medir después sus resultados.

La observación de los síntomas ha de realizarse durante una o dos semanas previas al comienzo del tratamiento para servir de referencia de base.

2. *Nivel de adaptación general.* Ninguna medicación actúa exclusivamente sobre los síntomas para los que se aplica. Presumiblemente habrá efectos sobre muy diversos aspectos biológicos y psíquicos que pueden incrementar los beneficios o sugerir su retirada. Conociendo su estado *a priori*, se puede juzgar más objetivamente la influencia sobre aspectos ajenos al trastorno, pero importantes en la adaptación del paciente.

3. *Rendimiento cognitivo.* El efecto sedante de algunos tratamientos puede repercutir desfavorablemente sobre la capacidad de aprendizaje. Poder valorar diversas funciones antes y después de aplicar un tratamiento ayudará a decidir la dosis óptima e incluso el mantenimiento o retirada de una medicación.

4. *Exploración y pruebas complementarias.* Pueden existir alteraciones orgánicas que, contribuyendo o no a la psicopatología, se vean influidas por el tratamiento farmacológico. Por implicaciones médicas y legales se requiere una prevención razonable de tales influencias. En la Tabla 3.1 se recogen los estudios más habituales, mientras que los particulares de cada fármaco se especifican en el capítulo correspondiente.

5. *Presencia/ausencia previa de efectos adversos atribuibles al fármaco.* Algunos síntomas ya presentes antes de iniciar el tratamiento, pero no detectados, pueden ser atribuidos, equivocadamente, por los padres o por los propios clínicos, al uso de un fármaco. Por ejemplo, es frecuente que con el

**Tabla 3.1.** Medidas de exploración y pruebas complementarias más habituales en la preparación de tratamientos

Exploración física	Talla, peso, pulso, tensión arterial. Nivel de desarrollo psicosexual.
Exploración neurológica	Especial atención: Movimientos involuntarios de cara, lengua y extremidades, tics, tono muscular, equilibrio y coordinación, funciones cognitivas.
Analítica	Células sanguíneas y hematócrito. Urea. Bilirrubina. GOT, GPT y GGT. Protrombina. Fosfatasa alcalina. Electrolitos y calcio. Función tiroidea. Función renal.
Estudios complementarios	ECG, EEG. Neuroimagen.

uso de estimulantes se atribuyan alteraciones del sueño o el apetito o los fármacos, pero también es habitual que los niños tengan dificultades previas en estos y otros aspectos.

Los padres se sienten más seguros cuando ven que el tratamiento y sus efectos se manejan con precauciones y rigor. Su confianza en la responsabilidad clínica incrementa el buen cumplimiento y la colaboración en las distintas facetas del tratamiento. En el capítulo correspondiente se ofrecen escalas de reacciones adversas.

## MONOTERAPIA Y POLITERAPIA

Un trastorno puede tener diversos síntomas específicos que no deben ser tratados obligatoriamente con varios fármacos. Sólo en algunos casos parecen existir justificaciones para establecer tratamientos farmacológicos en politerapia. La monoterapia es la fórmula más segura para detectar la eficacia y la tolerancia; cuantos más fármacos se utilicen mayor será la incertidumbre sobre cuál de ellos es el eficaz, y mayor el riesgo de efectos adversos.

Cuando existan diversos fármacos eficaces para un trastorno se seleccionará el preferente y el orden de los alternativos. Si con el primero no se llega a obtener el efecto terapéutico esperado, a dosis óptimas y en el tiempo suficiente, se prescribirán los demás uno tras otro, no uno más otro. Sólo cuando han fracasado todos está justificado valorar la asociación de dos de ellos.

Algunas circunstancias pueden tenerse en cuenta como excepciones: tal es el caso de los trastornos de conducta o hiperactividad asociados a la epilepsia que no desaparezcan al utilizar carbamacepina o valproato. La frecuente comorbilidad en algunos trastornos de la infancia y la adolescencia puede ser otra excepción; por ej., el uso combinado de antidepresivos tricíclicos y metilfenidato (Pataki *et al.*, 1993), o metilfenidato y clonidina, en trastornos hipercinéticos con patología asociada; o la necesidad de asociaciones entre carbamacepina valproato y litio en algunos trastornos bipolares. Otra situación similar es la baja frecuencia de respuestas a la monoterapia en la agresividad y los trastornos de conducta.

## CUMPLIMIENTO DE LAS PRESCRIPCIONES

Los estudios sobre las prescripciones farmacológicas y los cumplimientos ponen de manifiesto varios aspectos: 1) Un número importante de pacientes que no cumplen el tratamiento. 2) Algunas características de la población pueden facilitar el incumplimiento. 3) El incumplimiento se da en casi todas las especialidades médicas, y sobre todo en las psiquiátricas. 4) Sistematizar la prescripciones desde la presunción del riesgo de incumplimiento ayuda a disminuirlo.

Hussar (1975) en una amplia revisión concluye que entre 1/3 y 1/2 de los pacientes no cumplen las prescripciones farmacológicas. La psiquiatría infantil es una de las especialidades en las que resulta más complicado el control del cumplimiento, debido a que en el tratamiento participan el niño, el médico, la familia, los cuidadores y hasta los profesores.

Incluso en casos tan severos como la epilepsia infantil la familia no cumple las prescripciones en el 50 por 100 y hasta el 75 por 100 de los casos tratados. Enfermedades psiquiátricas cuyo control exige un buen cumplimiento, como los trastornos bipolares, muestran una alta tasa de fracasos: Shaw (1986) en población adulta, y Strober *et al.* (1990) en adolescentes, encuentran una proporción muy similar de faltas repetidas en el cumplimiento de tratamientos profilácticos con sales de litio (uno de cada tres casos incumple).

Existen factores culturales y convicciones subjetivas contrarias a los psicofármacos que pueden quedar ocultas si no las discutimos en las entrevistas. También hay rasgos de personalidad (desconfianza, oposicionismo) que pueden contribuir al no cumplimiento. Las circunstancias generales de riesgo son resumidas en la Tabla 3.2. Las enfermedades crónicas, que impliquen tratamientos prolongados y eficacia discreta, constituyen una situación de riesgo para el cumplimiento.

**Tabla 3.2.** Factores de riesgo

<b>Circunstancias que aumentan el riesgo de cumplir mal el tratamiento</b>
1. Enfermedades crónicas.
2. Niños y adolescentes.
3. Trastornos psiquiátricos.
4. Tratamientos exigidos por profesores e instituciones.

A estas edades puede ser frecuente que la demanda de tratamiento no provenga de la familia, sino de instituciones relacionadas con el menor, como colegios o servicios sociales, que fuerzan a los padres a consultar. En estos casos las prescripciones corren alto riesgo de boicot oculto. Antes de realizarlas debemos aclarar a la familia nuestro criterio independiente de los demandantes, asesorarle en la psicopatología detectada, apoyarnos en la legislación de protección de menores y acordar con los padres los objetivos y métodos del posible tratamiento.

Las formas como se incumple el tratamiento van desde no comprarlo a terminar escupiéndolo. Sus distintas variedades quedan recogidas en la Tabla 3.3. Prácticamente todas ellas son susceptibles de modificación mediante una información suficiente de las características y los objetivos del tratamiento.

Una consecuencia de no cumplir las prescripciones es la valoración imprecisa de los efectos, terapéuticos o secundarios, y por tanto de la eficacia; otra, la sobredosificación pensando que la dosis prescrita no es suficiente; y en otras ocasiones, la retirada del fármaco por considerar la enfermedad refractaria a él, o cambiarlo; o asociarlo a otros que, a buen seguro,

**Tabla 3.3.** Formas de incumplimiento

<b>Formas de no cumplir bien el tratamiento</b>
1. No se compra lo prescrito.
2. No se administra o no se toma.
3. Comienza tratamiento con retraso secreto.
4. Se alteran dosis y horarios.
5. Se administra intermitentemente.
6. Se retira o reduce cuando mejora.
7. Se aumenta cuando empeora.
8. Se utiliza para objetivos no terapéuticos.
9. Se mezcla con fármacos no previstos.
10. Se incumplen las citas de revisión.

tampoco serán cumplimentados de acuerdo con la prescripción. Incluso se puede confundir un efecto placebo con resultados del fármaco.

Suspensiones ocultas de medicaciones, que suelen dar síntomas por retirada brusca -antidepresivos-, pueden confundirse con efectos colaterales, empeoramientos del proceso o dosificaciones inadecuadas; y oscilaciones no prescritas en la dosificación de antipsicóticos pueden provocar reacciones extrapiramidales bruscas.

Algunos niños y adolescentes pueden simular la ingesta del fármaco escondiendo las pastillas bajo la lengua, no tragando y escupiéndolas después. Efectos secundarios molestos también pueden dar lugar a la simulación de la ingesta en adolescentes, o la interacción con el alcohol provocar su abandono los días de fiesta.

En los ensayos clínicos resulta indispensable prestar la mayor atención a estos aspectos. El deslizamiento hacia uno u otro polo del cumplimiento podría explicar parcialmente los resultados dispares en estudios con el mismo fármaco.

Los casos más recalcitrantes de incumplimiento pueden obligar a la suspensión de la prescripción, incluso a medidas de protección legal de menores por los riesgos de una administración errática o de empeoramiento de una enfermedad sin tratamiento.

Cuanto mayor sea el número de medicaciones prescritas, y más compleja la forma de administrarlas, resultará más difícil que el paciente y la familia las cumplan bien. Es conveniente hacer prescripciones sencillas y dedicar suficiente tiempo a su explicación.

## LA ENTREVISTA DE PRESCRIPCIÓN

Cuanto más informados estén un paciente y la familia sobre el trastorno y las razones de elección de un tratamiento, de los objetivos del mismo y de sus riesgos, mayor colaboración se obtendrá. La información fundamental durante la entrevista debe abarcar los siguientes factores:

1. El tratamiento farmacológico dentro del proyecto terapéutico.
2. Objetivos concretos del tratamiento farmacológico.
3. Riesgos derivados de prescindir del fármaco.
4. Tempos e instrumentos de medida necesarios para calibrar los efectos.
5. Razones de horarios e incompatibilidades.
6. Previsiones de duración del tratamiento farmacológico.
7. Reacciones adversas más habituales.
8. Tratamientos alternativos a ese fármaco.

La experiencia y la habilidad del clínico permitirán calibrar la forma y cantidad de la información adecuada a cada caso, siempre teniendo en cuenta las características culturales y psicológicas del paciente y de su familia. La información debe encaminarse a los siguientes fines: 1) Provocar en el paciente y su familia la comprensión de la importancia y las limitaciones del fármaco. 2) Aclarar al paciente que el fármaco no cambia su voluntad o su conducta, sino que le puede ayudar a modificarlas según sus propias ideas. 3) Insistir en que no se trata de una «droga» que le ponga en riesgo de «engancharse» y depender de ella. 4) Alertar, sin abrumar, sobre las reacciones adversas y aclarar que no suelen ser de aparición obligada. 5) Prevenir sobre el hecho de que una posible mejoría inicial no significa curación, y no debe llevarles a suspender o disminuir el tratamiento. 6) Ofrecer nuestra disposición a cambiar impresiones sobre circunstancias imprevistas o conflictivas, y a modificar las prescripciones cuando resulte conveniente (Alcázar y Rodríguez-Ramos, 1984; Tomás, 1990).

Una vez informados el paciente y su familia es importante promover su expresión de dudas y la discusión sobre el plan psicofarmacológico, resaltando su responsabilidad en la toma de decisiones. Todas estas acciones aumentan el grado de conocimiento del paciente y su familia, del que dependen su confianza en el tratamiento y, en consecuencia, su interés en el buen cumplimiento de la prescripción.

## **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

El plan terapéutico está sujeto a una revisión continuada en la que se evalúan los cambios en los síntomas diana y las reacciones adversas según dosis y periodos predeterminados.

Existen diversas propuestas de árboles de decisión para los tratamientos farmacológicos; sus bases comunes, partiendo de un diagnóstico riguroso, son éstas: 1) Prescribir primero un fármaco, y valorar su eficacia y tolerancia en tiempos y dosis adecuados a cada caso. 2) Ante resultados insuficientes valorar la sustitución por otro medicamento y comparar su eficacia y tolerancia con el anterior; si es necesario, acudir a un tercero. 3) En casos muy determinados acudir a la asociación, teniendo en cuenta las interacciones de los fármacos utilizados. 4) Extremar las medidas de control cuanto más fármacos se utilicen o mayor sea la duración del tratamiento.

La escala CGI de evaluación de respuesta se describe en el anexo correspondiente.



Cuando un ensayo terapéutico adecuado no modifica la sintomatología principal debe decidirse su finalización, acudiendo a otras alternativas previstas y revisando el diagnóstico, además de realizar pruebas complementarias para descartar enfermedades físicas no detectadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alcázar JL, Rodríguez-Ramos P. Indicaciones de los psicofármacos en pado-psiquiatría. En: Barcia D, Gómez-Ferrer C, Fernández A (eds.). *Psicosis infantiles*. Madrid: Roche, 1984; 177-190.
- Ferguson HB, Simeón JG. Evaluating drug effects on children's cognitive functioning. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 1984; 8: 683-686.
- González AP, Gutiérrez Casares JR, Pérez A, Martínez T. Psicofármacos en niños y adolescentes. *Farmacología del SNC*, 1995; 9: 97-113.
- Hussar DA. El no cumplimiento por parte del paciente. *J Am Pharmaceutical Association*, 1975; *NS15*: 183-190.
- Pataki CS, Carlson GA, Kelly KL *et al*. Side effects of methylphenidate and desipramine alone and in combination in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 1065-1072.
- Rochet T, Revol O, Maillet J, Villard R. Les psychotropes en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Ann Pediatr*, 1993; 40: 555-563.
- Rutter M. Psychological therapies: Issues and prospects. En: Guze SB, Earls FJ, Barrett JE (eds.). *Childhood psychopathology and development*. New York: Raven Press, 1983; 139-164.
- Shaw E. Lithium noncompliance. *Psychiatr Annals*, 1986; 16: 583-587.
- Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: A naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 1990; 147:457-461.
- Tomás Vilaltella J. Consideraciones generales sobre el uso de psicofármacos en la infancia. *Rev psiquiatría infanto-juvenil*, 1990; 4: 221-224.
- Toro Trallero J. Psicofarmacología de la infancia y la adolescencia. En: González Moclús E (ed.). *Psicofarmacología aplicada*. Barcelona: Organon, 1993; 301-317.



# 4

# ANTIPSIKÓTICOS

María Jesús Mardomingo Sanz

## INTRODUCCIÓN

La introducción de los fármacos antipsicóticos o neurolépticos en el tratamiento de los pacientes psiquiátricos supuso en los años cincuenta una verdadera revolución en el campo de la psiquiatría. La mejoría de los síntomas esquizofrénicos hizo posible la aplicación de psicoterapia y otras modalidades terapéuticas a pacientes antes inaccesibles a estas técnicas. Los neurolépticos no curan la esquizofrenia pero mejoran ostensiblemente los síntomas positivos y en grado menor los síntomas negativos.

La clorpromazina, un derivado fenotiazínico, se empleó en primer lugar como un agente preanestésico, descubriéndose después sus propiedades antipsicóticas. De forma similar, la reserpina, un alcaloide de la «Rauwolfia serpentina», se utilizó durante muchos años como hipotensor, incorporándose a partir del año 1952 al tratamiento de los trastornos psiquiátricos, con propiedades similares a las de la clorpromazina. De hecho las hojas de Rauwolfia se empleaban tradicionalmente en las Indias para calmar a los pacientes con enfermedades psiquiátricas.

El campo de aplicación de los fármacos neurolépticos en el adulto se ha extendido de forma progresiva. Los neurolépticos están indicados en el tratamiento de la esquizofrenia, la manía aguda, la depresión con rasgos psicóticos, las psicosis orgánicas y los delirios en fase aguda, las psicosis inducidas por estimulantes y alucinógenos, los episodios de descontrol de los trastornos de personalidad, el síndrome de Gilíes de la Tourette y otros trastornos del movimiento como la corea de Huntington.

Estos fármacos, que tienen la ventaja de una escasa capacidad letal en caso de sobredosis, tienen sin embargo algunos inconvenientes destacables. Los efectos secundarios pueden ser importantes a corto y a largo plazo, produciendo acatisia, parkinsonismo y discinesia tardía. Asimismo los neurolépticos pueden originar o incluso exacerbar síntomas en todo similares a aquellos por los que fueron prescritos. Su uso requiere por tanto experiencia clínica y pericia por parte del médico.

En los niños y adolescentes los neurolépticos son los fármacos de elección en el tratamiento de la esquizofrenia y del autismo, en el síndrome de Gilíes de la Tourette, en la manía aguda, y en los trastornos de conducta severos. Se sigue discutiendo su utilidad en el retraso mental; no obstante, parece fuera de duda su eficacia en los pacientes agitados, con comportamientos agresivos, trastornos del sueño e irritabilidad, observándose mejoría en la capacidad de concentración y en la adaptación social.

Los antipsicóticos son el tratamiento de elección en la esquizofrenia del niño aunque se tiene la impresión de que son menos eficaces que en la esquizofrenia del adulto (Green *et al.* 1984; Campbell *et al.*, 1985; Green y Deutsch, 1990). No obstante, los neurolépticos mejoran las alucinaciones, los delirios, el trastorno del curso del pensamiento, la hiperactividad y la agresividad (Campbell, 1985; Green y Deutsch, 1990). Las reacciones adversas varían desde sedación excesiva, disforia y ansiedad a la separación (Mikkelsen *et al.*, 1981), hasta efectos extrapiramidales, distonías agudas, acatisia y discinesia tardía (Gualtieri *et al.*, 1984; Campbell, 1985).

## CLASIFICACIÓN Y QUÍMICA

La clasificación de los antipsicóticos se hace en función de su estructura química, ya que su acción farmacológica es en todos los casos similar. Excepto la clozapina, son potentes antagonistas de los receptores dopamínicos.

Los grupos fundamentales son (Fig. 4.1):

1. *Fenotiazinas*: Son moléculas tricíclicas que se subdividen de acuerdo con la cadena lateral en alifáticas, piperidínicas y piperazínicas.

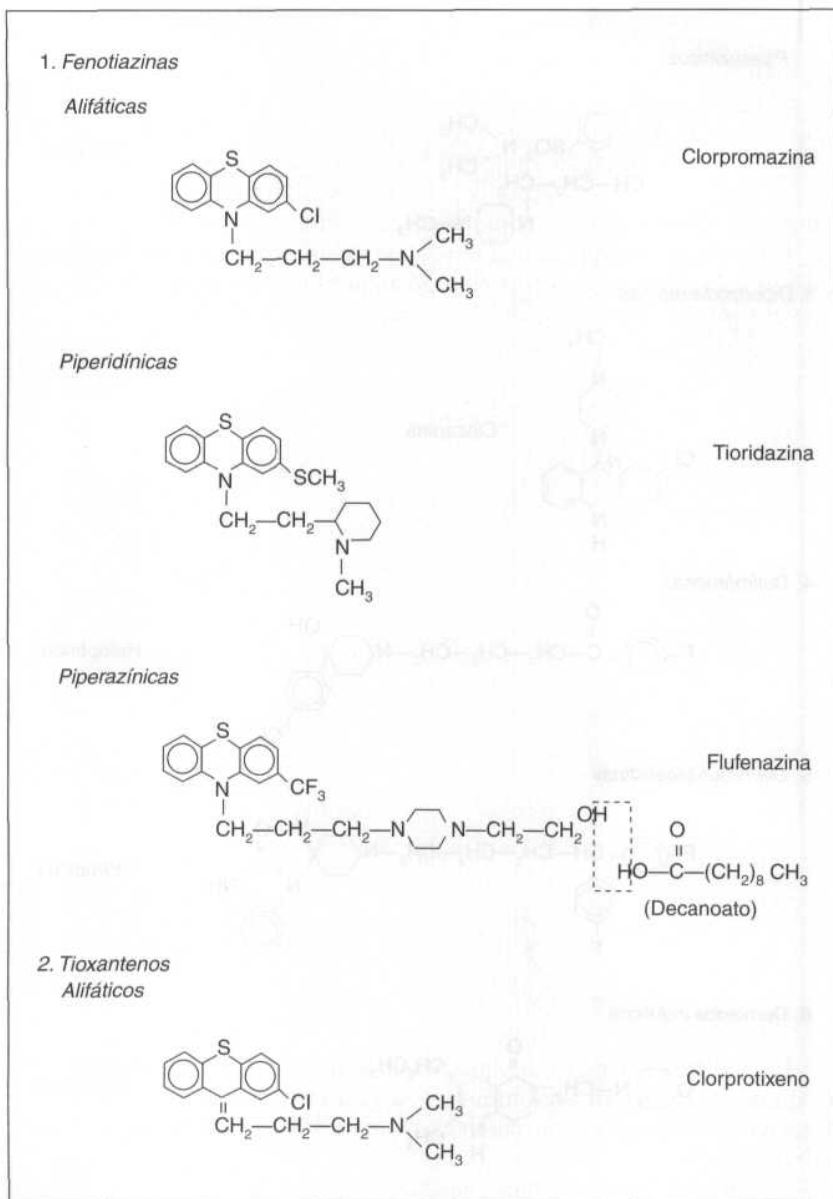
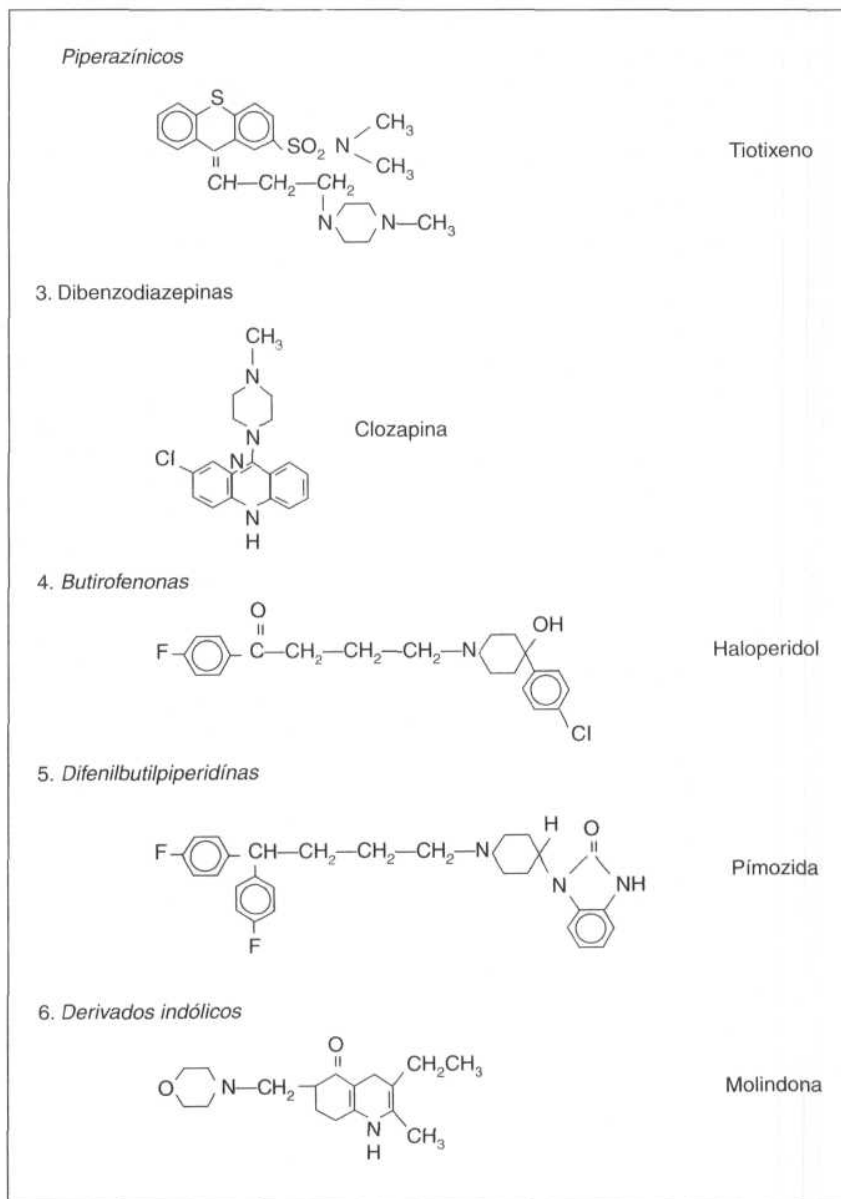


Figura 4.1. Estructura química de los antipsicóticos.



**Figura 4.1.** Estructura química de los antipsicóticos (*continuación*).

Aunque la relación estructura-actividad no está perfectamente aclarada, los derivados piperazínicos son los más potentes como antipsicóticos; les siguen los piperidínicos y a continuación los alifáticos que son los que tienen un mayor efecto sedante. Los derivados piperidínicos tienen propiedades anticolinérgicas y producen escasos efectos extrapiramidales. Son fenotiazinas la clorpromazina, tioridazina y flufenazina, entre otras.

2. *Tioxantenos*: Los derivados del tioxanteno son isómeros de las fenotiazinas y por tanto en todo similares a estos fármacos; sin embargo tienen cierto efecto antidepressivo añadido. Incluyen entre otros el clorprotixeno, tiotixeno y clorprotixol.
3. *Dibenzodiazepinas*: Tienen un anillo central heptagonal, de forma similar a los antidepressivos tricíclicos. Incluyen la clozapina, un fármaco peculiar que apenas produce efectos extrapiramidales y discinesia tardía, y la loxapina, un típico antagonista D<sub>2</sub>.
4. *Butirofenonas*: Derivan del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y difieren notablemente de las fenotiazinas en su estructura química. Se caracterizan por su potente efecto antipsicótico. El fármaco más representativo es el haloperidol. Otros derivados son el droperidol, trifluperidol y pipamperona.
5. *Difenilbutil piperidinas*: Son isómeros de las butirofenonas. A este grupo pertenece la pimozida que, además de tener un potente efecto antipsicótico, se usa en el tratamiento del síndrome de Gilies de la Tourette. Se caracteriza por tener una vida media de varios días.
6. *Derivados indólicos*: Son un grupo heterogéneo en el que destaca la molindona y la oxipertina.

Desde el punto de vista clínico los antipsicóticos se clasifican en sedantes e incisivos según predomine una u otra acción. Son neurolépticos sedantes las fenotiazinas alifáticas y piperidínicas e incisivas las fenotiazinas piperazínicas y las butirofenonas. En líneas generales los neurolépticos sedantes están indicados en los pacientes agitados y sus efectos secundarios son de tipo vegetativo preferentemente. Los neurolépticos incisivos se recomiendan en los pacientes inhibidos y predominan los efectos secundarios extrapiramidales. También existen neurolépticos polivalentes que tienen efecto sedante y desinhibidor al mismo tiempo (Tabla 4.1).

## FARMACOCINÉTICA

La mayoría de los antipsicóticos se administran por vía oral o parenteral. Los derivados fenotiazínicos se absorben rápidamente, difunden por el

**Tabla 4.1.** Clasificación de los antipsicóticos desde el punto de vista clínico

	<b>Acción sedante</b>	<b>Efectos vegetativos dominantes</b>
<b>1. Antipsicóticos sedantes</b>	Levopromazina Reserpina Clorpromazina	
<b>2. Antipsicóticos medios</b>	Clotiapina PropERICIAZINA Tioridazina	
<b>3. Antipsicóticos polivalentes</b>	Haloperidol Pipotiazina Flufenazina	
<b>4. Antipsicóticos desinhibidores</b>	Proclorperazina Sulpiride Trifluoperazina Trifluoperidol Tiopreoperazina	
	<b>Acción desinhibidora</b>	<b>Efectos hipercinéticos dominantes</b>

(Adaptado de Velasco-Martín A, Álvarez FJ. *Compendio de psiconeurofarmacología*, Madrid: Díaz de Santos, 1988.)

organismo, atraviesan la barrera hematoencefálica y alcanzan en cerebro concentraciones superiores a las plasmáticas dado su carácter lipofílico. La biotransformación ocurre fundamentalmente en el hígado, se acumulan en bazo y en pulmón, se eliminan en parte por la bilis y se excretan por la orina. La absorción es más rápida con las preparaciones en forma líquida que con las tabletas y disminuye con la comida y los antiácidos. El máximo efecto tras la administración oral se produce a las 2-4 horas. La administración intramuscular de los derivados fenotiazínicos se sigue de un efecto rápido a los 15-20 minutos que es máximo a los 30-60 minutos.

Los neurolépticos tienen una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas a las cuales se unen en un 85-90 por 100. Esto debe tenerse en cuenta cuando se administran junto con otros fármacos, como la digoxina, que tiene esta misma característica, ya que pueden darse fenómenos de competencia y desplazamiento que alteren la concentración de dichos fármacos.

La vida media de eliminación de la mayoría de los antipsicóticos oscila entre 18 y 40 horas y depende de factores genéticos, de la edad del pacien-

te y de la administración conjunta con otros fármacos que también se metabolizan en el hígado.

Los preparados de acción prolongada se administran por vía intramuscular y debido al carácter fuertemente lipofílico se acumulan en el punto de inyección y se liberan lentamente. Tienen acción prolongada el enantato y el decanoato de flufenazina, el undecilinato y el palmitato de pipotiazina y el enantato de perfenazina.

Uno de los problemas que plantea el tratamiento con neurolépticos en la práctica clínica, es la falta de correspondencia entre los niveles plasmáticos y el efecto antipsicótico, lo cual impide alcanzar la dosis eficaz de fármaco teniendo como punto de referencia un dato objetivo de laboratorio. Esto se debe a la gran cantidad de metabolitos activos que tienen muchos de estos fármacos. Por ejemplo, en el caso de la clorpromazina se han identificado más de cien. Por tanto el ajuste de dosis tiene que basarse en la respuesta clínica del paciente concreto, especialmente en la modificación de aquellos síntomas que sean más demostrativos y que se consideran síntomas diana. Para algunos autores los niveles plasmáticos de 50 ng/ml de clorpromazina o su equivalente, serían terapéuticos tanto en el adulto como en el niño (Meyers *et al.*, 1980; Rivera-Calimlim *et al.*, 1979).

Una excepción la constituye tal vez el haloperidol ya que su metabolito el hidroxihaloperidol, tiene un efecto antipsicótico nulo o muy débil, de tal forma que niveles plasmáticos de 5-10 ng/ml suelen ser eficaces clínicamente.

Otro aspecto específico del tratamiento con antipsicóticos son los conceptos de eficacia y de potencia. Se entiende por eficacia el máximo efecto terapéutico que se puede lograr con un fármaco, y por potencia la dosis de fármaco necesaria para alcanzar el máximo efecto terapéutico. La mayoría de los fármacos antipsicóticos son equivalentes respecto de su eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos, pero no respecto de su potencia, de tal forma que la dosis eficaz varía considerablemente de unos a otros. Así el tratamiento con clorpromazina puede requerir una dosis cincuenta veces superior al tratamiento con haloperidol. En la Tabla 4.2 se expone la dosis oral equivalente en mg, los efectos secundarios y la edad recomendada de administración de los antipsicóticos.

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo de acción de los antipsicóticos se encuentra todavía en fase de estudio; no obstante la característica común a todos ellos -excepto la clozapina- es su acción antagonista de la dopamina a nivel de los recep-



Tabla 4.2. Características de los antipsicóticos

Fármaco	Clasificación química	Dosis oral equiv. (mg)	Efectos secundarios				Edad recomendada
			Sedación	Vegetativos (a)	Extrapiramidales (b)		
Clorpromazina	Fenotiazina alifática	100	+++	+++	++	A partir de los 6 meses	
Clorprotixeno	Tioxanteno	100	+++	+++	+ / ++	A partir de los 6 años	
Tioridazina	Fenotiazina	100	+++	+++	+	A partir de los 2 años	
Loxapina	Dibenzoxazepina	15	++	+ / +++	+ / +++	16 años	
Molindona	Derivado indólico	10	++	+	+	12 años	
Perfenazina	Fenotiazina piperazínica	10	++	+	+ / +++	12 años	
Trifluoperazina	Fenotiazina piperazínica	5	++	+	+++	6 años	
Tiotixeno	Tioxanteno	5	+	+	+++	12 años	
Flufenazina	Fenotiazina piperazínica	2	+	+	+++	16 años	
Haloperidol	Butirofenona	2	+	+	+++	3 años	
Pimozida	Difenbutilpiperidina	10	+	+	+++	12 años	
Clozapina	Dibenzodiazepina	75	+++	+++	+	16 años	
Mesoridazina	Fenotiazina piperidínica	50	+++	++	+	12 años	

(a) Efectos anticolinérgicos y alfaadrenérgicos.

(b) Se excluye la discinesia tardía, que es producida por igual por todos los fármacos antipsicóticos, excepto la clozapina. (Adaptado de American Medical Association, *Drug evaluation*, Chicago: American Medical Association, 1990.)

tores D<sub>2</sub>, siendo capaces de interrumpir *in vivo* la transmisión sináptica. Se cree, por tanto, que el efecto antipsicótico de estos fármacos se debe fundamentalmente al bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>. De hecho, el grado de afinidad que manifiestan *in vitro* por los receptores D<sub>2</sub> se corresponde con su potencia terapéutica *in vivo*, de tal forma que el haloperidol se une con más intensidad que la perfenazina y ésta, a su vez, que la clorpromazina. Esta correspondencia entre afinidad y potencia clínica no se observa en otros tipos de receptores.

Sin embargo algunas observaciones permiten cuestionar la hipótesis dopaminérgica como explicación exclusiva de la acción antipsicótica: 1) No se ha demostrado de modo concluyente la existencia de una hiperactividad dopaminérgica en las psicosis funcionales. 2) El bloqueo dopaminérgico es inmediato a la administración del fármaco mientras que el efecto clínico tarda varios días en manifestarse lo cual sugiere que la acción del fármaco en las neuronas postsinápticas puede ser fundamental para el efecto antipsicótico. 3) Fármacos que antagonizan los receptores D<sub>2</sub> no tienen acción antipsicótica, tal es el caso de la metoclopramida. 4) La clozapina cuya acción antagonista D, es muy débil, es un potente antipsicótico, planteándose el posible papel de receptores D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> y de los receptores serotoninérgicos en el mecanismo de acción de los neurolepticos. La baja afinidad de la clozapina por los receptores D<sub>2</sub> explica la escasa aparición de síntomas extrapiramidales.

La acción antipsicótica de los neurolepticos se atribuye a su acción antagonista de los receptores D<sub>2</sub> del sistema mesolímbico y mesocortical, se ignora sin embargo el modo por el cual estas neuronas contribuirían a la instauración del cuadro psicótico.

De modo similar los efectos secundarios de estos fármacos se deben a la acción antagonista que ejercen sobre distintos tipos de receptores y sobre los canales de calcio (Tabla 4.3). Así el bloqueo de los receptores D, del sistema nigroestriado sería el causante de los síntomas extrapiramidales, y el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del sistema túbero-infundibular explica la hipersecreción de prolactina.

La acción antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos propia de los neurolepticos de baja potencia, como la clorpromazina y la tioridazina, y de la clozapina explica efectos secundarios como la sequedad de boca o el estreñimiento. La hipotensión ortostática es consecutiva a la acción antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ; la elevada afinidad por estos receptores es típica de la clorpromazina y de la tioridazina.

Un efecto secundario tan importante como la sedación, que en el caso de los niños puede interferir el aprendizaje escolar, se atribuye a la acción antagonista de los antipsicóticos sobre diversos tipos de receptores, fundamentalmente: adrenérgicos  $\alpha_1$ , muscarínicos e histamínicos H<sub>1</sub>. La elevada

**Tabla 4.3.** Reacciones adversas de los antipsicóticos

Bloqueo de receptores	Efecto clínico probable
Muscarínicos	Visión borrosa. Sequedad de boca. Taquicardia sinusal. Estreñimiento. Retención urinaria. Trastornos de la memoria. Sedación.
Histamínicos H <sub>1</sub>	Sedación. Somnolencia. Aumento del apetito. Aumento de peso. Hipotensión.
Adrenérgicos $\alpha_1$	Hipotensión postural, mareo. Taquicardia refleja. Sedación.
Adrenérgicos $\alpha_2$	Bloqueo del efecto hipotensor de la clonidina y $\alpha$ -metildopa.
D2 del sistema nigroestriado	Síntomas extrapiramidales.
D2 del sistema túbero-infundibular	Hipersecreción de prolactina.

afinidad de la clorpromazina y de la tioridazina por estos receptores les confiere su elevada capacidad de sedación.

La gran afinidad por los receptores muscarínicos no es exclusiva de los neurolépticos, sino que otros fármacos como los antidepresivos son también capaces de bloquear estos receptores. Dado que los efectos son aditivos debe tenerse en cuenta cuando se administran de forma conjunta a un paciente, pues pueden aparecer síntomas anticolinérgicos clínicamente significativos.

Algunos antipsicóticos, como la tioridazina y la pimozida, tienen un efecto bloqueante de los canales de calcio en las neuronas, en el músculo cardíaco y en el músculo liso, que se traduce en cardiotoxicidad.

Las fenotiazinas deprimen la actividad hipotalámica provocando hipotermia y tras un ligero estímulo inicial disminuyen la secreción de algunas neurohormonas hipotalámicas como la ACTH, TSH, LH, FSH, STH y ADH. A través de su acción sobre los quimiorreceptores del área postrema

son antieméticos y tienen también una acción depresora sobre los centros cardiovascular y respiratorio del bulbo.

## INDICACIONES

La indicación fundamental de los antipsicóticos en la infancia es sin duda el tratamiento de la esquizofrenia y del autismo infantil; sin embargo son también eficaces en otros cuadros y entidades clínicas. Los neurolépticos han sido los primeros fármacos utilizados en psicofarmacología infantil, y en los últimos años sus indicaciones en los trastornos psiquiátricos de los niños y adolescentes se asemejan cada vez más a las indicaciones en el adulto.

Los neurolépticos se recomiendan en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos generalizados del desarrollo, retraso mental, trastorno hiperkinético, manía aguda, trastorno de la conducta y síndrome de Gilles de la Tourette. Son también los fármacos de elección en otros trastornos rara vez diagnosticados en la infancia como el trastorno psicoafectivo, la depresión con rasgos psicóticos -en este caso en combinación con antidepresivos-, psicosis agudas, psicosis orgánicas y delirios agudos, psicosis inducidas por estimulantes y alucinógenos, y en los episodios de descontrol severo de los trastornos de personalidad.

Otras indicaciones son las náuseas y vómitos, el hipo resistente, la corea de Huntington y otros movimientos anormales.

## Esquizofrenia

El término esquizofrenia se utiliza para denominar un grupo heterogéneo de trastornos, que tienen un conjunto de síntomas comunes y que probablemente responden a mecanismos etiopatogénicos diferentes. Aparentemente diferentes agentes causales pueden producir un cuadro clínico similar y un mismo agente causal puede dar origen a cuadros clínicos distintos. Este carácter heterogéneo de la esquizofrenia explica las dificultades para la investigación de la enfermedad, ya que es complicado obtener grupos homogéneos de pacientes desde el punto de vista clínico y etiopatogénico.

La definición actual de esquizofrenia en el niño y adolescente se atiene a los mismos criterios que en el adulto. Tienen que estar presentes síntomas psicóticos y se produce un retroceso en el nivel de conducta adquirido o la no adquisición del nivel correspondiente a la edad cronológica. La sintomatología fundamental se resume en la Tabla 4.4. Las tasas de prevalencia en la infancia aún no están establecidas de modo definitivo. Trabajos basa-

**Tabla 4.4.** Sintomatología de la esquizofrenia

- 
- Trastorno del contenido del pensamiento, especialmente ideas delirantes.
  - Trastorno del curso del pensamiento, sobre todo la pérdida de la capacidad asociativa.
  - Alucinaciones.
  - Afectividad inapropiada o aplanada.
  - Trastorno de la identidad personal con extrema perplejidad hacia uno mismo.
  - Dificultad para llevar adelante y concluir la actividad habitual.
  - Dificultad en las relaciones interpersonales y trastornos de la psicomotricidad.
- 

dos en la aplicación de criterios diagnósticos DSM-III dan tasas de prevalencia de 0,19 casos por 10.000 (Burd y Kerbeshian, 1987), con una ratio varones/hembras de 2,5/1 aproximadamente (Green *et al.*, 1992). Las tasas de prevalencia más altas se dan a partir de los 15 años.

Los neurolépticos que actúan como antagonistas de la dopamina mejoran de modo preferente los síntomas psicóticos positivos de la esquizofrenia (delirios, alucinaciones, trastorno del pensamiento) y en menor grado los síntomas negativos (afectividad aplanada, falta de iniciativa, pobreza de pensamiento, inhibición, apatía, atención deficiente), de tal forma que los primeros se han atribuido a un déficit dopaminérgico, mientras que los segundos se relacionan con anomalías estructurales del cerebro, lo que explicaría su mayor resistencia frente al tratamiento farmacológico (Crow, 1985). Sin embargo esta hipótesis, que se cumple en términos generales, tampoco se observa en todos los casos: así Meltzer *et al.* (1986) detectan una buena respuesta de los síntomas negativos a los neurolépticos en algunos pacientes y la persistencia de síntomas positivos en otros a pesar del tratamiento. Otro problema práctico añadido es la dificultad para distinguir determinados efectos secundarios de los neurolépticos de síntomas propios de la enfermedad: así la acatisia puede ser idéntica clínicamente a la agitación y ansiedad (síntomas positivos) y el parkinsonismo a la bradicinesia e inexpressividad facial (síntomas negativos).

Existe la impresión generalizada de que la esquizofrenia del niño responde peor a los antipsicóticos que la esquizofrenia del adulto. Por tanto el comienzo precoz -como sucede en otras enfermedades-, que es más frecuente en los varones, sería un dato de mal pronóstico. Sin embargo se necesitan más trabajos de investigación farmacológica y de seguimiento para que puedan sacarse conclusiones definitivas. Se calcula que en la esquizofrenia del adulto existe un porcentaje de pacientes, entre el 20 y el 40 por 100 aproximadamente, que apenas responden o no lo hacen en absoluto al tratamiento con neurolépticos. Lograr la identificación de estos pacientes tiene un enorme interés desde el punto de vista de la etiopatogenia y también

de cara a tomar decisiones terapéuticas. En estos casos debe plantearse el diagnóstico diferencial con otras patologías médicas.

La risperidona es un nuevo neuroléptico antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. También se une a los adrenérgicos  $\alpha_1$ . Su empleo en niños y adolescentes es aún muy escaso, indicando los primeros estudios una mejoría de los síntomas esquizofrénicos con escasos efectos secundarios de tipo extrapiramidal o agranulocitosis (Quintana y Keshavan, 1995).

El tratamiento con neurolépticos puede mejorar y aliviar considerablemente al paciente, pero no deben olvidarse las reacciones adversas a largo plazo, sobre todo la discinesia tardía. Por tanto el tratamiento de larga duración con estos fármacos debe basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios y de los riesgos para el paciente concreto.

## Autismo

El autismo infantil constituye una entidad propia dentro de los trastornos generalizados del desarrollo, con características distintivas respecto del retraso mental, la esquizofrenia y los retrasos en el desarrollo del lenguaje. La sintomatología esencial consiste en un trastorno de la comunicación e interacción social, déficit cognitivo y características de conducta peculiares con un repertorio notablemente restringido de actividades e intereses. La forma de presentación del cuadro clínico depende de la edad del niño, del grado de afectación del desarrollo de la conducta y de la asociación con otras enfermedades pediátricas.

Las tasas de prevalencia del autismo infantil en la población general son de 2 a 5 casos por 10.000, dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados (Steinhausen *et al.*, 1986; Zahner y Pauls, 1987).

El autismo difiere del retraso mental en los déficit cognitivos y en el trastorno del lenguaje y de la interacción social; de la esquizofrenia en la edad de comienzo, cuadro clínico, cociente intelectual y antecedentes familiares y de los trastornos del desarrollo del lenguaje en las pautas de desarrollo de la comunicación e interacción social. No obstante la definitiva delimitación de la sintomatología y de los criterios diagnósticos está aún por establecer, así como las relaciones con la esquizofrenia y con el retraso mental (Mardomingo, 1994).

El tratamiento del autismo infantil con antipsicóticos tiene como objetivo reducir la hiperactividad, la ansiedad excesiva, las estereotipias y los trastornos del sueño mejorando la conducta adaptativa y las posibilidades de aprendizaje. Los neurolépticos más utilizados son las fenotiazinas y las

butirofenonas (Campbell *et al.*, 1987). El haloperidol y la trifluoperazina mejoran la agresividad, la hiperactividad, las estereotipias, los ataques de pánico, la autoagresión y la inhibición, y facilitan la colaboración del niño en programas educativos (Perry *et al.*, 1989; Anderson *et al.*, 1984). El haloperidol es más eficaz en los niños mayores que en los de menor edad y en aquellos que tienen conductas perturbadoras (Locascio *et al.*, 1991). Debe administrarse la dosis mínima eficaz y sólo durante aquellos periodos en que sea necesario; el objetivo es evitar la sedación excesiva y, a largo plazo, la discinesia tardía. No hay que olvidar que los neurolépticos mejoran la sintomatología del autismo pero no curan la enfermedad; por tanto el tratamiento con estos fármacos debe cumplir el principio general de la medicina de buscar el máximo beneficio para el paciente con el mínimo riesgo.

El tratamiento con antipsicóticos puede ser especialmente útil en la adolescencia para mejorar los trastornos de conducta, la hiperactividad, la agresividad y el insomnio.

La acción farmacológica de los antipsicóticos en el autismo se atribuye a su efecto bloqueante de los receptores de dopamina. Esto explicaría que fármacos estimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas, que potencian la función dopaminérgica central, empeoren la sintomatología. Se cree que los sistemas dopaminérgicos tienen una función moduladora de las conductas motrices. También se ha observado un aumento del ácido homovanílico en LCR en niños autistas con estereotipias intensas y acusada hiperactividad (Cohen y Donnellan, 1987). El ácido homovanílico es el metabolito más importante de la dopamina. Se ha detectado asimismo un incremento de ácido homovanílico en orina que se correlaciona con la severidad del cuadro clínico (Gillberg *et al.*, 1983).

El tratamiento farmacológico del autismo se complementa con programas educativos, técnicas de modificación de conducta y apoyo y asesoramiento a la familia.

## Retraso mental

Los antipsicóticos están indicados en el retraso mental que se acompaña de trastornos importantes de la conducta que no responden a otras intervenciones terapéuticas como la psicoterapia, las técnicas de modificación de conducta y el entrenamiento de padres y educadores. Los síntomas más característicos son: autoagresiones, impulsividad incontrolable, agresividad, periodo corto de atención, intolerancia a la frustración y labilidad del humor.

Los fármacos más empleados son el haloperidol, clorpromazina y tioridazina. La clorpromazina desciende el umbral convulsivo; por tanto se

elegirá otro fármaco en los niños con crisis comiciales o riesgo de padecerlas. Se evitarán las dosis demasiado altas ya que no ofrecen ventajas objetivas. Tanto el ajuste de la dosis eficaz como el tiempo de administración del medicamento tendrá un carácter individual. Debe establecerse qué síntomas concretos se pretenden modificar, con el fin de evaluar de forma objetiva la evolución y suspender el fármaco cuando no se observa mejoría o cuando aparecen reacciones adversas que así lo recomienden.

## Episodio maniaco

El episodio maniaco se caracteriza por la exaltación del estado de ánimo, con intensa euforia, expansividad e irritabilidad, que repercute en la actividad diaria del niño y del adolescente, en las relaciones familiares y sociales y en la adaptación y rendimiento escolar, pudiendo requerir hospitalización. La duración es limitada y se acompaña de excesiva autoestima, ideas de grandiosidad, que pueden tener carácter delirante, insomnio, verborrea, fuga de ideas, dificultades de concentración e implicación en actividades que suponen un riesgo para el paciente sin que este sea capaz de evaluar las consecuencias. La prevalencia de la manía en la infancia es de 0,6 por 100 en la población general aplicando los criterios diagnósticos de forma rigurosa (Carlson y Kashani, 1988); si no se tiene en cuenta la duración del episodio la cifra asciende al 14 por 100.

El cuadro clínico de la manía puede confundirse con otros trastornos psiquiátricos y con otras enfermedades pediátricas. Los episodios leves de manía pueden etiquetarse de trastornos adaptativos o dificultades inherentes a la edad en los adolescentes, de fobia escolar, déficit de la atención con hiperactividad o trastorno de la conducta. El diagnóstico diferencial más complicado se plantea con la esquizofrenia; así es difícil distinguir la fuga de ideas de la incoherencia del pensamiento, la lentitud del bloqueo del pensamiento, la lentitud motriz de la catatonía, ya que puede ser igual de intensa. Por otra parte las ideas paranoicas y la irritabilidad están presentes en ambos cuadros. La presencia de síntomas psicóticos en el episodio maniaco es tanto más frecuente cuanto más joven es el paciente (Ballenger *et al.*, 1982), de tal forma que en los menores de 20 años se observan al menos tres síntomas psicóticos en el 61,5 por 100 de los casos (Rosen *et al.*, 1983). El diagnóstico erróneo de esquizofrenia en vez de trastorno bipolar se da sobre todo en los niños y adolescentes, lo cual indica las dificultades que entraña. Muchas veces es el curso clínico lo que dará el diagnóstico definitivo.

El litio constituye el tratamiento de elección en la manía; no obstante, los neurolepticos son imprescindibles en el tratamiento de los episodios



agudos, sobre todo cuando se dan comportamientos destructivos y peligrosos para el paciente e intensa agitación. Una vez que se alcanzan los niveles terapéuticos del litio (0,8-1,2 mEq/l), y los síntomas clínicos más floridos han remitido, lo que puede suceder al cabo de 10-14 días, se puede disminuir lentamente el neuroléptico. Si se observa entonces un recrudecimiento de la sintomatología se debe aumentar de nuevo la dosis del fármaco, hasta que el paciente se mantenga sin agitación al menos durante una o dos semanas.

Los episodios maníacos agudos responden bien al tratamiento con haloperidol (6-10 mg/día) pudiéndose añadir una benzodiazepina que disminuye la ansiedad, del tipo del lorazepam o clonazepam.

El tratamiento con antipsicóticos puede ser de nuevo necesario si a pesar del tratamiento profiláctico con litio la sintomatología aguda reaparece. El tratamiento mantenido de la manía con antipsicóticos sólo está indicado en los casos refractarios, que no responden al litio ni a otros tratamientos alternativos con carbamazepina (dosis 15-30 mg/kg/día; niveles plasmáticos 3-11 mEq/l); ácido valproico (dosis 25-60 mg/kg/día; niveles plasmáticos 50-120 mEq/l) o clonazepam (dosis 0,03-0,1 mg/kg/día; niveles plasmáticos 0,02-0,07 mEq/l).

## Trastorno de la conducta

Los neurolépticos son los fármacos recomendados en el tratamiento de las conductas agresivas y episodios de descontrol del trastorno de la conducta, así como en el tratamiento de los síntomas psicóticos. El trastorno de la conducta puede presentarse como una entidad psiquiátrica aislada, cuya característica esencial es la transgresión por parte del sujeto de las normas aceptadas por un grupo social, con consecuencias altamente perturbadoras para otras personas. Implica una violación de los derechos básicos de los demás y la sintomatología abarca una amplia gama de comportamientos que van desde las rabietas, desobediencia, mentiras y fugas del hogar, hasta el robo, la violación y el asesinato. En todos los casos el comportamiento tiene un carácter agresivo, antisocial y retador.

El trastorno de la conducta puede también formar parte de otros trastornos psiquiátricos, por ejemplo trastornos psicóticos, cuadros delirantes, episodios maníacos, depresiones y lesiones cerebrales. En términos generales puede afirmarse que cuanto más intenso es el trastorno del comportamiento, mayor es la probabilidad de que exista otro trastorno psiquiátrico subyacente.

Los antipsicóticos se recomiendan en el tratamiento de los síntomas psicóticos, episodios de agitación, conductas explosivas y agresividad. El

haloperidol es uno de los fármacos más eficaces para tratar las conductas agresivas y violentas (Campbell *et al.*, 1982). En los casos en que la agresividad no se asocia a otros trastornos psiquiátricos específicos están indicadas las fenotiazinas (Mikkelsen, 1982). El tratamiento con neurolépticos debe ser de corta duración y debe especificarse los síntomas diana que se pretenden modificar suspendiendo la medicación cuando no se logra. Debe tenerse muy en cuenta las reacciones adversas a largo plazo.

## Trastornos de tics

Los tics son movimientos y fonaciones involuntarios, rápidos, súbitos, recurrentes, arrítmicos y estereotipados, que afectan a un grupo circunscrito de músculos y, aparentemente, carecen de finalidad. El sujeto los experimenta como inevitables e irreprimibles, aunque puede lograr su control durante un breve periodo de tiempo si se lo propone.

Los tics pueden ser simples o complejos y tener un carácter transitorio o crónico; su expresión más grave es el síndrome de Gilíes de la Tourette que consta de tics motores múltiples y uno o más tics vocales. El cuadro clínico suele comenzar por tics motores que evolucionan de forma crónica y a los cuales se unen, después de un periodo de uno o dos años, los tics fonatorios.

Otros síntomas acompañantes son hiperactividad, impulsividad, distracibilidad, obsesiones y compulsiones, labilidad emocional, ánimo deprimido y ansiedad, que intensifican las dificultades de adaptación personal y social del niño y del adolescente.

La incidencia anual del Gilíes de la Tourette es de 0,5/10.000 (Lucas *et al.*, 1982); la prevalencia en menores de 18 años es de 9,3/10.000 en los hombres y de 1/10.000 en las mujeres. En los niños en muestras clínicas la prevalencia es de 2,87/10.000.

La observación de que los fármacos que disminuyen la función dopaminérgica, como el haloperidol, mejoran los tics fonatorios y motores, supuso un avance importante en el tratamiento de la enfermedad e introdujo una nueva vía de investigación de los mecanismos fisiopatológicos.

El tratamiento farmacológico de los tics está indicado cuando la sintomatología no mejora con intervenciones de tipo educativo, psicoterapia, relajación y asesoramiento a la familia, y la frecuencia, intensidad y tipo de tics interfieren el rendimiento escolar y la adaptación social del niño. En líneas generales puede afirmarse que los neurolépticos están indicados en el tratamiento de los tics severos y no deben administrarse en los tics

transitorios. En el caso de los tics moderados debe evaluarse en qué medida son incapacitantes para el paciente y se tendrá en cuenta su opinión y la de los padres una vez informados de los riesgos y beneficios de la medicación.

Los neurolépticos más empleados en el tratamiento de los tics son el haloperidol y la pimozida. El haloperidol ha sido durante mucho tiempo el fármaco de elección, produciendo una mejoría en el 70 por 100 de los pacientes con síndrome de Gilíes de la Tourette (Shapiro *et al.*, 1989). Se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja de 0,25 mg por la noche e ir aumentando 0,5 mg cada semana o cada quince días en función de la respuesta clínica hasta que se alcance la dosis óptima para el paciente, que es la dosis mínima eficaz con menos efectos secundarios. Una dosis diaria de haloperidol de 0,5 a 6 mg es suficiente para mejorar e incluso suprimir los tics en un periodo de 4-8 semanas. Los niveles plasmáticos terapéuticos se sitúan en los 2 ng/ml; niveles más altos tienen importantes efectos secundarios (Tolosa *et al.*, 1983). Los efectos secundarios son somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales, sequedad de boca, distonías agudas, dificultades cognitivas, disforia, ganancia de peso y, a largo plazo, discinesia tardía (Shapiro *et al.*, 1988).

La pimozida es también un antagonista dopaminérgico que actúa a nivel de los receptores D2 y mejora los síntomas clínicos del 70 por 100 de los pacientes con síndrome de Gilíes de la Tourette (Shapiro *et al.*, 1989). Se comienza con una dosis de 1 mg por la noche y se aumenta 1 mg a la semana o cada quince días hasta obtener la respuesta clínica. Se recomienda no sobrepasar la dosis de 0,2 mg/kg/día. La pimozida tiene los mismos efectos secundarios que el resto de los neurolépticos, aunque menos intensos; sin embargo, el riesgo de complicaciones cardiacas es más alto, habiéndose descrito bradicardia, alteraciones en el ECG y muerte súbita.

Cuando el síndrome de Gilíes de la Tourette no responde al tratamiento con neurolépticos o se asocia a trastorno hipercinético se puede optar por la clonidina, un fármaco hipotensor central, estimulante de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  que actúa preferentemente a nivel de los receptores presinápticos del locus coeruleus inhibiendo la actividad noradrenérgica. Probablemente también inhibe la transmisión serotoninérgica. La clonidina es menos eficaz que los neurolépticos en el tratamiento de los tics, pero tiene la ventaja añadida de originar menos efectos secundarios y de no producir discinesia tardía. La dosis inicial es de 0,05 mg/día, o 2  $\mu$ g/kg/día que se aumentan lentamente hasta 0,6 mg/día repartidos en tres dosis. Los efectos secundarios más destacados son hipotensión, mareos, somnolencia y sequedad de boca.

## Otros trastornos psiquiátricos

Los antipsicóticos son útiles en el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos que se diagnostican con menos frecuencia en la infancia que en los adultos, como el trastorno esquizoafectivo, la depresión con rasgos psicóticos, trastornos delirantes, delirios y psicosis orgánicas y psicosis inducidas por estimulantes y alucinógenos.

Bajo el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo probablemente se incluye un grupo heterogéneo de pacientes cuya característica común consiste en padecer episodios maníacos, depresivos o ambos, y al mismo tiempo tener síntomas psicóticos predominantes, que se dan o bien coincidiendo con la sintomatología afectiva o bien en los periodos en que el paciente está libre de síntomas afectivos. Desde el punto de vista clínico los fármacos recomendados para el tratamiento del trastorno del estado de ánimo son el litio, los antidepresivos y la carbamazepina. Los neurolépticos están indicados en el tratamiento de la sintomatología psicótica, debiendo evaluarse de forma objetiva la eficacia de los mismos, sin perder de vista los efectos secundarios a largo plazo.

El tratamiento de la depresión con rasgos psicóticos es más eficaz cuando se emplea un neuroléptico y un antidepresivo conjuntamente. Se recomienda un neuroléptico incisivo con el fin de minimizar los efectos anticolinérgicos, que en este caso se suman a los propios del antidepresivo.

Los trastornos delirantes no siempre responden bien al tratamiento con neurolépticos, especialmente los de tipo crónico; por tanto, sólo deben emplearse cuando se observa una mejoría de la sintomatología con el fármaco. Si tras un periodo razonable de tratamiento (6-8 semanas), con dosis adecuadas, la sintomatología delirante persiste y sólo se detecta una reducción de la ansiedad debe suspenderse el antipsicótico y tratar la ansiedad con una benzodiazepina.

El tratamiento de las psicosis orgánicas y delirios agudos consecutivos a intoxicaciones u otras causas médicas depende de la etiología. Los delirios agudos o estados confusionales se caracterizan por una disfunción global del metabolismo cerebral de tipo transitorio y reversible, que tiene un comienzo agudo, se debe a múltiples causas y la sintomatología es proteiforme y fluctuante. Habitualmente se da una fase prodrómica con ansiedad, irritabilidad y trastornos del sueño que se siguen de dificultades para centrar la atención, desorientación en el tiempo y en el espacio con episodios intercalados de lucidez y trastornos de la memoria inmediata. Puede predominar la hiperactividad e irritabilidad o por el contrario el aplanamiento y la hipoactividad; también pueden alternarse fases de hiperactividad y de hipoactividad. Son frecuentes las ilusiones, delirios y alucinaciones y el trastorno del ritmo del

sueño que se invierte: el paciente está aletargado durante el día y vigil por la noche. Las alucinaciones más frecuentes son las visuales, seguidas de las auditivas. Las alucinaciones táctiles son más raras, pero también pueden darse. El lenguaje puede ser incoherente y desorganizado. Otras manifestaciones clínicas son disgrafía, apraxia y afasia, así como temblores, mioclonias y alteraciones en el EEG. El haloperidol es un fármaco adecuado para sedar al paciente y tiene la ventaja de no ser hipotensor y de producir escasos efectos anticolinérgicos y cardiovasculares. Los antipsicóticos de baja potencia (clorpromazina, tioridazina) tienen el inconveniente de producir hipotensión y de descender el umbral convulsivo. Debe comenzarse con una dosis de 2-5 mg, i.m., de haloperidol, e ir ajustándola en función de la respuesta individual, pudiendo repetirse cada media hora o una hora. La reaparición posterior de intensa agitación debe hacer sospechar que se trate de una acatisia.

Los neurolepticos no están indicados en la intoxicación por drogas anticolinérgicas ya que podrían incrementar la sintomatología. Tampoco se recomiendan en la intoxicación etílica, ni en los cuadros de abstinencia al alcohol, debiendo emplearse una benzodiazepina.

## PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS

### Estudios previos al inicio del tratamiento

El tratamiento con antipsicóticos debe precederse de la exploración física del paciente, determinación de pruebas complementarias y descripción cuidadosa de la sintomatología y de las características de comportamiento. De hecho deben especificarse los síntomas diana que se espera mejoren o desaparezcan, de tal forma que se pueda evaluar con objetividad la mejoría de síntomas concretos tras la administración de la medicación y la aparición de reacciones adversas.

Antes de iniciar el tratamiento es imprescindible la exploración médica y neurológica del paciente con el fin de conseguir un diagnóstico lo más completo posible. Debe investigarse la existencia de enfermedades médicas u otras circunstancias que estén contribuyendo al cuadro clínico objeto de tratamiento con fármacos antipsicóticos. La exploración física incluye la determinación del pulso, temperatura, presión arterial, frecuencia respiratoria, peso, talla y test del embarazo en las adolescentes con riesgo del mismo.

Se harán análisis de orina y análisis de sangre: fórmula, recuento, velocidad de sedimentación, hematocrito, glucosa, urea, creatinina, ácido

úrico, triglicéridos, colesterol, calcio, fósforo, proteínas totales, bilirrubina total, directa e indirecta, GOT, GPT, GGT, LDH, fosfasa alcalina, albúmina, BUN, sodio, potasio y cloro. Es también conveniente practicar un EEG, sobre todo en los niños con riesgo de epilepsia, ya que los neurolépticos, especialmente la clorpromazina, descienden el umbral convulsivo.

La evaluación del cuadro clínico y de las características de conducta requiere la exploración clínica detenida del paciente y se completa con la información de los padres, las características de conducta en el colegio y en el barrio, la información dada por el personal del hospital cuando está ingresado, y la observación del paciente en la planta. En los pacientes nuevos es recomendable no iniciar el tratamiento con neurolépticos hasta que hayan pasado unos días que permitan evaluar mejor el cuadro clínico y obtener más información. No obstante esto a veces no es posible, especialmente en los casos de intensa agitación y de sintomatología psicótica aguda y florida.

La descripción de los síntomas debe hacerse desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo, señalando aquellas circunstancias que contribuyen a modificarlos. Deben reseñarse también los hábitos de sueño y alimentación, ya que pueden afectarse con la administración de neurolépticos, y la presencia de movimientos anormales, como estereotipias en los niños autistas o tics en el síndrome de Gilles de la Tourette, de forma que no se confundan con efectos secundarios de la medicación y se pueda apreciar una intensificación de los mismos en caso que se produzca.

## Elección del fármaco

Todos los antipsicóticos son eficaces en el tratamiento de los síntomas psicóticos variando únicamente en la potencia, y por tanto en la dosis, y en el tipo de efectos secundarios (Campbell *et al.*, 1993). Los neurolépticos más potentes e incisivos tienen más efectos secundarios de tipo extrapiramidal, mientras que los neurolépticos sedantes producen más sedación, hipotensión ortostática y síntomas anticolinérgicos (Tabla 4.2).

La elección de un neuroléptico determinado para un paciente concreto tendrá en cuenta los siguientes datos:

- Eficacia comprobada en un tratamiento anterior.
- Buena tolerancia con escasos efectos secundarios en un tratamiento anterior.
- Eficacia en otros miembros de la familia.
- Experiencia del médico con el fármaco concreto.

Si un paciente ha sido tratado previamente con un neuroléptico incisivo con importantes efectos extrapiramidales podrá optarse por otro neuroléptico con un perfil farmacológico diferente. Los neurolépticos sedantes tienen el inconveniente de producir hipotensión ortostática y sedación, pero pueden estar especialmente indicados en un adolescente en pleno episodio maníaco y con importante insomnio. En los pacientes con ideas de suicidio y con riesgo, por tanto, de suicidarse deben evitarse aquellos neurolépticos que son cardiotoxicos a dosis altas, como la tioridazina, la mesoridazina y la pimozida. Los neurolépticos sedantes también se evitarán en pacientes con enfermedades cardíacas, y se tendrá en cuenta que si un paciente está tomando antidepresivos tricíclicos se sumarán los efectos secundarios anticolinérgicos de ambas medicaciones.

En los casos de delirio agudo se optará por un neuroléptico incisivo y no se darán los que producen síntomas anticolinérgicos especialmente la tioridazina. Por el contrario la tioridazina está indicada en pacientes con historia de distonía. En los casos resistentes de esquizofrenia en los adolescentes mayores se recomienda la clozapina.

La elección del tipo de fármaco a administrar tiene especial interés en el caso de los trastornos psicóticos agudos.

Los trastornos psicóticos agudos se caracterizan por el comienzo rápido y a veces súbito de la sintomatología, de tal forma que en un periodo de semanas o de días el paciente presenta un cuadro clínico característico de alucinaciones, delirios, ideas de referencia, insomnio, agitación, ansiedad y en muchos casos agresividad. El cuadro clínico puede deberse a múltiples causas médicas y no médicas, desde la exacerbación de una esquizofrenia hasta el abuso de drogas, la intoxicación por digital, la suspensión del tratamiento con IMAO, la intoxicación por metales pesados, la encefalitis viral, los tumores cerebrales o un desequilibrio metabólico (Tabla 4.5).

Conocer la etiología antes de iniciar el tratamiento es la situación ideal aunque por desgracia no siempre posible. Es imprescindible hacer una historia clínica pediátrica y psiquiátrica con especial atención al modo de presentación y evolución de los síntomas, situación previa, antecedentes personales y familiares, tratamientos anteriores y en curso, consumo de drogas y respuesta al tratamiento con psicofármacos del paciente y de otros miembros de la familia. En los casos con compromiso vital, lo primero es mantener las constantes vitales, monitorizar al paciente, hacer una exploración médica cuidadosa y pedir análisis de laboratorio pertinentes, entre ellos determinación de tóxicos en sangre y orina.

En muchos casos el tratamiento con neurolépticos hay que comenzarlo antes de conocer el diagnóstico definitivo, especialmente en los casos de intensa hiperactividad, agitación y agresividad. La ventaja es que estos

**Tabla 4.5.** Etiología de los trastornos psicóticos agudos

Trastornos psiquiátricos	Exacerbación de la esquizofrenia. Psicosis atípicas. Depresión psicótica. Manía.
Abuso de drogas y síndrome de abstinencia	Abstinencia al alcohol. Anfetaminas y cocaína. Fenciclidina y alucinógenos. Abstinencia a hipnóticos sedantes.
Medicamentos	Agentes anticolinérgicos. Intoxicación por digital. Glucocorticoides y ACTH. Isoniacida. L-Dopa. Agentes antiinflamatorios no esteroideos. Suspensión de IMAO.
Otros agentes tóxicos	Disulfido de carbón. Metales pesados.
Causas neurológicas	Encefalopatía del SIDA. Tumores cerebrales. Epilepsia parcial compleja. Enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Pick precoces en el adulto. Enfermedad de Huntington. Encefalopatía hipoóxica. Encefalitis viral. Cerebritis del lupus. Neurosífilis. Hemorragia cerebral. Enfermedad de Wilson.
Causas metabólicas.	Porfiria intermitente aguda. Enfermedad de Cushing. Encefalopatía hepática precoz. Hipo e hipercalcemia. Hipoglucemia. Hipo e hipertiroidismo. Síndromes paraneoplásicos.

(Tomado de Arana GW y Hyman E. *Handbook of psychiatric drug therapy*. London: Little Brown and Co., 1991)



síntomas mejoran con el tratamiento sea cual sea la etiología. En cualquier caso es muy importante descartar la existencia de ciertos cuadros clínicos que pueden empeorar con determinados antipsicóticos; así los neurolépticos de baja potencia pueden exacerbar la sintomatología de la intoxicación por fenciclidina o los síntomas del delirio anticolinérgico, mientras que el haloperidol incrementará la agitación inherente a la acatisia.

La dosis de medicación se decide en función de la respuesta individual huyendo tanto de las dosis bajas, poco eficaces, que contribuyen a prolongar el sufrimiento del paciente, como de las megadosis que, además de enmascarar el cuadro clínico, tienen más efectos secundarios.

El tratamiento con antipsicóticos es necesario en un amplio número de niños con esquizofrenia junto a la psicoterapia, las técnicas de modificación de conducta, los programas educativos y de habilitación del lenguaje, y el entrenamiento y asesoramiento a los padres. Los neurolépticos mejoran las alucinaciones, los delirios, el trastorno del curso del pensamiento, la hiperactividad y la agresividad en el 40-60 por 100 de los niños con esquizofrenia (Campbell, 1985; Green y Deutsch, 1990). Los neurolépticos más empleados son la clorpromazina, tioridazina, haloperidol y trifluoperazina. La clorpromazina no está indicada en los niños con crisis convulsivas pues descende el umbral convulsivo.

La tioridazina, clorpromazina y haloperidol se recomiendan en el tratamiento de los trastornos de comportamiento del retraso mental y en el trastorno de la conducta. El haloperidol está indicado en el autismo infantil de acuerdo con las pautas dadas en el apartado de indicaciones y el haloperidol, la pimozida y la flufenazina son los neurolépticos de elección en el Síndrome de Gilfés de la Tourette.

## Dosis, preparados y vías de administración

En la Tabla 4.6, se exponen las dosis, pautas de tratamiento, vías de administración, presentación y edad recomendada de los neurolépticos de uso más habitual en la infancia. Las dosis de otros antipsicóticos menos empleados en los niños se exponen en la Tabla 4.7.

El tratamiento se inicia con una dosis baja que se va subiendo de forma progresiva hasta alcanzar la dosis clínicamente eficaz. La respuesta individual a los psicofármacos es extremadamente variable; depende de la edad y de factores de tipo genético, y, por tanto, no es posible conocer *a priori* la dosis óptima de un paciente determinado. Comenzar con una dosis baja tiene el inconveniente de que se tarda un poco más en obtener la respuesta terapéutica, pero tiene la enorme ventaja de que al paciente no se le admi-

Tabla 4.6. Dosificación de los principales antipsicóticos

Nombre genérico	Edad	Dosis	Presentación	Nombre comercial
Clorpromazina	6 meses a 12 años	Oral: 0,5 mg/kg cada 4-6 h. Intramuscular: 0,5 mg/kg cada 6-8 h hasta 40-75 mg. Rectal: 1 mg/kg cada 6-8 h.	Comprimidos de 25 y 100 mg. Gotas, solución al 4 %, 1 gota = 1 mg de clorpromazina. Ampollas de 5 ml, con 25 mg de clorpromazina.	Largactil
	Adolescentes	Oral: 10-25 mg cada 6-8 h, de comienzo, aumentar 20-25 mg/ cada 3 días hasta alcanzar la dosis eficaz. Intramuscular: en pacientes agitados 25 mg que se pueden repetir a la hora y después cada 4-6 h.		
Tioridazina	2 a 12 años Adolescentes	Oral: 10-20 mg/días hasta 3 mg/kg/día. Oral: 75-100 mg/día, en 2 o 3 tomas, hasta 800 mg/día.	Grageas de 10-50-100 mg. Comprimidos de 200 mg, Retard. Gotas, 1 gota = 1 mg de tioridazina. Suspensión: 5 ml = 10 mg de tioridazina.	Meleril
Trifluoperazina	6 a 12 años Adolescentes	1 mg/12-24 h hasta 15 mg/día. 1-5 mg/12 h hasta 20-40 mg/día.	Grageas de 1,2 y 5 mg.	Eskazine
Haloperidol	3 a 12 años (peso 15 a 40 kg) Adolescentes	0,5-0,15 mg/kg/día, o superiores, 0,5-5 mg/8-12 h o superiores.	Tabletas de 10 mg. Gotas, 1 gota = 0,1 mg de haloperidol. Ampollas de 1 cc, con 5 mg de haloperidol.	Haloperidol

(Tomado de Mardomingo MJ: *Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos, 1994.)

**Tabla 4.7.** Dosificación de otros antipsicóticos

Fármaco	Dosificación diaria en mg (mg/kg)	
	Niños	Adolescentes
Tiotixeno	1,0-6,0 (0,1-2,0)	5,0-45
Molindona	1,0-155 (0,1-2,0)	75-255
Loxapina	No estudiada	25-200
Pimozida	1-6 (no superar 0,3 mg/kg)	1-9 (no superar 0,3 mg/kg)
Clozapina	100-450	100-600

(Modificado de McClenan J y Werry J. Practice parameters for the assesment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 5: 616-635.)

nistrará una dosis superior a la que necesita, reduciéndose las reacciones adversas, especialmente las distonías agudas y la sedación. La dosis de antipsicótico se va incrementando hasta que se produce una de estas circunstancias: *a)* se observa una remisión completa de los síntomas; *b)* se alcanza la dosis más alta recomendada de ese neuroléptico; *c)* aparecen efectos secundarios importantes; *d)* el aumento de la dosis no se traduce en mejoría de los síntomas o incluso se produce un empeoramiento (Green, 1991).

Seguir aumentando la dosis de fármaco incluso después de observarse cierta mejoría de la sintomatología, tiene como finalidad averiguar si una dosis superior proporciona a ese paciente concreto, unos beneficios terapéuticos aún mayores sin que aumenten las reacciones adversas. Es decir, hay que averiguar en todos los casos cuál es la dosis óptima de fármaco, cuál es la dosis mínima eficaz con menos reacciones adversas, y esto sólo puede hacerse mediante tanteo de diferentes dosis.

Si el paciente no mejora a pesar de recibir una dosis que es habitualmente eficaz o se producen reacciones adversas intensas se optará por otro neuroléptico.

La dosis diaria total de neuroléptico se reparte en tres tomas, y el aumento de dosis se hace cada dos o tres días hasta llegar a la dosis óptima individual. Una vez que ésta se alcanza y el paciente está estabilizado puede darse una dosis única por la noche. El aumento de peso del niño con la edad y el empeoramiento del cuadro clínico pueden requerir nuevos ajustes de dosis.

### ***Episodios psicóticos agudos***

La dosis de fármaco en los episodios psicóticos agudos puede oscilar de 0,5-9,0 mg/kg/día de clorpromazina o su equivalente (Campbell *et al.*, 1993). El haloperidol es muy eficaz en el tratamiento de pacientes agitados

y agresivos que suponen un auténtico riesgo para sí mismos y para los demás. La dosis de 5 mg i.m. puede ser suficiente; si no es así, se puede repetir. También está indicado en estos casos de difícil control la administración de una benzodiazepina del tipo del lorazepam a la dosis de 1-2 mg oral o intramuscular, que se puede repetir cada una o dos horas según las necesidades del paciente.

El haloperidol se recomienda también en los episodios maniacos agudos a la dosis de 8-10 mg/día.

Si el neuroléptico elegido no es eficaz en el tratamiento del cuadro psicótico después de un periodo de seis semanas, debe cambiarse a otro neuroléptico. La primera acción de los antipsicóticos es de tipo sedante y suele aparecer de forma inmediata; la acción antipsicótica se manifiesta habitualmente al cabo de una o dos semanas aunque también puede manifestarse antes.

Transcurridas 4-12 semanas de tratamiento suele observarse una mejoría de los síntomas psicóticos, sobre todo de los síntomas positivos de la esquizofrenia aunque aún pueden persistir la confusión, desorganización y disforia. Puede intentarse en este momento un descenso de la dosis, con el fin de disminuir las reacciones adversas, sobre todo si el control de la fase aguda precisó dosis altas de medicación. No obstante, el descenso de dosis está contraindicado cuando se sigue de la reaparición de síntomas positivos (McClellan y Werry, 1994).

### *Tratamiento profiláctico con fármacos antiparkinsonianos*

No existe un acuerdo unánime respecto de la administración sistemática de agentes antiparkinsonianos junto con el neuroléptico. La medicación anticolinérgica asociada al neuroléptico está indicada al menos en cuatro circunstancias: *a)* cuando se usen neurolépticos de alta potencia; *b)* en los adolescentes varones, que tienen un riesgo mayor de sufrir distonías (Arana *et al.*, 1988); *c)* en aquellos que tienen una historia previa de reacciones distónicas, y *d)* cuando es necesario elevar rápidamente la dosis de neuroléptico. El clorhidrato de biperideno a la dosis de 2 mg, dos, tres o cuatro veces al día, reduce el riesgo de distonías agudas sobre todo en los adolescentes y en los jóvenes. Transcurridos dos o tres meses debe intentarse la suspensión progresiva del fármaco antiparkinsoniano ya que no será necesario en el futuro en aproximadamente 2/3 de los pacientes (Simpson y May, 1985).

La aparición de distonías agudas, parkinsonismo y acatisia puede facilitar la desconfianza del paciente y de los familiares respecto de la medicación y respecto del médico, favoreciendo un mal cumplimiento del tratamiento.

### *Mantenimiento de la medicación*

El tratamiento con antipsicóticos debe mantenerse el menor tiempo posible, de modo especial en los niños y adolescentes, dados los efectos secundarios a corto y a largo plazo. Incluso en enfermedades crónicas como el autismo, el Gilles de la Tourette o la esquizofrenia, se suspenderá la medicación temporalmente, y es posible que la mejoría de los síntomas obtenida con el neuroléptico se mantenga, y sólo en el caso de recrudescimiento volverá a instaurarse el tratamiento.

La suspensión de la medicación se hace lentamente para evitar la aparición de síntomas de abstinencia especialmente si el tratamiento ha sido de larga duración. La suspensión brusca de los neurolépticos se acompaña en un 10 por 100 de niños y adolescentes de anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, sudoración y deterioro de la conducta (Gualtieri *et al.*, 1984). En los casos en que aparece discinesia tardía se intentará no volver a dar la medicación.

En los casos de esquizofrenia la medicación debe mantenerse como mínimo durante un periodo de 6 meses con el fin de evitar las recaídas. Transcurrido este tiempo y desaparecido el cuadro clínico se intentará la suspensión de la medicación, ya que un grupo de pacientes no volverá a precisarla. Si reaparece la sintomatología, o si se trata de pacientes crónicos o con múltiples recaídas, se mantendrá la medicación en la dosis óptima para ese paciente. Se harán controles periódicos y se evaluará cada seis meses, de acuerdo con los criterios citados, la posible suspensión de la medicación.

Los antipsicóticos de acción prolongada no se recomiendan en los niños. Estos neurolépticos están indicados en adolescentes con esquizofrenia crónica y que no cumplen el tratamiento.

Se calcula que aproximadamente el 25 por 100 de los pacientes adultos que sufren una esquizofrenia no responden al tratamiento con antipsicóticos (Simpson y Wilson, 1989). Se considera que la medicación no es eficaz cuando se ha tratado al paciente de forma sucesiva con dos neurolépticos químicamente distintos durante el tiempo recomendado y con las dosis adecuadas, y se tiene la certeza de que el paciente ha tomado de forma correcta la medicación, es decir, ha cumplido el tratamiento. En estos casos, y siempre que el paciente no tenga una enfermedad cardíaca ni sea proclive a padecer convulsiones, está indicado el tratamiento con clozapina, que es eficaz en el 30 por 100 de las esquizofrenias resistentes del adulto (Meltzer, 1992; Safferman *et al.*, 1991) y parece ser también eficaz en los adolescentes (Birmaher *et al.*, 1992; Jacobsen *et al.*, 1994) y en los niños (Towbin *et al.* 1994; Frazier *et al.*, 1994; Mozes *et al.*, 1994).

La mayor ventaja de la clozapina es que no produce discinesia tardía; no obstante puede originar reacciones adversas que deben ser controladas, especialmente agranulocitosis, presente en la quinta parte de los pacientes, convulsiones y ganancia de peso. También puede producir taquicardia, hipotensión, sialorrea, sedación y estreñimiento (Jacobsen *et al.*, 1994).

En los adultos se recomienda empezar con una dosis de 25 mg, dos veces al día, y subir lentamente a lo largo de varias semanas hasta alcanzar una dosis de 300 mg/día. Si no se obtiene respuesta terapéutica se puede continuar la dosis hasta los 600 mg/día, sin olvidar que la probabilidad de que se presenten convulsiones aumenta de modo proporcional a la dosis de fármaco, de forma que pasa de 1-2 por 100 con 300 mg/día a 3-5 por 100 con 600 mg/día.

En los niños mayores y adolescentes se recomienda empezar con 12,5 mg/día y subir lentamente, duplicando la dosis a los dos días y luego aumentar 25 mg en días alternos hasta alcanzar la dosis eficaz, que se reparte en dos dosis al día. Es muy importante el control de los posibles síntomas secundarios y es obligado hacer análisis de sangre con recuento de la serie blanca semanalmente (Towbin *et al.* 1994) durante el tratamiento y varias semanas después de haberlo suspendido. Es probable que los niños y los adolescentes no requieran dosis superiores a los 300-450 mg/día. Es aconsejable no sobrepasar la dosis de 600 mg/día.

## REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDAD

Los neurolépticos se caracterizan por tener reacciones adversas que son molestas para el paciente y que complican tanto la puesta en marcha del tratamiento como el cumplimiento del mismo. Los efectos adversos más relevantes son: neurológicos, cardiacos, oculares, cutáneos, endocrinos, hemáticos y hepáticos. Todos ellos son inherentes a la eficacia terapéutica del medicamento. En los niños y adolescentes son especialmente relevantes las posibles repercusiones en el desarrollo cognitivo y en el aprendizaje.

### Neurológicos

#### *Distonías agudas*

Son más frecuentes en los adolescentes varones, en la primera semana de tratamiento y con los neurolépticos de alta potencia. El paciente sufre

hipertonía muscular, contracciones tónicas y calambres, que se presentan de forma aguda y afectan preferentemente a la cara, cuello, boca y lengua. También puede darse opistótonos, crisis oculogiras, y en casos extremos afectarse la musculatura de la laringe con compromiso respiratorio. A veces el paciente refiere dificultad para tragar.

El tratamiento de las distonías agudas se hace con fármacos anticolinérgicos del tipo del biperideno, 2 mg i.m. o i.v. o la difenidramina 25-50 mg i.m. o i.v. con rápida remisión de los síntomas. Si a los veinte minutos no se ha producido mejoría, se debe repetir la dosis. La medicación anticolinérgica debe mantenerse con el neuroléptico, por ejemplo 2 mg de biperideno dos veces al día. La reaparición de nuevas distonías agudas aconseja cambiar a otro neuroléptico de potencia más baja.

### *Parkinsonismo*

Los síntomas más frecuentes son bradicinesia, rigidez, inexpresividad facial, temblor, signo de la rueda dentada, disminución del balanceo de los brazos al caminar, posturas encorvadas y babeo. Uno de los síntomas más graves es la acinesia, que consiste en falta de espontaneidad, escaso lenguaje y lentitud para iniciar los movimientos, difícil de distinguir de la catatonía. La sintomatología suele presentarse después de varias semanas de tratamiento, preferentemente entre la 2.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> semana y es más frecuente con los neurolépticos de alta potencia. La clozapina no suele inducir parkinsonismo. El tratamiento consiste en administrar fármacos antiparkinsonianos y reducir la dosis de neuroléptico lo más posible. También puede cambiarse a un neuroléptico de baja potencia como la tioridazina. En los casos de acinesia debe suspenderse el neuroléptico hasta que desaparezca el síntoma y después reanudarlo a dosis muy bajas que se suben lentamente.

### *Acatisia*

La acatisia es un síntoma especialmente desagradable para el paciente que tiene la necesidad imperiosa de estar moviéndose sin poder parar. El paciente no logra permanecer sentado, aparece agitado y ansioso, y es difícil distinguir de la ansiedad y del descenso de la necesidad de dormir que acompañan en ocasiones a la instauración del tratamiento con neurolépticos. El tratamiento de la acatisia consiste en reducir el neuroléptico a la mínima dosis eficaz. También se recomienda el tratamiento con bloqueantes betaadrenérgicos, anticolinérgicos, benzodiazepinas y clonidina. En la Tabla 4.8 se exponen las pautas de tratamiento de acuerdo con la situación clínica del paciente y el tratamiento previo.

**Tabla 4.8.** Tratamiento de la acatisia

Situación clínica	Elección terapéutica
A. En tratamiento con neuroléptico de alta potencia sin otros SEP.	1. <sup>a</sup> Bloqueante betaadrenérgico: Propranolol, 10-30 mg/3 veces al día. 2. <sup>a</sup> Anticolinérgico: Biperideno, 2 mg/2 veces al día. 3. <sup>a</sup> Benzodiazepina: Lorazepam, 1 mg/3 veces al día o clonazepam, 0,5 mg/2 veces al día.
B. En tratamiento con neuroléptico de baja potencia o con un neuroléptico y un antidepresivo tricíclico sin otros SEP.	1. <sup>a</sup> Propranolol, 10-30 mg/3 veces al día. 2. <sup>a</sup> Lorazepam, 1 mg/3 veces al día, o clonazepam, 0,5 mg/2 veces al día. 3. <sup>a</sup> Biperideno, 1 mg/2 veces al día (atención a la suma de efectos anticolinérgicos).
C. En tratamiento con un neuroléptico existen otros SEP.	1. <sup>a</sup> Biperideno, 2 mg/2 veces al día. 2. <sup>a</sup> Biperideno más propranolol, 10-30 mg/3 veces al día. 3. <sup>a</sup> Biperideno más lorazepam, 1 mg/3 veces al día o clonazepam, 5 mg/2 veces al día.
D. Existen otros SEP y la acatisia no cede a un anticolinérgico.	1. <sup>a</sup> Biperideno, 2 mg/2 veces al día, más propranolol, 10-30 mg/3 veces al día. 2. <sup>a</sup> Biperideno, 2 mg/2 veces al día, más lorazepam 1 mg/3 veces al día, o, clonazepam, 0,5 mg/2 veces al día.

SEP: Síntomas extrapiramidales.

(Adaptado de Arana GW y Hyman SE. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Boston: Little Brown and Company, 1991.)

### *Síndrome neuroléptico maligno*

Constituye una forma de respuesta extremadamente grave al tratamiento con antipsicóticos. Los síntomas esenciales son rigidez, fiebre, inestabilidad autonómica, delirio y aumento de la creatinfosfoquinasa. La mortalidad en los adultos supera el 30 por 100 y también se ha descrito en jóvenes. Los síntomas aparecen en un periodo de horas o de semanas, y la rigidez suele preceder a la fiebre y al desequilibrio del sistema autónomo. Se observan variaciones en la tensión arterial que puede pasar de la hipotensión a la hipertensión y, viceversa, taquicardia, diaforesis, palidez y arritmias. Si el paciente está deshidratado, la mioglobinuria consecutiva puede desembocar en fracaso renal.



Otras alteraciones motrices además de la rigidez son el temblor, la acinesia y los movimientos involuntarios. Al delirio y la confusión se unen oscilaciones en el nivel de conciencia con estupor, coma, agitación y convulsiones.

En los tests de laboratorio hay un aumento de la CPK, transaminasas y LDH, así como ligera leucocitosis.

El tratamiento exige la suspensión del antipsicótico y la puesta en marcha de las medidas terapéuticas encaminadas a la normalización de la tensión arterial, temperatura, hidratación, función renal y cardíaca, etc. La diálisis está indicada en caso de fracaso renal, aunque no contribuirá a la más rápida eliminación del neuroléptico, ya que estos fármacos tienen una afinidad elevada por las proteínas plasmáticas y los tejidos periféricos.

Para algunos autores el tratamiento con bromocriptina, dantrolone o ambos medicamentos conjuntamente, desciende la morbilidad de este grave cuadro clínico, (Rosenberg y Green, 1989). En los adultos se recomiendan dosis de bromocriptina de 2,5 mg/3 veces al día por vía oral, hasta 5-10 mg/3 veces día. La dosis de dantrolone son de 0,8-10 mg/kg/día; no obstante, dosis de 1-3 mg/kg/día vía oral o intravenosa repartida a lo largo del día suele ser suficiente.

La clozapina no produce síndrome neuroléptico maligno y lo hace rara vez la tioridazina. Dado que el síndrome neuroléptico maligno suele repetirse, es aconsejable reiniciar el tratamiento antipsicótico del paciente una vez recuperado con tioridazina. La deshidratación, la desnutrición y las enfermedades intercurrentes se consideran factores facilitadores del trastorno.

### ***Discinesia tardía***

Consiste en un cuadro clínico de movimientos involuntarios de carácter permanente o de larga duración consecutivo a la administración prolongada de antipsicóticos preferentemente (Campbell *et al.*, 1988; Richardson *et al.*, 1991). La prevalencia en los niños es de un 8 por 100 hasta un 51 por 100 (Gualtieri *et al.* 1984; Campbell *et al.*, 1983) y se han descrito también después de un tratamiento con neurolépticos de corta duración. Los movimientos anormales afectan especialmente a la lengua, cara, músculos del cuello, extremidades superiores e inferiores y tronco; también pueden afectarse los músculos de la deglución y respiración. El trastorno suele comenzar por movimientos bucolinguales de tipo masticatorio, protusión lingual, fruncimiento de los labios, protusión de la lengua en las mejillas, muecas, parpadeos y movimientos de los músculos periorbitarios. Los movimientos involuntarios y muy finos de la lengua pueden ser un síntoma precoz.

La discinesia tardía puede comenzar durante el tratamiento con antipsicóticos y no observarse clínicamente pues los síntomas quedan enmascarados con la medicación. Estos síntomas se manifestarán al suspender el fármaco y su carácter mantenido dará el diagnóstico, diferenciándose de la discinesia transitoria, consecutiva a la suspensión del tratamiento con neurolépticos, que desaparece en unas semanas.

No existe un tratamiento eficaz; por tanto se recomienda la suspensión del neuroléptico o su reducción al mínimo. La evaluación clínica del paciente, el tipo de trastorno que sufre y las ventajas y desventajas de suspender el antipsicótico, junto con la propia opinión del paciente y de la familia, marcarán la línea a seguir. Ya que la discinesia tardía no se puede tratar, es fundamental intentar su prevención, dando neurolépticos sólo cuando están indicados, en la dosis óptima para el paciente, que es siempre la dosis mínima eficaz, y durante el menor tiempo posible. En opinión de algunos autores la medicación anticolinérgica favorece la aparición de discinesia tardía; por tanto se administrarán con los neurolépticos de alta potencia y en pacientes con tendencia a presentar síntomas extrapiramidales, procurando suspenderlos al cabo de dos o tres meses.

El diagnóstico precoz de la discinesia tardía es muy importante. Conviene hacer revisiones periódicas en los niños, cada tres meses, para detectar la posible aparición de movimientos anormales. Para un control más cuidadoso y objetivo puede emplearse la «Escala de movimientos anormales involuntarios» (National Institute of Mental Health, 1985).

Se cree que todos los neurolépticos pueden producir indistintamente discinesia tardía, excepto la clozapina.

El diagnóstico diferencial de la discinesia tardía hay que hacerlo con otras enfermedades neurológicas, medicamentos e intoxicaciones, que dan también movimientos anormales (Tabla 4-9).

## Otras reacciones adversas

Los neurolépticos de baja potencia como la tioridazina y la mesoridazina pueden enlentecer la conducción cardíaca. También tiene esta acción la pimozida. En el ECG se observa prolongación de los intervalos QT y PR y depresión del segmento ST; puede darse también un aumento de la tasa cardíaca. Estos efectos secundarios son raros con dosis terapéuticas de neuroléptico; por el contrario se presentan con dosis excesivas o en pacientes con enfermedades cardíacas. En este caso se recomienda cambiar a otro neuroléptico, preferentemente de alta potencia. Uno de los efectos secundarios de la clozapina es la taquicardia que es independiente de la hipotensión y puede tener carácter grave.

**Tabla 4.9.** Diagnóstico diferencial de la discinesia tardía

Enfermedades neurológicas	Enfermedad de Huntington. Enfermedad de Wilson. Síndrome de Fahr. Distonías idiopáticas. Distonías orales espontáneas (síndrome de Meige). Distonías de torsión. Encefalitis. Anoxias cerebrales.
Fármacos	Antidepresivos. Anticolinérgicos. Litio. L-Dopa. Fenitofina. Anfetaminas. Magnesio y otros metales pesados.

La hipotensión postural es propia de los neurolépticos de baja potencia: clorpromazina, tioridazina y clozapina. Mejora con la posición en supino y es recomendable que el paciente evite los cambios bruscos de posición. Rara vez precisa la administración de fluidos por vía intravenosa.

La acción anticolinérgica de los antipsicóticos, especialmente los de baja potencia como clorpromazina, tioridazina, y de los fármacos antiparkinsonianos pueden causar dificultades de acomodación y visión borrosa. Otros efectos secundarios oculares son el glaucoma y la pigmentación de la conjuntiva, córnea, retina y cristalino. Es muy importante tener en cuenta que la tioridazina a dosis altas produce retinopatía pigmentaria; por tanto nunca deben superarse los 800 mg/día. Otros efectos anticolinérgicos son: estreñimiento, fleo paralítico y retención urinaria.

Desde el punto de vista endocrinológico los antipsicóticos pueden dar hiperprolactinemia mediante bloqueo de la inhibición de secreción de prolactina. En las mujeres puede traducirse en galactorrea y amenorrea, y en los hombres en impotencia. Otros efectos secundarios son el aumento de peso, al parecer menor con la molindona, la hiperglucemia, glucosuria e hipoglucemia. La clozapina no afecta la secreción de prolactina.

La clorpromazina puede ocasionar en las 4-8 primeras semanas de tratamiento ictericia colostática. Debe cambiarse a otro neuroléptico.

Desde el punto de vista hematológico los neurolépticos pueden producir leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, anemia aplásica y pancitopenia.

Un efecto secundario especialmente grave de la clozapina es la agranulocitosis. Tal como se indicaba en un apartado anterior es imprescindible hacer recuentos semanales de la serie blanca durante el tratamiento y durante varias semanas después de haberlo suspendido. Un descenso del 50 por 100 o una cifra de leucocitos inferior a 3.000 requieren la suspensión inmediata del tratamiento.

Otro efecto secundario de los neurolépticos son las reacciones cutáneas del tipo de urticarias y dermatitis, sobre todo con los neurolépticos de baja potencia como la clorpromazina. Pueden observarse eritemas maculopapulares y dermatitis exfoliativa. También puede observarse fotosensibilidad con la aparición de quemaduras por exposición al sol, reacciones anafilácticas, asma, edema de laringe y edema angioneurótico.

### **Contraindicaciones**

La administración de neurolépticos está absolutamente contraindicada en los estados comatosos, en la depresión del SNC de carácter tóxico, y en los casos de hipersensibilidad a estos fármacos. La aparición de reacciones adversas severas como agranulocitosis, síndrome neuroléptico maligno o discinesia tardía requiere su suspensión.

### **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**

Las interacciones más destacadas de los antipsicóticos con otras drogas se exponen en la Tabla 4.10.

Los antipsicóticos interactúan en primer lugar con las drogas que tienen un efecto depresor del SNC, como el alcohol, sedantes, hipnóticos, barbitúricos, opiáceos o antihistamínicos, ya que se suma el efecto depresor de ambos fármacos. Su acción anticolinérgica se suma asimismo a la propia de los fármacos de este grupo, pudiendo darse un bloqueo colinérgico que se traduciría en confusión, desorientación, delirio y empeoramiento de los síntomas psicóticos ya existentes. Estos efectos secundarios pueden confundirse clínicamente con una falta de respuesta al tratamiento.

### **FACTORES PREDICTORES DE LA RESPUESTA A LOS ANTIPSIKÓTICOS**

La búsqueda de factores capaces de predecir la respuesta de un paciente al tratamiento con antipsicóticos tiene un gran interés, ya que permitiría

**Tabla 4.10.** Interacciones de los fármacos antipsicóticos con otras drogas

<b>Agente</b>	<b>Efecto</b>
Adrenalina	Hipotensión.
Alcohol	Aumenta depresión SNC.
Anestésicos	Potenciación hipotensión.
Anfetaminas	Antagonizan el efecto terapéutico.
Antiácidos	Disminuye la absorción del neuroléptico.
Anticolinérgicos	Desciende absorción. Se suman efectos anticolinérgicos.
Anticonvulsivantes	Posible descenso de la acción anticonvulsiva.
Antidepresivos tricíclicos	Aumentan niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos. Se suman efectos hipotensores y anticolinérgicos.
Antihipertensivos	Hipotensión.
Antihistamínicos	Se suma la acción depresora del SNC.
Barbitúricos	Desciende el nivel de neuroléptico.
Benzodiazepinas	Se suma la acción depresora del SNC.
Estrógenos	Puede aumentar el nivel plasmático de neuroléptico.
Hipnóticos sedantes	Se suma la acción depresora del SNC.
Levodopa	Antagoniza el efecto terapéutico.
Litio	Posible sinergismos tóxico con el haloperidol originando incluso un síndrome neuroléptico maligno.
Quinidina	Puede potenciar efectos cardíacos.

(Modificado de Lydiard RB, Carman JS y Gold MS. Antipsychotics: Predicting response/maximizing efficacy. En: Gold MS, Lydiard RB, Carman JS. *Advances in Psychopharmacology: Predicting and improving treatment response*. Florida: CRC Press, 1984; págs. 179-224.)

no tratar a aquellos pacientes que no mejoran con estos fármacos. La mayoría de los autores coinciden en señalar como factores de mal pronóstico los siguientes: comienzo precoz, comienzo de tipo insidioso, larga duración de la sintomatología, dificultades de adaptación social previas al inicio del trastorno, afecto embotado, sensorio normal, ausencia de factores precipitantes, historia familiar de esquizofrenia, presencia de déficit neuropsicológicos, anomalías estructurales del cerebro y nivel socioeconómico desfavorecido. Se consideran factores de buen pronóstico: comienzo tardío, inicio agudo de los síntomas, duración corta de la enfermedad, adaptación social adecuada previa, síntomas afectivos, ansiedad, estado confusional, factores precipitantes del cuadro clínico, antecedentes familiares de trastornos afectivos, ausencia de antecedentes familiares de esquizofrenia y rápida respuesta a la medicación

Sin embargo todas estas variables son más bien factores pronósticos del curso general de la enfermedad y no tanto factores predictores de la respuesta terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson LT, Campbell M, Grega DM *et al.* Haloperidol in the treatment of infantile autism: Effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry*, 1984; *141*: 1J35-1202.
- Arana GW, GoffD, Baldessarini RJ *et al.* The effect of anticholinergic prophylaxis on neuroleptic-induced dystonia. *Am J Psychiatry*, 1988; *145*: 993.
- Ballerger JC, Reus VI, Post RM. The «atypical» presentation of adolescent mania. *Am J Psychiatry*, 1982; *139*: 602-606.
- Birmaher B, Baker R, Kapur S *et al.* Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; *31*: 160-164.
- Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; *32*: 223-224.
- Burd L, Kerbeshian JA North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; *26*: 347-350.
- Campbell M. Schizophrenic disorders and pervasive developmental disorders/infantile autism. En: Wiener JM (ed.). *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescent disorders* New York: 1985, págs. 113-150.
- Campbell M, Adams P, Perry R *et al.* Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: a prospective study. *Psychopharmacol Bull*, 1988; *24*: 251-255.
- Campbell M, Anderson LT, Green WH *et al.* Psychopharmacology. En: Cohen D, Donnellan A (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Nueva York: John Wiley and Sons, 1987; págs. 545-565.
- Campbell M, González NM, Ernst M *et al.* Antipsychotics (neuroleptics). En: Werry JS, Aman MG, (eds.). *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. New York: Plenum Medical, 1993; págs. 269-296.
- Campbell M, Green WH, Deutsch SI. *Child and adolescent psychopharmacology*. Beverly Hills: Sage Publications, 1985.
- Campbell M, Grega DM, Green WH *et al.* Neuroleptic-induced dyskinesias in children. *Clin Neuropharmacol*, 1983; *6*: 207-222.
- Caplan R, Shields WD, Mori L *et al.* Middle childhood onset of interictal psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991; *30*: 893-896.
- Carlson GA, Kashani JH. Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *J Affective Disord*, 1988; *15*: 219-226.
- Cohen DJ, Donnellan AM. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Nueva York: Wiley, 1987.
- Crow TJ. The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 1985; *77*:471-486.

- Del Beccaro MA, Burke P, McCauley E. Hallucinations in children: A follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 462-465.
- Frazier JA, Gordon CT, McKenna K *et al*. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 53:658-663.
- Garralda ME. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders: II. The follow-up study. *Psychol Med*, 1984; 14: 597-604.
- Gillberg C, Svennerholm L, Hamilton-Hellberg C. Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *J Autism Developmental Disorders*, 1983; 13: 383-396.
- Gordon CT, Frazier JA, McKenna K *et al*. Childhood onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull*, 1994; 20: 697-712.
- Green W H. Principles of psychopharmacotherapy and specific drug treatments. En: Melvin L (ed.). *Child and adolescent psychiatry. A comprehensive textbook*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
- Green WH, Campbell M, Hardesty AS *et al*. A comparison of schizophrenic and autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1984; 23: 399-409.
- Green WH, Deutsch SI. Biological studies of schizophrenia with childhood onset. En: Deutsch S I (ed.). *Application of basic neuroscience to child psychiatry*. Nueva York: Plenum Medical, 1990; págs. 217-229.
- Green WH, Padron-Gayol M, Hardesty AS *et al*. Schizophrenia with childhood onset: A phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 968-976.
- Gualtieri CT, Quade D, Hicks RE *et al*. Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 1984; 141: 20-30.
- Humberto Quintana MD, Matcheri Keshavan MD. Risperidone in children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 70:1292-1296.
- Insel TR, Akiskal H. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: Phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry*, 1986; 143: 1527-1533.
- Jacobsen LK, Walter MC, Edwards JE *et al*. Clozapine in the treatment of a young adolescent with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 645-650.
- Kotsopoulos S, Kanigsberg J, Cote A *et al*. Hallucinatory experiences in nonpsychotic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 375-380.
- Locascio JJ, Malone RP, Small AM *et al*. Factors related to haloperidol response and dyskinesias in autistic children. *Psychopharmacol Bull*, 1991; 27: 119-126.
- Lucas A R, Beard C M, Rajput A *et al*. Tourette syndrome in Rochester, Minnesota, 1968-1979. En: A J Friedhoff, T N Chase (eds.), *Gilies de la Tourette syndrome*. Nueva York, Raven, 1982.
- Mardomingo MJ. Esquizofrenia. En: Mardomingo M J (ed.). *Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos, 1995; págs. 349-381.

- McClellan J, Werry J. Practice parameters for the assesment and treatment of children and adolescent with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 616-635.
- Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull*, 1992; 18: 515-541.
- Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ. The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 1986; 6: 329.
- Meyers B, Tune LE, Coyle JT. Clinical response and serum neuroleptic levéis in childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1980; 137: 1459-1460.
- Mikkelsen EJ. Efficacy of neuroleptic medication in pervasive developmental disorders in childhood. *Schizophrenia Bull*, 1982; 8: 320-332.
- Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette s disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1981; 138: 1572-1576.
- Mozes TR, Toren P, Chernauzan N *ex al*. Clozapine treatment of very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 65-70.
- National Institute of Mental Health. Abnormal involuntary movement scale. *Psychopharmacol Bull*, 1985; 21: 1077-1080.
- Nunn KP, Lask B, Cohen M. Viruses, neurodevelopmental disorder and childhood psychosis. *J Child Psychol Psychiatry*, 1986; 27: 55-64.
- Perry R, Campbell M, Adams P *et al*. Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: Continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989; 28: 87-92.
- Propping P. Genetic disorders presenting as «schizophrenia». *Human Genetics*, 1983; 65: 1-10.
- Richardson MA, Haugland G, Craig TJ. Neuroleptic use, parkinsonian syntoms, tardive dyskinesia, and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1322-1328.
- Rivera-Calimlim L, Griesbach PH, Perlmutter R. Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. *Clin Pharmacol Ther*, 1979; 26: 114-121.
- Roberts GW, Done DJ, Bruton C. A «mock up» of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like-psychosis. *Biol Psychiatry*, 1990; 28: 127-143.
- Rosen LN, Rosentel NE, VanDosen PH *et al*. Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1523-1524.
- Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 1927.
- Rothstein A. Hallucinatory phenomena in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1981; 20: 623-635.
- Russel AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989; 28: 399-407.
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM *et al*. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull*, 1991; 17: 247-261.



- Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG *et al.* *Gilíes de la Tourette syndrome* (2." ed). Nueva York: Raven Press, 1988.
- Shapiro ES, Shapiro AK, Fulop G *et al.* Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilíes de la Tourette" s syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 722.
- Simpson GM, May PR. Schizophrenia: somatic treatment. En: Kaplan HI, Sadock BJ (eds.) *Comprehensive texbook of psvchiatry (IV)*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985; págs. 713-724.
- Simpson GM, Wilson WH. Strategies for treating nonresponding schizophrenic. En: Schulz SC, Tamminga C, (eds.). *Schizophrenia: Scientific progress*. New York: Oxford University Press, 1989; págs. 351-357.
- Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV *et al.* Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull*, 1992; 28: 183-186.
- Steinhausen H, Gobel D, Breinlinger M *et al.* A community survey of infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 1986; 25: 186-189.
- Tolosa E, Bayes A, Muñoz JA. Síndrome de Gilíes de la Tourette: diagnóstico, patogenia y tratamiento. *Med Clin (Barc)*, 1983; 80: 592-596.
- Towbin KE, Dykens EM, Pugliese RG. Clozapine for early developmental delays with childhood-onset schizophrenia: Protocol and 15-month outeome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 651-657.
- Zahner GE P, Pauls DL. Epidemiological surveys of infantile autism. En: Cohen DL, Donnellan AM (eds.). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Nueva York: Wiley, 1987; págss. 199-210.



# 5

## ANTIDEPRESIVOS

María Jesús Mardomingo Sanz

### INTRODUCCIÓN

Los antidepresivos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que tienen en común su acción terapéutica sobre la sintomatología depresiva y son por tanto los fármacos de elección en el trastorno depresivo mayor. El aumento de la incidencia y prevalencia de la depresión en los niños y adolescentes en las últimas décadas hace más urgente profundizar el estudio de los antidepresivos en estas edades. Sus indicaciones coinciden en gran parte con las propias del adulto y se añaden algunas de carácter específico. Los antidepresivos están indicados en la depresión mayor, enuresis, trastorno hipercinético, ansiedad a la separación, fobia escolar, trastornos del sueño, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico y tics que se acompañan de trastorno hipercinético.

Un tema crucial de discusión en Psiquiatría Infantil es en qué medida los antidepresivos son superiores al placebo en el tratamiento de la depresión de los niños y de los adolescentes (Jensen *et al.*, 1992). Hasta el momento actual esta superioridad no está claramente demostrada, lo cual no quiere decir que no exista. La enorme dificultad, por razones éticas y legales, para hacer ensa-

yos clínicos en los niños da lugar a que el número de estudios controlados sea escaso y las muestras de pacientes reducidas y no siempre homogéneas. Una situación similar se produjo con los adultos en los años sesenta: la imipramina y los inhibidores de la monoamino oxidasa no daban mejor resultado que el placebo en los pacientes depresivos (Morris y Beck, 1974). Por otra parte la eficacia del placebo como antidepresivo, no es exclusiva de los niños y adolescentes, sino que sigue dándose en la actualidad en los estudios en adultos, sin que se conozca muy bien el mecanismo por el que se produce.

Antes de sacar la conclusión de que los antidepresivos no son útiles en los niños y en los adolescentes hay que mejorar la metodología de la investigación en estas edades. En primer lugar se necesitan muestras de pacientes mucho más grandes, con diseños rigurosos de los estudios y seguimientos apropiados. Es probable que los niños y adolescentes respondan de forma distinta a los adultos a la medicación antidepresiva por razones bioquímicas, evolutivas y neuroendocrinas. Es también posible que sólo determinados fármacos tengan una acción terapéutica a esta edad y que sólo determinados pacientes respondan a esos mismos fármacos. Hacer trabajos capaces de detectar esos fármacos y esos pacientes es un buen objetivo para los próximos años.

## CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Los antidepresivos comprenden tres grupos de fármacos: 1) Antidepresivos tricíclicos, 2) Otros antidepresivos. 3) Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Los más utilizados en los niños y adolescentes son los antidepresivos tricíclicos y a ellos se dedicará una atención preferente en este capítulo.

Los antidepresivos tricíclicos y los otros antidepresivos se agrupan bajo el término de antidepresivos heterocíclicos, dada su estructura cíclica común, aunque distinta, y su efecto inhibidor de la recaptación de diferentes monoaminas (Tabla 5.1). Los inhibidores de la monoamino oxidasa se caracterizan por la acción inhibidora de esta enzima. En primer lugar, y de forma casual, se descubrió el efecto euforizante de la iproniácida, al emplearse como antituberculoso. Más tarde se incorporaron la tranilcipromina, isocarboxácida, nialamida y fenelzina. En los últimos años se ha sintetizado un nuevo tipo de IMAO que son selectivos frente a la MAO tipo A, tienen carácter reversible y la interacción con los alimentos es menor. Comprenden la moclobemida y la brofaromina (Tabla 5.1).

Desde el punto de vista de la estructura química los antidepresivos tricíclicos son similares a las fenotiazinas y de hecho la acción antidepresiva de la imipramina se descubrió de forma casual al administrarse como anti-

**Tabla 5.1.** Antidepresivos cíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa

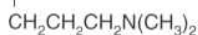
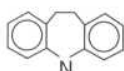
<b>Categoría</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Nombre comercial</b>
Aminas terciarias tricíclicas	Imipramina	Trofanil
	Clomipramina	Anafranil
	Amitriptilina	Tryptizol
	Trimipramina	NC
	Doxepina	Sinequan
Aminas secundarias tricíclicas	Desipramina	NC
	Nortriptilina	Tropargal
	Rotriptilina	NC
Derivados tricíclicos	Amoxapina	Demolox
	Maprotilina	Ludiomil
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Fluoxetina	Prozac
	Paroxetina	Seroxat
	Sertralina	Besitran
	Fluvoxamina	Dumirox
Inhibidores de la recaptación de dopamina	Bupropion	NC
Antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT <sub>2</sub>	Trazodona	Deprax
Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)	Nialamida	NC
	Isocarboxacida	NC
	Tranilcipromina	Parnate
	Fenzina	Nardelzine
	Moclobemida	Manerix
	Brofaromina	NC

sicótico. Constan de dos anillos bencénicos unidos por un anillo de siete lados que contiene un nitrógeno (por ej., la imipramina), un oxígeno (por ej., la doxepina) o sólo carbonos (por ej., la amitriptilina) (Fig. 5.1). Comprenden las aminas terciarias y las aminas secundarias (Tabla 5.1).

La fluoxetina es un compuesto de fenilpropilamida, el bupropion de feniletilamina y la trazodona es un derivado triazolpiridínico (Fig. 5.1).

Dentro de los IMAO la fenelzina y la isocarboxacida son derivados hidracínicos que bloquean de forma irreversible la monoamino oxidasa, mientras que la tranilcipromina inhibe la MAO pero de forma reversible. La estructura química de la tranilcipromina es similar a la de la anfetamina y tiene efectos estimulantes (Fig. 5.1).

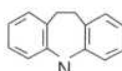
## 1) Compuestos cíclicos

*Aminas terciarias*

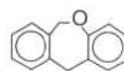
Imipramina



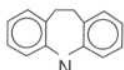
Amitrioptilina



Clomipramina



Doxepina

*Aminas secundarias*

Desipramina

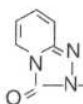


Nortriptilina

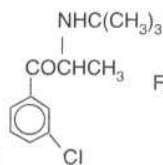


Protriptilina

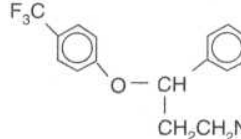
## 2) Otros antidepresivos

*Agentes atípicos*

Trazodona



Bupropión



Fluoxetina

Figura 5.1. Estructura química de los antidepresivos.

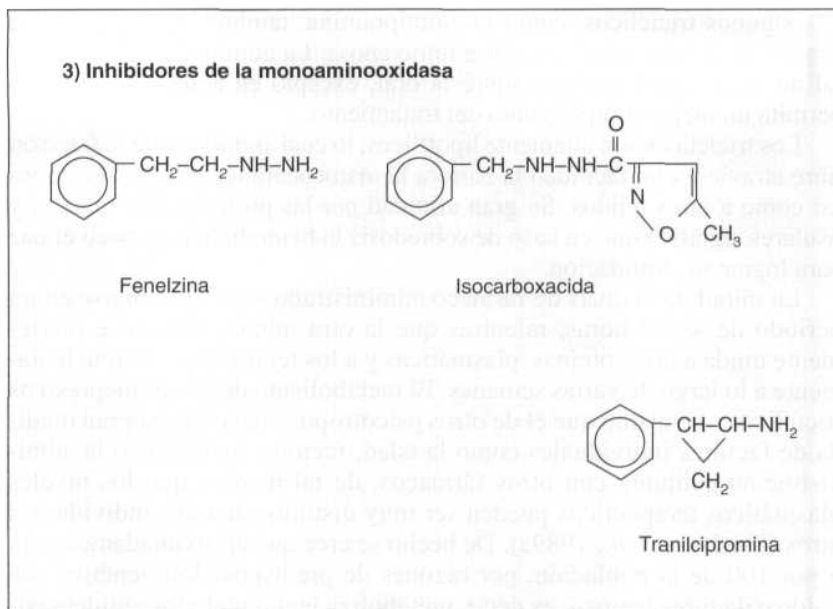


Figura 5.1. Estructura química de los antidepresivos (continuación).

## FARMACOCINÉTICA

### Antidepresivos tricíclicos

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos se administran por vía oral, se absorben rápidamente por el tracto gastrointestinal, y se metabolizan en el hígado, en un porcentaje elevado, a través de la circulación porta, lo que se denomina «fenómeno de primer paso». El metabolismo tiene lugar por medio de enzimas microsomales hepáticas. Las aminas terciarias son en primer lugar demetiladas, produciéndose metabolitos que también son activos. Así, la nortriptilina es el metabolito de la amitriptilina y la desipramina es el metabolito de la imipramina; ambos son potentes antidepresivos. Otras vías metabólicas tienen lugar por hidroxilación, dando lugar a compuestos parcialmente activos y por conjugación con el ácido glucurónico que da origen a compuestos inactivos.

Algunos tricíclicos, como la clomipramina, también se presentan en forma inyectable: intramuscular e intravenosa. La administración parenteral no tiene claras ventajas sobre la oral, excepto en aquellos casos que permita un mejor cumplimiento del tratamiento.

Los tricíclicos son altamente lipofílicos, lo cual significa que la fracción libre atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y llega al cerebro así como a otros tejidos. Su gran afinidad por las proteínas plasmáticas y tisulares significa que en caso de sobredosis la hemodiálisis es poco eficaz para lograr su eliminación.

La mitad de la dosis de fármaco administrado suele eliminarse en un periodo de 48-72 horas, mientras que la otra mitad permanece fuertemente unida a las proteínas plasmáticas y a los tejidos y se excreta lentamente a lo largo de varias semanas. El metabolismo de los antidepresivos tricíclicos -lo mismo que el de otros psicotropos- depende en gran medida de factores individuales como la edad, factores genéticos o la administración conjunta con otros fármacos, de tal manera que los niveles plasmáticos terapéuticos pueden ser muy distintos de unos individuos a otros (Preskorn *et al.*, 1989a). De hecho se cree que aproximadamente un 5 por 100 de la población, por razones de predisposición genética son «hidroxiladores lentos», es decir, metaboliza lentamente los antidepresivos tricíclicos (Potter *et al.*, 1982), pudiendo originarse síntomas de toxicidad que se confunden con un empeoramiento del cuadro depresivo, (Preskorn *et al.*, 1989b). Los síntomas tóxicos consisten en intensificación del ánimo deprimido, inhibición social, dificultades de concentración, temblor, ataxia, alucinaciones, alteraciones en el curso del pensamiento, delirios, desorientación, problemas de memoria, agitación y confusión. En este sentido lo ideal sería la determinación de niveles plasmáticos en todos los sujetos en tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

La hipótesis de que los antidepresivos tricíclicos son más tóxicos en el niño que en el adulto no se ha confirmado. Esta hipótesis se basa en el hecho de que los niños tienen un compartimento adiposo menor que el de los adultos, lo cual modificaría la captación, distribución y almacenamiento de los fármacos en el organismo. A esto se añadiría una menor unión de los antidepresivos tricíclicos a las proteínas plasmáticas en las primeras edades de la vida, lo cual se traduciría en una cantidad mayor de fármaco libre circulante. No obstante, la opinión generalizada hasta el momento, es que la farmacocinética de los tricíclicos en el niño tiene más similitudes que diferencias con la del adulto, y el mayor tamaño del hígado favorece su rápido metabolismo.

## Otros antidepresivos

La fluoxetina es el inhibidor de la recaptación de serotonina que cuenta con una mayor experiencia en niños y adolescentes; no obstante, se considera aún en fase de investigación. Otros inhibidores de la serotonina son la fluvoxamina, paroxetina y sertralina (Rodríguez-Ramos y Sordo, 1994). La absorción de estos fármacos, tras su administración por vía oral, tiene lugar en el tubo digestivo. El fármaco pasa a la sangre del territorio venoso del área esplácnica y su biotransformación se produce en el hígado, a lo largo de su paso por el sistema porta. El primer paso por el hígado puede reducir de forma considerable la cantidad de fármaco disponible para actuar en su lugar de acción. Los inhibidores de la recaptación de serotonina se caracterizan por su elevada liposolubilidad y por su fuerte unión a las proteínas plasmáticas, lo que puede dar lugar a fenómenos de competencia con otros fármacos que tienen esta misma propiedad (digoxina, aspirina, fenotiazinas) y, por tanto, a fenómenos de desplazamiento. La mayor disponibilidad de fármaco libre consecutiva suele acompañarse de un aumento de la eliminación, disminuyendo aunque no excluyendo el riesgo de interacciones medicamentosas peligrosas. La eliminación se produce de forma lenta y tiene lugar a través del metabolismo, con escasa participación del riñón. Las disfunciones hepáticas requerirán ajustes de dosis.

La concentración máxima de estos fármacos en plasma se alcanza al cabo de 6-8 horas en el caso de la fluoxetina; 2-8 horas para la fluvoxamina; 0,5-11 horas para la paroxetina y 6-8 horas para la sertralina. La fijación a las proteínas plasmáticas de la fluoxetina es del 95 por 100, y la vida media de eliminación de 2-3 días. En el caso de su metabolito activo la norfluoxetina la vida media es de 7-9 días. Los niveles plasmáticos de fluoxetina pueden requerir varias semanas hasta lograr un carácter estable. Una vez alcanzada, la estabilidad se mantiene a lo largo del tiempo, (Bergstrom *et al.*, 1988).

## Inhibidores de la monoamino oxidasa

Los IMAO se absorben bien por vía oral e inhiben la monoamino oxidasa en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso central, sistema nervioso simpático periférico, intestino, hígado y otros tejidos. La máxima inhibición de la MAO se produce al cabo de varios días de administración y el efecto antidepresivo comienza después de dos-cuatro semanas, de forma similar a lo que sucede con los antidepresivos cíclicos. El efecto inhibitor de la MAO puede ser de tipo reversible, como es en el caso de la tranilci-



promina, lo cual significa que la actividad de la enzima vuelve a ser normal a los 3-4 días de suspender el fármaco. En el caso de la fenelzina y de la isocarboxácida el efecto inhibitor es irreversible y la actividad enzimática no se normaliza hasta que han transcurrido dos semanas, es decir, hasta que ha transcurrido el tiempo necesario para que la enzima sea sintetizada *de novo*.

La MAO se encuentra en primer lugar en la membrana mitocondrial y es responsable del catabolismo intracelular de las aminas biógenas. En las terminaciones presinápticas metaboliza las catecolaminas que se encuentran fuera de las vesículas de almacenamiento. En el intestino y en el hígado metaboliza las aminas bioactivas que se ingieren con los alimentos, desempeñando una importante función de protección. La actividad de la MAO varía considerablemente de unos individuos a otros y se modifica con la edad.

Hasta el momento actual se han descrito dos tipos de MAO, el A y el B. La MAO tipo A metaboliza de modo preferente la noradrenalina y la serotonina y se encuentra en el SNC, terminaciones simpáticas, hígado, intestino y piel. La MAO tipo B metaboliza preferentemente la feniletilamina y la bencilamina y se encuentra en el SNC, hígado y plaquetas.

El metabolismo de los IMAO se cree que tiene lugar en el hígado y no se afecta por los fármacos anticonvulsivantes. Los niveles plasmáticos aún no están bien estudiados. En el caso de la fenelzina una inhibición de la actividad enzimática de la MAO B plaquetaria superior al 85 por 100 se correlaciona con el efecto terapéutico, y suele requerir dosis de 45mg/día. Esto no sucede así en el caso de la tranilcipromina y de la isocarboxácida, ya que su máxima inhibición de la MAO se da con dosis subterapéuticas.

Los IMAO inactivan la MAO tipo A en el intestino y en el hígado, de tal forma que cuando el paciente ingiere aminas vasoactivas con los alimentos, no son catabolizadas, pasan a la sangre y se incorporan a las terminaciones simpáticas. Estas aminas exógenas pueden dar lugar a la liberación de catecolaminas endógenas, produciéndose una crisis hiperadrenérgica con hipertensión severa, hipertermia, taquicardia, diaforesis, temblor y arritmias cardíacas. El tratamiento con IMAO debe acompañarse de un régimen dietético exento de tiramina y otras aminas vasoactivas.

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo de acción de los antidepresivos no se conoce bien. Una de las primeras hipótesis elaborada fue la hipótesis monoaminérgica, según la cual, la sintomatología depresiva se debe a un déficit noradrenérgico,

serotonérgico, o de ambos, de tal forma que los fármacos antidepresivos ejercerían su acción terapéutica al compensar precisamente dicho déficit. De hecho los fármacos que potencian la transmisión monoaminérgica (antidepresivos tricíclicos, IMAO) mejoran la sintomatología depresiva, mientras que los fármacos que la inhiben (reserpina, propranolol, betabloqueantes adrenérgicos,  $\alpha$ -metildopa) empeoran los síntomas depresivos y mejoran los síntomas maníacos.

La noradrenalina se libera en las neuronas del nucleus coeruleus y la serotonina en las neuronas de los núcleos del rafe; ambas son capaces de activar receptores postsinápticos y autorreceptores presinápticos. Su acción en la sinapsis se sigue de un proceso de recaptación por medio del cual se incorporan de nuevo a la terminación presináptica, donde o bien se almacenan en vesículas, o bien son degradadas por la monoamino oxidasa.

Los antidepresivos cíclicos inhiben la recaptación de aminas (noradrenalina, serotonina, dopamina) hacia la membrana presináptica, aumentando por tanto su disponibilidad en la sinapsis. Por su parte los IMAO potencian la acción de las aminas biógenas, al bloquear su catabolismo intracelular.

La hipótesis aminérgica se ha visto también reforzada en modelos animales; así la reserpina que produce deplección neuronal de dopamina, noradrenalina y serotonina, da lugar a un cuadro clínico semejante al de la depresión.

Sin embargo la hipótesis aminérgica no explica de modo satisfactorio la etiopatogenia de la depresión, ni el mecanismo de acción de los antidepresivos. Así por ejemplo se han hecho las siguientes observaciones:

1. Algunos pacientes depresivos tienen un aumento de la velocidad de recambio de la noradrenalina.
2. Fármacos antidepresivos como la mianserina y el iprindol apenas inhiben la recaptación de aminas y apenas inhiben la MAO.
3. Los fármacos estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) aumentan la liberación de noradrenalina, serotonina y dopamina en la sinapsis, y de hecho producen euforia, pero no son eficaces en el tratamiento de la depresión.
4. La eficacia clínica de los antidepresivos tarda en manifestarse de 2 a 4 semanas, mientras que el bloqueo de la recaptación y la inhibición de la MAO se produce de forma inmediata, transcurridas unas horas de la administración.

Estas observaciones indican que la cantidad de aminas en la sinapsis es un factor importante pero no exclusivo, de tal forma que el número de receptores, la sensibilidad de los receptores, el equilibrio entre distintas monoaminas

y los mecanismos de regulación homeostática de la neurotransmisión son otros factores fundamentales. La alteración de los mecanismos de regulación homeostática se traduciría en una mayor vulnerabilidad de la actividad de los neurotransmisores que adquiriría un carácter inestable o errático.

Respecto al papel de los receptores se ha comprobado que la administración de tricíclicos o de IMAO a ratas durante un periodo superior a dos semanas induce cambios en el número y en la sensibilidad de los receptores. Se observa un descenso en el número de receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , que se acompaña de una menor activación de la adenil ciclasa por la noradrenalina. También se observa un descenso en el número de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>. No obstante se desconoce en qué medida estos cambios en los receptores van unidos al efecto terapéutico de los fármacos.

La actividad y función de los receptores sí parece estar directamente relacionada con los efectos secundarios de los antidepresivos. Así los efectos secundarios anticolinérgicos de los tricíclicos se correlacionan con el grado de afinidad del fármaco concreto por los receptores muscarínicos colinérgicos, siendo mayores en la amitriptilina seguida de la doxepina, imipramina y desipramina respectivamente. Asimismo la alta afinidad de la doxepina y de la amitriptilina por los receptores histamínicos H<sub>1</sub>, explicaría a su vez -aunque no de forma exclusiva- su acción sedante.

## INDICACIONES

Los fármacos antidepresivos se emplean en un amplio número de trastornos psiquiátricos del niño y del adolescente, aunque no en todos los casos se tiene suficiente experiencia, siendo los antidepresivos tricíclicos los más estudiados. Las dos indicaciones fundamentales son el trastorno depresivo mayor y la enuresis, seguidos de la ansiedad a la separación y fobia escolar, el trastorno hiperactivo y los trastornos del sueño del tipo de los terrores nocturnos y el sonambulismo. En los últimos años los antidepresivos se emplean en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de tics cuando se acompañan de trastorno hiperactivo, bulimia y trastorno de estrés postraumático (Tablas 5.2 y 5.3).

## Depresión

Todos los fármacos antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la depresión mayor, aunque no todos están igualmente indicados en los niños y adolescentes. Los antidepresivos tricíclicos son, con mucho, los mejor

**Tabla 5.2.** Indicaciones generales de los fármacos antidepresivos

---

Trastorno depresivo mayor.
Enuresis.
Trastornos de ansiedad.
Trastorno hipercinético.
Trastornos del sueño.
Trastorno obsesivo-compulsivo.
Trastornos de tics.
Anorexia nerviosa y bulimia.
Trastorno de estrés postraumático.

---

conocidos. La sintomatología de la depresión en el niño es similar a la del adulto, aunque varía en función de la edad y del desarrollo cognitivo y emocional. En la etapa preescolar los síntomas más destacados son la irritabilidad, la apatía, la falta de interés y colaboración con los padres, las crisis de llanto, la anorexia y los trastornos del sueño. En la edad escolar el niño puede ser ya capaz de expresar los sentimientos de tristeza, desesperanza, desvalimiento y anhedonia. Es frecuente la expresión triste, el llanto inmotivado, la lentitud motriz o la hiperactividad, la deficiente imagen personal, el descenso en el rendimiento escolar, las cefaleas y las gastralgias. También puede darse ansiedad e ideas de suicidio, así como anorexia o bulimia e insomnio. La sintomatología depresiva en el adolescente es semejante a la del adulto y se caracteriza por ánimo deprimido, disminución o pérdida de interés por las actividades habituales, aumento o pérdida de peso, anorexia o bulimia, insomnio o hipersomnia, enlentecimiento o agitación psicomotriz, cansancio, dificultades de concentración e ideas de suicidio.

Las tasas de prevalencia de la depresión aumentan con la edad, siendo por tanto una entidad más frecuente en los adolescentes que en los niños; no obstante, en las últimas décadas se ha detectado un aumento generacional de los trastornos del humor que tienden a ser más frecuentes y a darse en sujetos más jóvenes.

El tratamiento con un fármaco antidepresivo es eficaz en el 70-80 por 100 de los adultos que sufren un episodio de depresión mayor. Los síntomas diana que mejor responden son el ánimo deprimido, los sentimientos de desvalimiento, desesperanza y culpabilidad, la anhedonia, el insomnio, la anorexia y la pérdida de energía.

En los niños la eficacia de los antidepresivos tricíclicos varía desde el 46 por 100 con imipramina (Puig-Antich, 1987) hasta el 100 por 100 con nortriptilina (Geller *et al.*, 1983). En algunos casos la falta de respuesta se debe a que las dosis y el tiempo de administración fueron insuficientes. La

**Tabla 5.3.** Indicaciones de los fármacos antidepresivos

<b>Fármaco</b>	<b>Indicación</b>
Imipramina	Depresión. Enuresis. Trastorno hiperkinético. Ansiedad a la separación y fobia escolar. Terrores nocturnos y sonambulismo. Trastorno de estrés postraumático.
Nortriptilina	Depresión.
Amitriptilina	Depresión.
Desipramina	Enuresis. Trastorno hiperkinético. Trastornos de tics asociados a trastorno hiperkinético. Bulimia.
Clomipramina	Trastorno obsesivo-compulsivo. Trastorno hiperkinético. Enuresis. Depresión. Ansiedad a la separación y fobia escolar.
Fluoxetina* Paroxetina* Sertralina* Fluvoxamina*	Depresión. Trastorno obsesivo-compulsivo. Gilles de la Tourette asociado a trastorno obsesivo-compulsivo. Bulimia.
Bupropion	Trastorno hiperkinético.
IMAO	Depresión atípica. Trastorno hiperkinético. Bulimia.

\* En fase de investigación.

combinación de dos fármacos también obtiene buenos resultados; así el tratamiento con amitriptilina e imipramina mejora al 95 por 100 de los pacientes y el de amitriptilina y desipramina al 100 por 100 (Staten *et al.*, 1981).

La imipramina es más eficaz que el placebo en la depresión en los niños, cuando los niveles plasmáticos se sitúan entre los 125-250 ng/ml (Preskorn *et al.*, 1987, 1989a). También se observa que los pacientes no supresores en el test de supresión de la dexametasona son los que mejor responden al trata-

miento. La observación de que la eficacia terapéutica de la imipramina va ligada a unos niveles plasmáticos determinados se comprueba también en otros trabajos. Así Puig-Antich *et al.* (1987) recomiendan niveles superiores a 150 ng/ml, lo cual confirma el interés de determinar niveles cuando se trata a los niños. Algunos casos precisan de una dosis superior a los 5 mg/kg/día para que se alcancen esos niveles. La acción antidepresiva es menor en los niños con un cuadro clínico grave o que tienen síntomas psicóticos acompañantes. La eficacia antidepresiva de la imipramina en los adolescentes no se correlaciona con los niveles plasmáticos y en términos generales es menos eficaz que en los niños, tal vez por un efecto antagonista de las hormonas sexuales a esta edad (Ryan *et al.*, 1986). Los síntomas diana que mejor responden al tratamiento con imipramina son la disforia, la ideación suicida, la anhedonia y los sentimientos depresivos (Petti y Law, 1982). Los síntomas secundarios son similares a los que se observan en el adulto tal como se verá más adelante.

La amitriptilina y la nortriptilina son también eficaces en el tratamiento de la depresión en los niños, aunque hay menos estudios controlados y los resultados son variables (Lucas *et al.*, 1965; Geller *et al.*, 1992; Geller *et al.*, 1983). El efecto terapéutico se manifiesta en el primer mes de tratamiento y los síntomas que mejor responden son la anhedonia, la disforia y la inhibición. Los niveles plasmáticos de nortriptilina deben ser al menos de 60 ng/ml (Geller *et al.*, 1986). En los adolescentes se recomiendan dosis de 50-250 mg/día de amitriptilina y 30-50 mg/día de nortriptilina.

La respuesta de los adolescentes que tienen un trastorno depresivo mayor, al tratamiento con antidepresivos tricíclicos es más variable y por tanto más difícil de predecir que en los niños. Esta variabilidad en la respuesta se atribuye por una parte a los cambios neuroendocrinos que se producen a esta edad y por otra a las dificultades para que cumplan bien el tratamiento. Sin embargo la investigación de fármacos eficaces para la depresión en los adolescentes es una tarea fundamental, ya que se trata de un trastorno psiquiátrico grave, que afecta al 8 por 100 de la población a la edad de 19 años y tiene tasas de morbilidad y de mortalidad elevadas (Angold, 1988; Fleming y Offord, 1990).

El tratamiento con antidepresivos tricíclicos es eficaz en el 40-90 por 100 de los adolescentes con depresión mayor en estudios abiertos (Moreau 1990; Ryan *et al.*, 1986; Strober, 1992; Kutcher y Marton, 1989), y en el 40-60 por 100 en estudios controlados (Kutcher *et al.*, 1994; Boulos *et al.*, 1991; Koplewicz y Klein 1990).

La fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y sertralina que bloquean la recaptación de serotonina en la sinapsis son potentes antidepresivos en los adultos, con escasos efectos secundarios, y comienzan a estudiarse en los

niños y adolescentes (De Dios *et al.*, 1996). La fluoxetina mejora la sintomatología depresiva en el 71 por 100 de los pacientes al cabo de 6 semanas de tratamiento y con una dosis matinal de 20 mg (Rodríguez-Ramos y Fernández, 1992). La paroxetina mejora la sintomatología depresiva en adolescentes diagnosticados de depresión mayor y de anorexia nerviosa con depresión asociada (Rodríguez Ramos *et al.*, 1995). Los síntomas secundarios más frecuentes son náuseas, molestias gástricas y en algún caso hiperactividad. Ambos fármacos están en fase experimental.

Los IMAO están indicados en el tratamiento de la depresión atípica con predominio de la somnolencia, letárgica, cansancio y cambios acusados del humor, en la depresión que no responde a otros antidepresivos, en la distimia y en el trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido. En los niños y adolescentes, mientras no haya más estudios controlados, son fármacos de segunda elección. Los más empleados son la fenelzina, clorgilina y tranilcipromina entre otros. La dificultad para que los niños sigan un régimen alimenticio libre de tiramina es un inconveniente añadido para su administración.

La tranilcipromina obtiene mejores resultados que la imipramina en la depresión inhibida (Thase *et al.*, 1992) y la moclobemida presenta menos efectos secundarios y una respuesta terapéutica similar a los antidepresivos tricíclicos (Silverstone *et al.*, 1993; Steinmeyer *et al.*, 1993) en la depresión mayor. Asimismo la brofaromina, un inhibidor selectivo de la MAO tipo A, de carácter reversible, que tiene además una acción inhibitoria de la recaptación de serotonina, es eficaz en el tratamiento de una amplia variedad de pacientes depresivos sin apenas producir efectos anticolinérgicos secundarios (Chouinard *et al.*, 1993). En un estudio abierto en adolescentes con trastorno depresivo mayor, que no han mejorado con antidepresivos tricíclicos, se observa una buena respuesta al tratamiento con fenelzina y tranilcipromina, bien solas, o en combinación con un antidepresivo tricíclico. Se obtiene una remisión de la sintomatología depresiva en el 74 por 100 de los casos, aunque el tratamiento sólo lo continuó un 57 por 100 de los pacientes por las transgresiones alimenticias (Ryan *et al.* 1988).

## Enuresis

La enuresis es un trastorno pediátrico relativamente frecuente en la infancia y tiene su origen en múltiples causas; de hecho se cree que pueden estar implicados factores genéticos, disfunciones vesicales, anomalías en la secreción de vasopresina y trastornos de los mecanismos del sueño y del despertar (Toro, 1992).

El tratamiento de la enuresis con antidepresivos tricíclicos sólo está indicado cuando han fracasado otro tipo de intervenciones: programas educativos, modificación de conducta y pautas a los padres. Es imprescindible descartar previamente la existencia de un proceso pediátrico que justifique la falta de control urinario. Una vez cumplidas estas condiciones es adecuado el empleo de tricíclicos. La imipramina es sin duda el mejor estudiado, su efecto antienurético aparece rápidamente y se cree que es independiente del efecto antidepresivo. La falta de respuesta en algunos niños puede deberse a que las dosis son insuficientes, ya que los niveles plasmáticos deben alcanzar al menos los 80 ng/ml de imipramina y desipramina conjuntamente (De Gatta *et al.*, 1984). No obstante un 20 por 100 de los pacientes no mejoran incluso cuando los niveles son adecuados.

El mayor inconveniente del tratamiento de la enuresis con imipramina es la frecuencia de recaídas una vez suspendida la medicación. Es recomendable en este sentido mantenerla al menos durante tres meses y, si los síntomas reaparecen tras la suspensión, volver a darla durante otro periodo de tres meses.

Los síntomas secundarios más frecuentes son anorexia, sueño ligero, dolores abdominales, cefaleas y sequedad de boca (De Gatta *et al.*, 1984), aunque rara vez es preciso suspender el tratamiento. Sólo es necesario practicar ECG si se supera la dosis de 2,5 mg/kg/día. El tratamiento se inicia con una dosis de 25 mg de imipramina una hora antes de acostarse el niño. Si no se obtiene respuesta al cabo de una semana se sube a 50 mg. En los adolescentes se sigue la misma pauta y pueden requerirse dosis de 75 mg y en algunos casos superiores, entre 75 y 125 mg/día. Para algunos autores la sequedad de boca indicaría que los niveles plasmáticos son adecuados.

El efecto antienurético es propio de todos los antidepresivos tricíclicos, aunque se desconoce el mecanismo por el que se produce, y se da lo mismo en la enuresis primaria que en la secundaria. Las dosis eficaces oscilan entre 10 y 125 mg/día y la elección de un fármaco concreto debe basarse fundamentalmente en los efectos secundarios y en la tolerancia individual. La desipramina tiene una eficacia similar a la imipramina. Respecto de la clomipramina, suele obtener buenos resultados en 2/3 de los pacientes tratados, recomendándose niveles plasmáticos superiores a los 15 ng/ml (Morselli *et al.*, 1983).

## **Ansiedad a la separación y fobia escolar**

La ansiedad a la separación consiste en la ansiedad excesiva que experimenta el niño al separarse de los padres o de aquellas personas con



quien está especialmente unido. El niño se niega a salir de casa, visitar a los amigos, ir a un campamento o acudir al colegio. La ansiedad puede ser tan intensa que llegue al pánico, es desproporcionada para la edad del niño, interfiere en su vida normal y se prolonga al menos durante dos semanas. La negativa a acudir al colegio puede formar parte del cuadro clínico de la ansiedad de separación, como consecuencia de la angustia del niño a separarse de los padres, o puede tratarse de una fobia específica hacia una circunstancia concreta del medio escolar. Hasta qué punto la fobia escolar y la ansiedad por separación son dos procesos distintos o una misma entidad es algo que aún está por determinar (Mardomingo, 1994a).

El tratamiento farmacológico de la fobia escolar y de la ansiedad de separación está indicado cuando el niño no mejora con terapia cognitivo-conductual, psicoterapia y asesoramiento a la familia. La imipramina es el fármaco más empleado, aunque es probable que otros antidepresivos sean también eficaces. El tratamiento con imipramina es eficaz en el 70 por 100 de los casos de fobia escolar, logrando la reincorporación al colegio de los niños en las seis primeras semanas de tratamiento, frente al 44 por 100 con el placebo (Gittelman-Klein y Klein, 1971, 1973, 1980). Se produce además una mejoría subjetiva de los síntomas somáticos que no se da con el placebo. La fobia escolar suele requerir dosis de 75 a 200 mg/día; la mejoría es evidente a las seis semanas de tratamiento y la medicación debe mantenerse durante un periodo mínimo de dos meses una vez desaparecida la fobia, suspendiéndola entonces lentamente. La ansiedad a la separación que no se acompaña de rechazo al colegio requiere, en términos generales, dosis menores de 25-50 mg/día (Klein *et al.*, 1980) y puede darse la circunstancia de que en determinados casos, incluso dosis superiores de 75-275 mg/día, no sean eficaces (Klein *et al.*, 1992). En los casos de ansiedad a la separación severa, con ataques de pánico y agorafobia, puede ser eficaz la asociación de imipramina y alprazolam (Ballenger *et al.*, 1989). El alprazolam se da a la dosis de 1 mg/día, repartida en varias tomas.

La fluoxetina mejora la sintomatología ansiosa en un estudio abierto de 21 niños y adolescentes con ansiedad excesiva, fobia social y ansiedad a la separación respectivamente, que no habían respondido a otros tratamientos. La mejoría fue moderada o marcada en un 81 por 100, con dosis de 10-60 mg/día de fluoxetina, con escasos efectos secundarios (Birmaher *et al.*, 1994). Se excluyeron los pacientes con ataques de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo. La acción de la fluoxetina en los trastornos de ansiedad de niños y adolescentes queda pendiente de la realización de estudios controlados.

## Trastorno hiperkinético

El trastorno hiperkinético se caracteriza por hiperactividad, déficit de la atención e impulsividad y suele acompañarse de deficiente rendimiento escolar y trastorno de la conducta. Comienza en la edad escolar y puede evolucionar de forma crónica prolongándose hasta la vida adulta. El tratamiento farmacológico de este síndrome debe estar avalado por un diagnóstico riguroso, que cumpla los criterios internacionalmente aceptados, y debe complementarse con otras medidas terapéuticas de tipo educativo, refuerzo del aprendizaje escolar, asesoramiento a los padres y terapia cognitivo-conductual.

Los fármacos de elección en el tratamiento del trastorno hiperkinético son los estimulantes (ver capítulo correspondiente) dada su alta eficacia y los escasos efectos secundarios. Los fármacos de segunda elección son los antidepresivos, en aquellos casos en que no se obtiene mejoría con los estimulantes o las dosis terapéuticas se acompañan de efectos secundarios indeseables.

Se cree que el mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos y de los IMAO en el trastorno hiperkinético es similar al de los estimulantes; ambos grupos de fármacos aumentarían la noradrenalina y la dopamina disponible en la sinapsis, bloqueando su recaptación y aumentando su liberación.

La imipramina es uno de los tricíclicos más estudiados y se considera la segunda opción terapéutica después de los estimulantes; se observa una mejoría del estado de ánimo y disminución de la hiperactividad con dosis menores a las requeridas para tratar la depresión. La mejoría de la capacidad de concentración es menos evidente y en algunos casos puede darse sedación. Se empieza con una dosis de 0,5 mg/kg/día y se sube lentamente hasta llegar a la dosis eficaz no superando los 2,5 mg/kg/día.

En estudios doble ciego controlados con placebo se observa que la desipramina a dosis de 5 mg/kg (Gualtieri *et al.*, 1991) y el bupropion a la dosis de 6 mg/kg (Casat *et al.*, 1987) disminuyen la hiperactividad y mejoran el comportamiento. La amitriptilina y la clomipramina son también eficaces en el tratamiento del trastorno hiperkinético (Yepes *et al.*, 1977; Garfinkel *et al.*, 1983). La clomipramina mejora la agresividad, la impulsividad y la sintomatología depresiva asociada, y la dosis no debe exceder los 3,5 mg/kg/día.

No se ha logrado establecer una correlación entre eficacia clínica y niveles plasmáticos de desipramina, de tal forma que pueden oscilar entre 100-900 ng/ml, según los casos; no obstante, es probable que niveles de 100-300 ng/ml sean adecuados para muchos pacientes (Biederman *et al.*,

1989). En términos generales se recomienda: dosis de fármaco en torno a 2,5 mg/kg/día y no superiores a 5 mg/kg/día; niveles plasmáticos inferiores a 300 ng/ml; intervalo P-R en el ECG inferior a 200 mseg e intervalo QRS inferior a 120 mseg.

La clorgilina (un inhibidor selectivo de la MAO tipo A) y la tranilcipromina (inhibidor de la MAO A y B) mejoran de forma casi inmediata las conductas perturbadoras, propias de un amplio número de niños con trastorno hiperkinético, y la inquietud (Zametkin *et al.*, 1985), lo cual no sucede con el deprenil, un inhibidor selectivo de la MAO tipo B. La moclobemida, que tiene una acción inhibitoria de carácter reversible de la MAO - A, mejora la concentración y el periodo de atención en niños hiperactivos de 6 a 13 años que no habían tolerado el tratamiento con metilfenidato. Las conductas explosivas y los cambios de humor también mejoran aunque en menor grado. Se recomienda empezar con una dosis de 100 mg/día y aumentar 50 mg al finalizar la primera y la segunda semana. Los efectos secundarios son escasos (molestias gastrointestinales la primera semana de tratamiento) y en la cartografía cerebral se observa un descenso de la actividad delta en el lóbulo frontal (Trott *et al.*, 1992).

El bupropion a la dosis de 100-250 mg/día (3-7 mg/kg/día) se ha empleado en el tratamiento de niños con hiperactividad e importante trastorno de la conducta con buenos resultados (Clay *et al.*, 1988; Casat *et al.*, 1987) perfilándose como un fármaco alternativo para aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos.

Puede concluirse que los antidepresivos son fármacos idóneos para el tratamiento de la hiperactividad. La respuesta clínica se produce rápidamente, lo mismo que con los estimulantes, aunque los efectos secundarios son mayores y la mejoría disminuye en ocasiones con el tiempo, tal vez porque las dosis son insuficientes. Los antidepresivos tricíclicos están especialmente indicados cuando el trastorno hiperkinético se acompaña de depresión mayor, de tics o de enuresis. El empleo de IMAO debe considerarse en fase de investigación experimental. Queda pendiente de estudio los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

## Trastornos del sueño

Los antidepresivos y concretamente la imipramina están indicados en el tratamiento de los terrores nocturnos y del sonambulismo en los niños. La imipramina obtiene una remisión significativa de los síntomas a la dosis de 10-50 mg administrados por la noche. Una segunda indicación de estos fármacos es la narcolepsia que no responde al tratamiento con estimulan-

tes o que se acompaña de cataplexia. La narcolepsia consiste en crisis de sueño incoercible y la cataplexia en la pérdida brusca y transitoria del tono muscular.

## **Trastorno obsesivo-compulsivo**

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) tiene una prevalencia similar en los niños y adolescentes a la de los adultos, a diferencia de otras entidades psiquiátricas, y aproximadamente la tercera parte de los casos del adulto comienzan en estas primeras etapas de la vida. Las obsesiones y las compulsiones son los síntomas específicos. Las obsesiones más frecuentes se relacionan con temores a la contaminación y contagio por gérmenes y suciedad, peligros potenciales que pueden acechar a las personas queridas, obsesiones de simetría y exactitud, y escrúpulos religiosos. El niño tiene miedo a morir, a contaminarse, a equivocarse o a haberse equivocado; tiene, por ejemplo, la necesidad de repetir números en un orden determinado, distinguiendo entre «buenos» y «malos» números, repetir punto por punto las palabras de una oración y puede tener también una gran dificultad para tomar decisiones (Tabla 5.4).

Las compulsiones más frecuentes son las relacionadas con rituales de lavado y limpieza. Lavarse las manos puede ser una actividad que se repite decenas de veces a lo largo del día produciéndose incluso lesiones dérmicas. La repetición de rituales y la comprobación de los más variados objetos y situaciones del medio ambiente es otra de las compulsiones más frecuentes. El niño y el adolescente recorren el pasillo empleando un número determinado de pasos, abre y cierra varias veces la puerta de entrada o la llave de la luz, comprueba si las ventanas están cerradas, si las zapatillas ocupan el lugar exacto junto a la cama, o si la ropa está ordenada según un orden establecido. Los rituales pueden referirse al modo de sentarse, moverse y andar, o a la forma de hablar y escribir. Las compulsiones pueden ser tan variadas como las actividades propias de la vida diaria del sujeto, y su expresión y contenidos, lo mismo que en el caso de las obsesiones, pueden variar a lo largo del tiempo. El lavado, la repetición de actos y la comprobación, son las más frecuentes en los adolescentes y en los niños.

El tratamiento del TOC con antidepresivos es relativamente reciente. La hipótesis serotoninérgica de este trastorno contribuyó al empleo de clomipramina, en primer término, seguida de otros bloqueantes de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina y la fluvoxamina; quedan pendiente de estudio la paroxetina y la sertralina. Estos fármacos constituyen el trata-

**Tabla 5.4.** Tipos de obsesiones y compulsiones

---

**Obsesiones:**

- Preocupación con gérmenes, suciedad o toxinas ambientales.
- Temor a peligros potenciales (fuego, muerte, enfermedad de sí mismo o de un ser querido).
- Simetría, orden, exactitud.
- Escrupulos religiosos.
- Preocupación con funciones corporales de evacuación (orina, heces, saliva).
- Buenos y malos números.
- Pensamientos, imágenes e impulsos sexuales de carácter prohibido, agresivo o perverso.
- Temor a dañarse a sí mismo o a otros.
- Preocupación por cuestiones domésticas.
- Sonidos, palabras o música de carácter intrusivo.

**Compulsiones:**

- Excesivo lavado de manos, ducha, baño, lavado de dientes, acicalamiento.
  - Repetición de rituales.
  - Comprobar puertas, ventanas, cerraduras, horno, alarma.
  - Rituales para evitar el contacto con posibles contaminantes.
  - Tocar.
  - Medidas para prevenir daños o perjuicios de sí mismo y de los otros.
  - Ordenar.
  - Contar.
  - Rituales de colección, acaparamiento.
  - Rituales de limpieza de la casa, menaje, objetos inanimados.
  - Rituales varios (escribir, moverse, hablar).
- 

miento de elección del TOC sin patología asociada, (Flament *et al.*, 1985; Tomas *et al.*, 1990; Riddle *et al.*, 1990; Price *et al.*, 1987).

La clomipramina mejora la sintomatología obsesivo-compulsiva en el 46-74 por 100 de los adolescentes tratados, resultado similar al que se observa en los adultos (Flament *et al.*, 1985). La mejoría es independiente de la forma de comienzo, del tipo de síntomas y del ensayo previo de otros fármacos. La baja concentración de serotonina en plaquetas suele acompañarse de una respuesta peor a la clomipramina, y de un cuadro clínico más grave. La mejoría del cuadro obsesivo-compulsivo se produce al cabo de ocho semanas de tratamiento con clomipramina (De Veauh-Geiss *et al.*, 1992). Los efectos secundarios son escasos, y tanto la eficacia como la buena tolerancia se mantienen a lo largo del tiempo.

La eficacia de la clomipramina es superior a la que se obtiene con desipramina y con placebo a la dosis media de 3 mg/kg/día (Leonard *et al.*, 1989), observándose un mayor número de recaídas con la desipramina (88 por 100 frente al 18 por 100) (Leonard *et al.*, 1991). En algún caso se han

observado conductas agresivas e ideas paranoides (Alarcón *et al.*, 1991) atribuibles a anomalías en el metabolismo de la serotonina. Se recomienda empezar el tratamiento con 25 mg/día y subir lentamente sin sobrepasar la dosis de 3 mg/kg/día. La clomipramina tiene una vida media de 32 horas y los niveles plasmáticos estables se alcanzan al cabo de 1- 2 semanas. Puede administrarse en una única dosis por la noche. La clomipramina no se recomienda en niños menores de 10 años, dada la falta de estudios controlados; sin embargo el TOC se diagnostica en niños cada vez más pequeños, con un cortejo sintomático en todo similar al del adulto y la experiencia clínica indica que la clomipramina no es menos eficaz que en los adultos.

La fluoxetina, y probablemente otros inhibidores de la recaptación de serotonina, es también un fármaco idóneo para el tratamiento del TOC, con mejoría del 50-75 por 100 de los casos. Se caracteriza por la buena tolerancia, la facilidad del cumplimiento y las escasas recaídas (Piacentini *et al.*, 1992). La fluoxetina a la dosis de 20 mg/día es claramente superior al placebo en el tratamiento de los síntomas obsesivos, observándose una reducción del 44 por 100 al cabo de ocho semanas de tratamiento frente al 27 por 100 con placebo (Riddle *et al.*, 1992). Dosis superiores de 50 mg/día (1 mg/kg/día) obtienen, en un estudio abierto al cabo de un año y medio, una mejoría muy notable en un 39 por 100 de pacientes, buena en un 34 por 100 y sin mejoría en un 26 por 100 (Geller *et al.*, 1995). Por tanto la fluoxetina es efectiva aproximadamente en las tres cuartas partes de los pacientes y esta efectividad es independiente de la edad y del sexo. La asociación de clomipramina y fluoxetina puede estar indicada cuando no se observa mejoría sólo con clomipramina (Simeón *et al.*, 1990). Se recomiendan dosis bajas, 20-40 mg/día de fluoxetina, y 25-50 mg/día de clomipramina. La sertralina mejora las obsesiones y compulsiones en adolescentes con TOC, en un estudio abierto, aunque el número de casos es reducido (Rodríguez-Ramos y Mardomingo, en prensa).

La fluoxetina está también indicada en el síndrome de Gilíes de la Tourette asociado a TOC (Como y Kurlan, 1991), con mejoría del 50 por 100 de los pacientes (Riddle *et al.*, 1990). Se recomiendan dosis de 10-40 mg/día que se mantienen de 4 a 20 semanas. No debe sobrepasarse la dosis de 60 mg/día. Los síntomas secundarios son agitación, insomnio, mareos, somnolencia y ansiedad, y algún caso de autoagresión e ideas de suicidio (Riddle *et al.*, 1990) y de conductas agresivas.

La fluvoxamina es también un fármaco antiobsesivo, y está pendiente de estudios controlados en la infancia y adolescencia. Se recomienda la dosis de 100-300 mg sin superar los 5 mg/kg/día. Los efectos secundarios son escasos, consistiendo en náuseas e hipotensión (Apert *et al.*, 1994; Price *et al.*, 1987).

Los antidepresivos tricíclicos se recomiendan en el TOC asociado a depresión y la imipramina y los IMAO se utilizan en los adultos con TOC acompañado de ataques de pánico.

## Trastornos de tics

El tratamiento con fármacos estimulantes de niños que tienen un trastorno hiperactivo y además presentan tics, puede agravar los tics, o puede desencadenar su aparición en niños predispuestos que no los padecían. En estos casos está indicado el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

La imipramina y la desipramina mejoran la conducta en el trastorno hiperactivo sin exacerbar los tics, a la dosis de 25-100 mg/día (Riddle *et al.*, 1988). La nortriptilina mejora tanto los tics como la hiperactividad en el 67 por 100 y 92 por 100 de los casos respectivamente (Spencer *et al.*, 1993); no obstante es necesario hacer más estudios controlados para sacar conclusiones definitivas. La fluoxetina mejora la sintomatología obsesivo-compulsiva sin que aumenten los tics en casos en que se asocian ambos trastornos (Riddle *et al.*, 1990).

Respecto de los IMAO, el deprenil a la dosis de 8 mg/día mejora la hiperactividad sin que aumenten los tics en niños de 6 a 18 años, con escasos efectos secundarios (Jankovic, 1993).

## Anorexia nerviosa y bulimia

Los antidepresivos están indicados en el tratamiento de la anorexia nerviosa con sintomatología depresiva asociada, observándose una mejoría del estado de ánimo y de la actitud hacia la comida. En los pacientes anoréxicos sin depresión los antidepresivos son escasamente eficaces; no obstante, algunos trabajos indican que la fluoxetina disminuye el componente obsesivo y anoréxico y contribuye a la ganancia de peso (Weltzin *et al.*, 1990).

La bulimia nerviosa constituye una clara indicación para los fármacos antidepresivos. Los más empleados son los tricíclicos, los IMAO, los inhibidores de la recaptación de serotonina (Rodríguez-Ramos y Sordo, 1994) y la trazodona. Las dosis eficaces se sitúan en los 45 mg de fenelzina y en los 150 mg de imipramina o superiores. Se observa una disminución en el número y en la frecuencia de los atracones y una mejoría en la actitud hacia la comida. Hay que tener en cuenta que los vómitos interfieren con la toma adecuada de la medicación y que la falta de control del impulso de comer puede ser un problema mayor en el caso de los IMAO, por el riesgo de que el paciente no siga la dieta adecuada. Estudios controlados doble ciego con

placebo indican que la desipramina (Barlow *et al.*, 1988), la fluoxetina (Fava *et al.*, 1990), el bupropion (Home *et al.*, 1988) y la trazodona (Pope *et al.*, 1989) son eficaces. El bupropion tiene un inconveniente importante, y es la posibilidad de desencadenar convulsiones.

### **Trastorno de estrés postraumático**

El trastorno de estrés postraumático se define como el conjunto de síntomas de ansiedad, que aquejan al sujeto tras haber sufrido una experiencia inusual, de carácter aterrador, que le deja una huella profunda y duradera. El carácter inusual de la experiencia es imprescindible, y por tanto se descartan como agentes causales los acontecimientos estresantes de la vida cotidiana. La prevalencia de vida en los adultos es de 1 por 100 y en los adolescentes de un 6 por 100, con mayor predominio femenino. El paciente revive el acontecimiento traumático una y otra vez, con enorme angustia, desarrolla conductas encaminadas a evitar todo lo que le recuerde esa circunstancia y tiene un estado de alerta y vigilancia exacerbado, con trastornos del sueño, pesadillas, y respuestas de sobresalto excesivas.

Los antidepresivos tricíclicos están indicados en los niños y adolescentes con sintomatología depresiva y también en aquellos con síntomas fóbicos importantes, siempre asociados a psicoterapia, modificación de conducta y asesoramiento a los padres (Mardomingo, 1994b). La imipramina a la dosis de 1,5-5 mg/kg/día en los adolescentes y 1-2,5 mg/kg/día en los niños es el fármaco más empleado.

## **PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS**

### **Estudios previos al inicio del tratamiento**

Antes de comenzar el tratamiento con antidepresivos es fundamental explicar al paciente y a los padres algunas de sus características para así lograr un mejor cumplimiento y un mejor control. Deben exponerse los beneficios que se esperan, los riesgos de administrarlo y de no administrarlo, si existen otras alternativas, los posibles efectos secundarios, el tiempo que pasará hasta que comience el efecto terapéutico y la importancia del cumplimiento mantenido, ya que sólo así la medicación será eficaz. Hay que explicar también qué efectos secundarios se dan al comienzo del tratamiento, cuáles son consecuencia de tomarlo de forma prolongada y cuáles se deben a la suspensión brusca. Algunos efectos indeseables se deben a las



características metabólicas del propio paciente, que es un «metabolizador lento», por ejemplo, lo cual puede exigir la suspensión de la medicación.

Debe hacerse una exploración física del paciente para descartar una enfermedad pediátrica. En el caso de los antidepresivos tricíclicos hay que descartar la existencia de cardiopatía o alteraciones en la conducción cardíaca. En los niños con antecedentes de este tipo hay que hacer un estudio cardiológico que incluya un ECG, y en todos los casos debe determinarse el pulso, tensión arterial, peso y talla. En las adolescentes se recomienda el test del embarazo ya que los tricíclicos atraviesan la placenta. Si toman anti-conceptivos hay que tener en cuenta que los estrógenos potencian el efecto de los tricíclicos. Debe hacerse analítica de sangre y estudio de la función hepática pues los antidepresivos tricíclicos se metabolizan en el hígado.

La nicotina puede disminuir la acción de los tricíclicos aumentando su metabolismo, y la marihuana puede favorecer la aparición de taquicardia sinusal; asimismo los antidepresivos tricíclicos potencian los efectos del alcohol sobre el SNC.

El tratamiento con IMAO requiere explicar pormenorizadamente al paciente que tiene que seguir una dieta libre de tiramina, así como el riesgo de que se den crisis hipertensivas y las posibles interacciones con otros fármacos. Debe darse por escrito una lista de alimentos prohibidos y de recomendaciones (Tabla 5.5). Si el paciente ha estado en tratamiento con antidepresivos tricíclicos hay que esperar a que transcurran dos semanas sin tratamiento antes de empezar a dar IMAO.

## **Elección del fármaco**

La elección de un fármaco antidepresivo para un paciente concreto se basará en los siguientes datos: eficacia comprobada en un tratamiento anterior en ese mismo paciente, buena tolerancia con escasos efectos secundarios en un tratamiento anterior, eficacia en otro miembro de la familia y experiencia del médico con ese fármaco concreto.

Los antidepresivos tricíclicos siguen siendo los fármacos de primera elección en los niños y en los adolescentes. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y los IMAO cuentan hasta el momento con pocos estudios controlados en esta población y por tanto las muestras de pacientes son pequeñas y no permiten extraer conclusiones. Sin embargo es de prever que aumentará su empleo en el futuro. Los IMAO pueden tener un papel importante en la depresión atípica, el trastorno de personalidad límite, la bulimia y el déficit de atención con hiperactividad que se acompaña de trastorno de la conducta y no responde a los estimulantes. Los inhibidores de la recaptación de serotonina, además de su acción antidepresiva, son eficaces en el

**Tabla 5.5.** Lista de alimentos prohibidos y recomendaciones en el tratamiento con IMAO**Alimentos prohibidos**

- Todos los quesos excepto el queso fresco o cremoso.
- Carnes:
  - Hígado de vaca y de pollo.
  - Salsas fermentadas.
  - Carnes curadas.
- Pescados:
  - Caviar.
  - Pescados curados.
  - Arenque.
  - Pescados ahumados.
  - Pescado no fresco.
- Verduras:
  - Aguacate muy maduro.
  - Judías blancas.
  - Repollo fermentado.
- Frutas:
  - Frutas muy maduras.
  - Higos envasados.
  - Plátanos verdes.
- Extracto de levadura.
- Bebidas:
  - Vino tinto, chianti, licores.
  - Cervezas importadas.

**Recomendaciones**

Se tomarán con moderación:

- Chocolate.
  - Café.
  - Vino.
  - Cerveza.
- Cualquier otra medicación se tomará bajo control médico.
  - Acudir inmediatamente al médico en caso de cefalea, náuseas, vómitos, dolor torácico u otros síntomas inhabituales.

trastorno obsesivo-compulsivo del adulto y en la bulimia y eso mismo se observa en la experiencia clínica con niños y adolescentes.

**Dosis, preparados y vías de administración**

En la Tabla 5.6 se hace un resumen de las dosis de antidepresivos tricíclicos más empleados y de las formas de presentación. En el apartado de Indicaciones de este capítulo puede encontrar el lector la dosis de cada fármaco de acuerdo con el trastorno psiquiátrico que se desee tratar.

**Tabla 5.6.** Dosificación de los antidepresivos

Fármaco	Edad	Dosis	Presentación
Imipramina (Tofranil)	6-12 años Adolescentes	1-2,5 mg/kg/día 1-5 mg/kg/día	Grageas de 10, 25 y 50 mg. Cápsulas de 75 y 150 mg.
Clomipramina (Anafranil)	A partir de los 10 años	1-3 mg/kg/día	Grageas de 10 y 25 mg. Comprimidos de 75 mg. Ampollas de 2 ml, con 25 mg de clomipramina.
Amitriptilina (Tryptizol)	Niños Adolescentes	1-2,5 mg/kg/día 50-250 mg/día	Comprimidos de 10, 25, 50 y 75 mg. Cápsulas de 25 mg retard.
Nortriptilina (Martimil)	Niños Adolescentes	0,5-2 mg/kg/día 0,5-2 mg/kg/día	Comprimidos de 10 y 25 mg.
Maprotilina (Ludiomil)	A partir de los . 18 años	75-225 mg/día	Comprimidos de 10, 25 y 75 mg.
Fluoxetina (Prozac)	Adolescentes*	20-60 mg/día	Comprimidos de 20 mg.
Paroxetina (Seroxat)	Adolescentes*	20-60 mg/día	Comprimidos de 20 mg.
Sertralina (Besitran)	Adolescentes*	50-200 mg/día	Comprimidos de 50 y 100 mg.
Fluvoxamina (Dumirox)	Adolescentes*	50-200 mg/día	Comprimidos de 50 y 100 mg.
Bupropion	Adultos Adolescentes*	200-450 mg/día 6 mg/kg/día	NC.
Trazodona (Deprax)	Adultos	250-400 mg/día	Comprimidos de 100 mg. Ampollas con 50 mg.
Moclobemida (Manerix)	Adultos Adolescentes*	150-600 mg/día 3-7 mg/kg/día	Comprimidos de 150 mg.
Fenelzina (Nardelzine)	A partir de los 16 años	30-90 mg/día	Grageas de 15 mg.
Tranilcipromina (Parnate)	A partir de los 16 años	20-50 mg/día	Grageas de 10 mg.
Isocarboxacida	A partir de los 16 años	20-50 mg/día	NC.

\* En fase de investigación clínica.  
NC = No comercializados en España.

El tratamiento con antidepresivos debe empezarse con dosis bajas que se aumentan de forma progresiva hasta alcanzar la dosis eficaz, es decir, la dosis con que se obtiene el máximo beneficio terapéutico con los menores efectos secundarios. Uno de los fallos más frecuentes en el tratamiento de los niños y adolescentes con antidepresivos es que las dosis no son adecuadas, bien por exceso o, en la mayoría de los casos, por defecto (Isacsson *et al.*, 1992).

Es recomendable comenzar con una dosis de 1 mg/kg/día en el caso de los tricíclicos que se aumenta lentamente hasta 3 mg/kg/día y, si transcurridas 4 semanas no se observa mejoría, se sigue aumentando hasta 5 mg/kg/día. Hay que hacer un ECG y determinación de niveles plasmáticos cuando se llega a la dosis de 3 mg/kg/día, o antes, si se ha alcanzado el efecto terapéutico. Los trastornos de la conducción cardíaca, el aumento de la presión arterial y la taquicardia se relacionan directamente con niveles plasmáticos superiores a 250 ng/ml de imipramina y desipramina conjuntamente, mientras que la sequedad de boca y la sensación de mareo no guardan relación.

Hay que destacar que la dosis eficaz de antidepresivos es estrictamente individual, de forma que unos sujetos requieren para un mismo trastorno dosis bajas, mientras que otros precisan dosis altas. Asimismo los niveles plasmáticos son estrictamente individuales e independientes de la dosis administrada, y son un medio de información objetivo de que se está dando la dosis adecuada y de que el paciente está cumpliendo el tratamiento. La toma de sangre se hace 12 horas después de la última dosis de fármaco.

Algunos trastornos requieren también en principio dosis de fármaco más elevadas que otros; así la fobia escolar y la depresión pueden requerir hasta 5 mg/kg/día de imipramina, mientras que para la enuresis pueden ser suficientes 50 mg en los niños y 75 mg en los adolescentes, una hora antes de acostarse. La falta de respuesta terapéutica después de 4-6 semanas de tratamiento con una dosis máxima indica que un fármaco no es eficaz y se debe suspender. La dosis total puede darse en una sola toma por la noche, lo que favorece el buen cumplimiento, pero tiene el inconveniente de que aparezcan más efectos secundarios. El reparto de la dosis total en dos o tres tomas a lo largo del día dificulta el cumplimiento, pero tiene la contrapartida de que se producen menos efectos secundarios excepto en el caso de la clomipramina en que una dosis única por la noche disminuye la somnolencia de día.

La dosis de fluoxetina en el tratamiento de la depresión en adolescentes es de 20 mg/día, que se administran por la mañana pues en algunos pacientes tiene un efecto estimulante. También pueden ser eficaces dosis inferiores de 5-10 mg/día. La fluoxetina tiene la ventaja de no producir hipotensión ortostática, ni trastornos de la conducción cardíaca y tampoco favorece el aumento de peso. La acción antidepresiva aparece al cabo de

2-4 semanas; no debe por tanto aumentarse la dosis si no se obtiene respuesta antes de transcurrido ese tiempo. Una dosis superior a 20 mg/día se administra repartida en dos tomas en desayuno y comida. La dosis máxima es de 80 mg/día. En el TOC y en la bulimia se recomiendan dosis de hasta 60-80 mg; sin embargo el efecto terapéutico puede aparecer con dosis inferiores. En todos los casos se buscará dar la dosis mínima eficaz para evitar la aparición de reacciones adversas.

Antes de comenzar el tratamiento con un IMAO se debe suspender la fluoxetina durante 4-5 semanas.

La paroxetina y la sertralina están en vías de estudio en los niños y en los adolescentes. Una dosis de 20 mg de paroxetina al día tiene un efecto antidepressivo con escasas reacciones adversas (De Dios *et al.*, 1996). En los adultos se ha demostrado su acción antidepressiva y antiobsesiva. Ambos fármacos tienen una vida media inferior a la fluoxetina y los efectos secundarios deber ser, en principio, más benignos.

Los IMAO no están indicados en los niños y adolescentes de edad inferior a los 16 años y las pautas de dosificación a partir de esta edad son semejantes a las del adulto. El tratamiento de niños con hiperactividad y trastorno de la conducta, hiperactividad y tics, o depresión atípica tienen un carácter más bien anecdótico hasta el momento. Los efectos secundarios y las posibles interacciones medicamentosas de estos fármacos, junto al riesgo de que el niño no siga el régimen alimenticio, contribuyen de forma decisiva a que no sean el tratamiento de primera elección.

Las dosis recomendadas en los adultos son 45-90 mg/día de fenelzina, 30-50 mg/día de isocarboxacida y 30-50 mg/día de tranilcipromina (Arana y Hyman, 1991). Las dosis de comienzo son 30 mg/día de fenelzina y 20 mg/día de isocarboxacida y tranilcipromina respectivamente. El paso de un IMAO a un tricíclico o a otro IMAO requiere suspender el primero durante 15 días antes de iniciar el nuevo tratamiento. Cuando se trata de la fluoxetina la suspensión de la medicación tiene que ser de 4-5 semanas dada la vida media de este fármaco.

## **Mantenimiento de la medicación**

No existen pautas establecidas de cuánto tiempo debe mantenerse la medicación en los niños y adolescentes. En los adultos con depresión mayor se ha observado que las recaídas son menores si la medicación se mantiene al menos durante 6 meses una vez que han cedido los síntomas depresivos. Este periodo debe prolongarse a un año cuando se trata de un segundo episodio, e incluso se discute la oportunidad de mantener al paciente con

dosis bajas de antidepresivos tricíclicos durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de recaída en los adultos es de un 50 por 100 después del primer episodio depresivo y de un 90 por 100 después del segundo.

La suspensión de la medicación debe hacerse lentamente a lo largo de semanas. Si en este tiempo reaparecen los síntomas depresivos debe continuarse el tratamiento durante otros tres meses.

## REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDAD

Los antidepresivos tricíclicos producen efectos secundarios y colaterales indeseables en un determinado grupo de pacientes; sin embargo una gran mayoría los toleran bien. Su mayor inconveniente radica en la posibilidad de muerte por sobredosis. Los trastornos en la conducción cardiaca, los efectos anticolinérgicos, la hipotensión ortostática y la ganancia de peso son algunos de los síntomas más frecuentes en los adultos. Estos síntomas se correlacionan muchas veces con dosis altas de fármaco, pero también pueden darse con dosis inferiores a las consideradas terapéuticas.

En algunos casos es difícil diferenciar lo que el paciente refiere como un síntoma secundario a la medicación, de la sintomatología propia de la depresión. Si el tratamiento adicional de estas quejas no mejora, puede cambiarse a otro antidepresivo. No es recomendable optar por dosis subterapéuticas de medicamento que no mejorarán el proceso que se está tratando, y, no obstante, pueden acompañarse de los mismos efectos secundarios.

En los niños y adolescentes se han descrito efectos secundarios cardiacos (Tabla 5.7) y anticolinérgicos (Tabla 5.8), así como episodios psicóticos agudos, episodios maniacos, convulsiones, hipertensión, estados de confusión, insomnio, pesadillas, exantemas, temblores, tics, incoordinación motriz, ansiedad y fotosensibilización (De Veagh-Geiss *et al.*, 1992; Wilens *et al.*, 1993).

**Tabla 5.7.** Efectos cardiotóxicos de los antidepresivos cíclicos

- 
- Taquicardia sinusal.
  - Arritmias supraventriculares.
  - Fibrilación y taquicardia ventricular.
  - Prolongación de los intervalos PR, QRS y QT.
  - Bloqueo de rama.
  - Bloqueo cardiaco de primer, segundo y tercer grado.
  - Cambios en las ondas T y ST.
-

**Tabla 5.8.** Efectos anticolinérgicos de los antidepresivos cíclicos

Sistémicos	Neuropsiquiátricos
Taquicardia.	Agitación.
Midriasis.	Inquietud motriz.
Visión borrosa.	Confusión.
Sequedad de boca.	Trastornos de la memoria inmediata.
Piel seca y caliente.	Disartria.
Fiebre.	Temblor.
Retención urinaria.	Mioclonos.
Hipomotilidad intestinal.	Alucinaciones.
	Ideas delirantes.
	Convulsiones.

Los niños y los adolescentes son especialmente vulnerables a los efectos cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos (Walsh *et al.*, 1994; Witens *et al.*, 1993) dada la facilidad con que se producen metabolitos hidroxilados tóxicos a estas edades (Baldessarini, 1990). Los niños son además más sensibles a los efectos cardiotoxicos que los jóvenes y los adultos. Son signos de alarma el enlentecimiento de la conducción cardiaca con prolongación de los intervalos P-R y QRS en el ECG, la taquicardia, las arritmias y los bloqueos de rama. Un modo de minimizar la cardiotoxicidad de los antidepresivos tricíclicos es darlos repartidos en tres dosis a lo largo del día en los niños. En los adolescentes, una vez que se alcanza la dosis de mantenimiento con imipramina, no parece que el dar la dosis total en una sola toma por la noche incremente los efectos cardiotoxicos, contribuyendo sin embargo a disminuir los efectos anticolinérgicos y la somnolencia durante el día.

La muerte súbita es sin duda el efecto secundario más grave de estos fármacos. Se han descrito tres casos en niños en tratamiento con desipramina, y uno con imipramina sin que se conozca bien el mecanismo por el que se produce. En el último caso coincidió con un aumento de la dosis de imipramina a 14,7 mg/kg/día (Saraf *et al.*, 1974), pero en los tres anteriores los niveles plasmáticos se situaban en el rango terapéutico.

En cualquier caso parece evidente que dosis de desipramina de 5 mg/kg/día, dosis de imipramina de 5 mg/kg/día y niveles plasmáticos conjuntos de imipramina y desipramina de 250 ng/ml se acompañan de más efectos cardiovasculares (Biederman *et al.*, 1989; Preskorn *et al.*, 1983). Se recomienda por tanto no superar los 3,5 mg/kg/día en los niños.

Los efectos anticolinérgicos más comunes son la sequedad de boca y el estreñimiento, y con menor frecuencia la visión borrosa y la retención urina-

ria. Se tiene la impresión de que estos efectos anticolinérgicos son menos acusados en los niños (Geller *et al.*, 1992). La acción de los antidepresivos tricíclicos sobre el SNC puede ocasionar sensación de mareo, ansiedad, insomnio, pesadillas, alteraciones en el EEG, convulsiones -especialmente la maprotilina y la clomipramina-, trastornos de la coordinación motriz, ideas delirantes, exacerbación de procesos psicóticos, y estados de confusión consecutivos a la acción tóxica anticolinérgica y habitualmente asociados a niveles plasmáticos elevados (Preskorn *et al.*, 1983). La aparición de episodios maníacos está estrechamente ligada a la existencia de antecedentes familiares de depresión bipolar (Geller *et al.*, 1994).

Otras reacciones adversas son: hipertensión, variaciones en la libido, ginecomastia, exantemas, fotosensibilización y tics (Ryan, 1990).

En caso de sobredosis debe hacerse monitorización cardíaca y respiratoria inmediatas, reposición de fluidos y, si se mantiene la hipotensión, administración de adrenalina.

Las reacciones adversas de los IMAO son: hipotensión ortostática, cefaleas, sensación de mareo, trastornos del sueño, fatiga, sedación, sensación de debilidad, hiporreflexia, sequedad de boca y molestias gastrointestinales.

La hipotensión ortostática mejora en posición supina y debe recomendarse que el paciente evite los cambios bruscos de postura. El insomnio es más frecuente con la tranilcipromina y mejora disminuyendo la dosis o añadiendo una benzodiazepina. Tanto la tranilcipromina como la fenelzina pueden producir somnolencia.

La ingestión de agentes simpaticomiméticos y de aminas hipertensoras -como la tiramina- desencadena crisis hiperadrenérgicas graves que se traducen en cefalea, diaforesis, midriasis, irritabilidad neuromuscular, hipertensión y arritmias.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden producir náuseas, molestias gastrointestinales, diarrea, disfunciones sexuales y cefaleas. Otros efectos secundarios menos frecuentes, pero más graves, son la agitación, el insomnio y la inquietud motriz. También puede ocasionar pérdida de peso y rara vez somnolencia (Rodríguez-Ramos y Sordo, 1994). La fluoxetina tomada en sobredosis es mucho menos peligrosa que los tricíclicos y que los IMAO.

## CONTRAINDICACIONES

Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados cuando existe hipersensibilidad a estos fármacos, en caso de alteraciones de la conducción cardíaca y en caso de embarazo. Si el paciente está en tratamiento con



**Tabla 5.9.** Interacciones medicamentosas de los antidepresivos cíclicos

<b>Agente</b>	<b>Efecto</b>
Alcohol	Aumenta sedación.
Antihistamínicos	Aumenta sedación. Se suman efectos anticolinérgicos.
Antipsicóticos	Aumenta sedación. Se suman efectos anticolinérgicos con los de baja potencia. Aumentan niveles plasmáticos de tricíclicos.
Barbitúricos	Aumenta sedación. Disminuyen niveles plasmáticos de tricíclicos.
Antiparkinsonianos	Se suman efectos anticolinérgicos.
Benzodiazepinas	Aumenta sedación.
Bloqueantes betaadrenérgicos	Aumenta hipotensión.
Clonidina	Aumenta hipotensión.
Tioridazina	Se suman efectos anticolinérgicos. Se suman efectos cardiotoxicos.
Mesoridazina	Se suman efectos cardiotoxicos.
Pimozida	Se suman efectos cardiotoxicos.
Antiarrítmicos	Se suman efectos cardiotoxicos.
Antiespasmódicos y antidiarreicos	Se suman efectos anticolinérgicos.
Diuréticos	Aumenta hipotensión.
Fluoxetina	Aumenta niveles plasmáticos de tricíclicos.
Estimulantes	Aumenta niveles plasmáticos de tricíclicos.
Contraceptivos orales	Aumenta niveles plasmáticos de tricíclicos.
Carbamazepina	Disminuye niveles plasmáticos de tricíclicos.

MAO debe suspenderse esta medicación durante dos semanas antes de instaurar el antidepresivo tricíclico. Si se va a dar fluoxetina la suspensión se prolongará cuatro-cinco semanas.

La epilepsia, esquizofrenia, cardiopatías, diabetes y enfermedades tiroideas no se consideran contraindicaciones absolutas, pero requieren una vigilancia cuidadosa del paciente.

Los IMAO están contraindicados cuando no se tiene la certeza absoluta de que el paciente va a seguir un régimen de alimentación libre de tiramina. Tal como se exponía en un apartado anterior, los IMAO inactivan la monoamino oxidasa tipo A en el intestino y en el hígado, y, si el paciente ingiere con los alimentos aminas vasoactivas del tipo de la tiramina, no serán catabolizadas, pasarán a la sangre y se incorporarán a las terminaciones simpáticas. Estas aminas exógenas pueden dar lugar a la liberación de catecolaminas endógenas, apareciendo crisis hipertensivas graves. Otras contraindicaciones son: los agentes simpaticomiméticos u otros fármacos que interaccionan con los IMAO; los inhibidores de la recaptación de serotonina, precursores de la serotonina como el triptófano, o los fármacos agonistas de los IMAO; sufrir feocromocitoma; haber padecido enfermedades hepáticas, enfermedades cardiovasculares o hipertensión no tratada; las aminas simpaticomiméticas; los agentes hipoglucemiantes; la L-Dopa; la reserpina y la tetrabenacina.

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Los antidepresivos tricíclicos interactúan con numerosos medicamentos con consecuencias graves en algunos casos. La administración conjunta de estos fármacos con IMAO produce hiperpirexia y crisis convulsivas, su

**Tabla 5.10.** Interacciones medicamentosas de los IMAO

Agente	Efecto
Simpaticomiméticos (anfetaminas, metilfenidato)	Crisis hipertensivas.
Hipoglucemiantes orales	Prolongación de la hipoglucemia.
L-Dopa	Crisis hipertensivas.
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Síndrome serotoninérgico (ver texto).
Antidepresivos tricíclicos	Fiebre, delirio, convulsiones.
Meperidino	Similar al síndrome neuroléptico maligno.
Fenotiazinas	Hipotensión.
Tiramina	Crisis hipertensivas.

acción anticolinérgica se suma a la propia de los antipsicóticos con efectos tóxicos sobre el SNC, y los antipsicóticos, las benzodiazepinas, el alcohol y los barbitúricos potencian su acción depresora central (Tabla 5.9).

Los IMAO incrementan el efecto hipertensor de la tiramina y de la dopamina pudiendo originar episodios graves. La combinación con agentes serotoninérgicos del tipo de la fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, triptófano y otros agentes bien precursores de la serotonina o inhibidores de su recaptación, origina un síndrome serotoninérgico caracterizado por agitación, estados de confusión, episodios hipomaniacos, hiperreflexia, temblor, ataxia, diaforesis y disregulación del sistema autónomo, que puede semejar un síndrome neuroléptico maligno, sobre todo si al paciente se le ha tratado también con antipsicóticos (Tabla 5.10). Se recomienda por tanto un periodo mínimo de 4-5 semanas sin tomar IMAO antes de instaurar un tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón RD, Johnson BR, Lucas JP. Paranoid and aggressive behavior in two obsessive-compulsive adolescents treated with clomipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991; 30: 999-1002.
- Angold A. Childhood and adolescent depression I. Epidemiological and aetiological aspects. *Br J Psychiatry*, 1988; 152: 601-617.
- Apter A, Ratzoni G, King RA *et al.* Fluvoxamine open-label treatment of adolescent inpatients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 342-348.
- Arana GW y Hyman SE. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Boston: Little Brown and Company, 1991.
- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En: Gilman AF, Rail TW, Nies AS, Taylor P (eds.). *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 8ª ed. New York: Pergamon Press, 1990: pág. 383-435.
- Ballenger JC, Carek DJ, Steele JJ *et al.* Three cases of panic disorder with agoraphobia in children. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 922-924. Barlow J, Blouin J, Blouin A *et al.* Treatment of bulimia with desipramine: a double-blind crossover study. *Can J Psychiatry*. 1988; 33: 129-133.
- Bergstrom RF, Lemberger L, Farid NA *et al.* Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: A review. *Br J Psychiatry*, 1988; 755 (suppl 3): 47-50.
- Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V *et al.* A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD:1. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989; 28: 777-784.
- Boulos CM, Kutcher SP, Marton P *et al.* Response to desipramine treatment in adolescent major depression. *Psychopharmacol Bull*, 1991; 27: 59-65.

- Casat CD, Pleasants DZ, Schroeder DH *et al.* Bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1989; 25: 198-201.
- Casat CD, Pleasants DZ, Van Wyck Fleet J. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1987; 23:120-122.
- Chouinard G, Saxena BM, Nair NP *et al.* Brofaromine in depression: a Canadian multicenter placebo trial and a review of standard drug comparative studies. *Clin Neuropharmacol*, 1993; 2: 51-54.
- Clay TH, Gualtieri CT, Evans RW *et al.* Clinical and psychological effects of the novel antidepressant bupropion. *Psychopharmacol Bull*, 1988; 24: 143-148.
- Como PG, Kurlan R. An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilies de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 1991; 41: 872-874.
- De Dios JL, Mardomingo MJ, Sordo L *et al.* Paroxetine for treating depression in adolescents. Abstract. Presented at the Tenth Congress of Psychiatry, Madrid, August, 1996.
- Fava M, Herzog DB, Hamburg P *et al.* A retrospective study of long-term use of fluoxetine in bulimia nervosa. Abstract. Presented at the Fourth International Conference on Eating Disorders. New York, April 28, 1990.
- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ *et al.* Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42: 977-979.
- Fleming J, Offord D. Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 571-580.
- Garfinkel BD, Wender PH, Sloman L *et al.* Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1983; 22: 343-348.
- de Gatta MF, García MJ, Acosta A *et al.* Monitoring of serum levéis of imipramine and desipramine and individuation of dose in enuretic children. *Ther Drug Monit*, 1984; 6: 438-443.
- Geller B, Cooper TB, Chestnut EC *et al.* Preliminary data on the relationship between nortriptyline plasma level and response in depressed children. *Am J Psychiatry*, 1986; 143: 1283-1286.
- Geller B, Cooper TB, Graham DL *et al.* Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6 to 12 year old with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 34-44.
- Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6 to 12 year old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 461-468.
- Geller B, Perel JM, Knitter EF *et al.* Nortriptyline in major depressive disorders in children: Response, steady-state plasma levéis, predictive kinetics, and pharmacokinetics. *Psychopharmacol Bull*, 1983; 19: 62-64.
- Geller DA, Biederman J, Reed ED *et al.* Similarities in response to fluoxetine in the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34: 36-44.
- Gittelman-Klein R, Klein DF. Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiat*, 1971; 25: 204-207.

- Gittelman-Klein R, Klein DF. School phobia: diagnostic considerations in the light of imipramine effects. *J Nerv Ment Dis*, 1973; 756: 199-215.
- Gittelman-Klein R, Klein D. Separation anxiety in school refusal and its treatment with drugs. En: Hersov L, Berg I (eds). *Out of school*. Chichester: John Wiley & Sons, 1980, pág. 303-320.
- Gualtieri CT, Keenan PA, Chandler M. Clinical and neuropsychological effects of desipramine in children with attention déficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1991; //: 155-159.
- Home RL, Ferguson JM, Pope HG *et al*. Treatment of bulimia with bupropion: A multicenter trial. *J Clin Psychiatry*, 1988; 49: 262-266.
- Isacsson G, Boethius G, Bergman U. Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug datábase in Sweden. *Acta Psychiatr Scand*, 1992; 85: 444-448.
- Jankovic J. Deprenyl in attention déficit associated with Tourette's syndrome. *Arch Neurol*, 1993; 50: 286-288.
- Jensen PS, Ryan ND, Prien R. Psychopharmacology of child and adolescent major depression: Present status and future direction. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1992; 2: 31-45.
- Klein DF, Gittelman R, Quitkin F *et al*. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: Adults and children*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.
- Klein R, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 21-28.
- Koplewicz H, Klein R. *Desipramine treatment in adolescent depression*. *Child Depression Consortium Meeting*, Pittsburg: PA, 1990.
- Kutcher S, Boulos C, Ward B *et al*. Response to desipramine treatment in adolescent depression: A fixed-dose, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 686-694.
- Kutcher S, Marton P. Parameters of adolescent depression. *Psychiatr Clin North Am*, 1989; 12: 895-918.
- Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC *et al*. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat*, 1991; 48: 922-927.
- Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL *et al*. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiat*, 1989; 46: 1088-1092.
- Lucas AR, Lockett HJ, Grimm F. Amitriptyline in childhood depression. *Dis Nerv Sys*, 1965; 26: 105-110.
- Mardomingo MJ. Fobia escolar. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente: método, fundamentos y síndromes*. Madrid: Díaz de Santos, 1994a; pág. 477-496.
- Mardomingo MJ. Trastorno de estrés postraumático. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente: método, fundamentos y síndromes*. Madrid: Díaz de Santos, 1994b; pág. 571-591.
- Moreau DL. Mayor depression in childhood and adolescence. *Psychiat Clin North Am*, 1990; 73:355-368.

- Morris JB, Beck AT: The efficacy of antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 1974; 30: 667-674.
- Morselli PL, Bianchetti G, Dugas M. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in children. *Pediatr Pharmacol*, 1983; 3: 149-156.
- Petti TA, Law W. Imipramine treatment of depressed children: A double-blind pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 1982; 2: 107-110.
- Piacentini J, Jaffer M, Gitow A *et al*. Psychopharmacologic treatment of child and adolescent obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 1992; 15: 87-107.
- Pope HG, Jr, Keck PE, McElroy *et al*. A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*, 1989; 9: 254-259.
- Potter WZ, Calil HM, Sutfin TA *et al*. Active metabolites of imipramine and desipramine in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31: 393-401.
- Preskorn SH, Bupp SJ, Weller EB *et al*. Plasma levels of imipramine and metabolites in 68 hospitalized children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989a; 28: 373-375.
- Preskorn SH, Jerkovich GS, Beber JH *et al*. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: A standard of care issue. *Psychopharmacol Bull*, 1989b; 25:281-284.
- Preskorn SH, Weller EB, Hughes CW *et al*. Depression in prepubertal children: Dexamethasone nonsuppression predicts differential response to imipramine vs. placebo. *Psychopharmacol Bull*, 1987; 23: 128.
- Preskorn SH, Weller EB, Weller RA *et al*. Plasma levels of imipramine and adverse side effects in children. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1332-1335.
- Price LH, Goodman WK, Charney DS *et al*. Treatment of severe obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine. *Am J Psychiat*, 1987; 144: 1059-1061.
- Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin WM *et al*. Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiat*, 1987; 44: 81-89.
- Riddle MA, Hardin MT, King R *et al*. Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive compulsive disorders: Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 45-48.
- Riddle MA, Hardin MT, Soo CC *et al*. Desipramine treatment of boys with attention-deficit hyperactivity disorder and tics: Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 811 -814.
- Riddle MA, Scahill L, King RA *et al*. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 1062-1069.
- Rodríguez-Ramos P, Fernández MA. Uso de fluoxetina en adolescentes con trastorno depresivo. *Rev Psiquiat Inf*, 1992; 1: 69-73.
- Rodríguez-Ramos P, Sordo L: ¿Qué sabemos de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para su uso racional en psiquiatría infanto-juvenil? *Rev Psiquiat Inf Juv*, 1994; 2: 125-137.
- Rodríguez-Ramos P, de Dios JL, San Sebastian J *et al*: Estudio preliminar de paroxetina en adolescentes con trastornos depresivos. *Psiquis*, 1995; 16: 21-30.

- Rodríguez-Ramos P, Mardomingo MJ: Respuesta a la sertralina en adolescentes con trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Psiquiat InfJuv* (en prensa).
- Ryan ND. Heterocyclic antidepressants in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1990; 1: 21-30.
- Ryan ND, Puig-Antich J, Cooper T *et al*. Imipramine in adolescent major depression: Plasma level and clinical response. *Acta Psychiatr Scand*, 1986; 73: 289-294.
- Ryan ND, Puig-Antich J, Rabinovich H *et al*. MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 755-758.
- Saraf KR, Klein DF, Gittelman-Klein R *et al*. Imipramin side effects in children. *Psychopharmacology* (Berlin), 1974; 37: 265-274.
- Silverstone T. Moclobemide placebo controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 1993; 7: 133-136.
- Simeon JG, Thatte S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull*, 1990; 26: 285-290.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T *et al*. Nortriptyline treatment of children with attention-deficit hyperactive disorder and tic disorder or Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 205-210.
- Staten RD, Wilson H, Brumback RA. Cognitive improvement associated with tricyclic antidepressant treatment of childhood major depressive illness. *Percept Mot Skills*, 1981; 53: 219-234.
- Steinmeyer EM, Vorbach EU, Arnoldt KH. Efficacy and safety of moclobemide compared with maprotiline in treatment of major depressive disorder. A double-blind multicenter study with parallel groups. *Pharmacopsychiatry*, 1993; 26: 246-253.
- Strober M. The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: III. Diagnostic and conceptual issues in studies of tricyclic antidepressants. *J Child Adolesc Psychopharmacology*, 1992; 2: 23-29.
- Thase ME, Mallinger AG, McKnight D *et al*. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranlycypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 1992; 149: 195-198.
- Tomás J, Gastaminza X, Bassas N. Trastornos obsesivos en la infancia, pautas terapéuticas farmacológicas. *Rev Psiquiat Inf-Juv*, 1990; 1: 58-67.
- Trott GE, Friese HJ, Menzel M *et al*. Use of moclobemide in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology-Berl*, 1992; 106: 134-136.
- De Veagh-Geiss J, Moroz G, Biederman J *et al*. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 45-49.
- Walsh BT, Giardina EG, Sloan RP *et al*. Effects of desipramine on autonomic control of the heart. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 191-197.
- Weltzin TE, Hsu LKG, Kaye WH. *An open trial of fluoxetine in anorexia nervosa: maintenance of body weight and reduction of obsessional features. Abstract. Presented at the Fourth International Conference on Eating Disorders. New York, NY: April 18, 1990.*

- Wilens TE, Biederman J, Spencer T *et al.* A retrospective study of serum levamis and electrocardiographic effects of nortriptyline in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 270-277.
- Yepes LE, Balka EB, Winsberg BG *et al.* Amitriptyline and methylphenidate treatment of behaviorally disordered children. *J Child Psychol Psychiatry*, 1977; 18: 39-52.
- Zametkin A, Rapoport JL, Murphy D *et al.* Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. I. Clinical efficacy. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42: 962-966.







# 6

## ANSIOLÍTICOS

María Jesús Mardomingo Sanz

### INTRODUCCIÓN

Los ansiolíticos son fármacos que se caracterizan por su acción sedante, anticonvulsionante, relajante muscular y reductora de la ansiedad. El hidrato de cloral, los barbitúricos y el meprobamato se han empleado como ansiolíticos hasta los años sesenta, cuando empiezan a descubrirse las primeras benzodiazepinas. El clordiazepóxido y el diazepam introdujeron una auténtica revolución en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio ya que son fármacos fáciles de manejar y con escasos efectos secundarios. Más adelante el descubrimiento de la buspirona marcará una nueva etapa en la investigación farmacológica de los trastornos de ansiedad.

Puede afirmarse que los antiguos ansiolíticos, que producían sedación y dependencia, han pasado a la historia, y que son las benzodiazepinas los fármacos más destacados en el tratamiento actual de la ansiedad y del insomnio.

Las benzodiazepinas se caracterizan porque a dosis bajas tienen una acción depresora del sistema nervioso central, con efectos ansiolíticos, y a

dosis altas tienen una acción sedante e inductora del sueño. Las ventajas respecto de los antiguos ansiolíticos son evidentes:

- a) El margen entre la dosis que produce ansiolisis y la que produce sedación es mucho mayor con las benzodiazepinas.
- b) Los síntomas de tolerancia y dependencia son mucho menos frecuentes.
- c) El riesgo de consumo abusivo es menor.
- d) El índice terapéutico (dosis letal media/dosis efectiva) es mucho más alto, de tal forma que es muy rara la muerte por sobredosis sólo con benzodiazepinas, aunque es frecuente que se asocien a otros fármacos en los suicidios e intentos de suicidio.

Las benzodiazepinas son uno de los grupos de medicamentos que más se han recetado en los adultos, precisamente por su gran eficacia en reducir la ansiedad. La experiencia en los niños y adolescentes es mucho menor. La estrecha relación entre trastornos de ansiedad del adulto y trastornos de ansiedad del niño queda cada vez más patente en las últimas versiones de las clasificaciones de las enfermedades psiquiátricas. Así el DSM-IV sustituye la ansiedad excesiva del niño por la ansiedad generalizada del adulto y el trastorno de evitación por la fobia social de comienzo en la infancia. Queda por tanto como exclusivo de los niños la ansiedad a la separación. Ya previamente estaba aceptado que el trastorno obsesivo-compulsivo, los ataques de pánico, el trastorno de estrés postraumático y, por supuesto, las fobias comenzaban en un número elevado de casos en la infancia y adolescencia. Resulta por tanto evidente la necesidad de la investigación del tratamiento farmacológico -y por supuesto de otras modalidades- en estas edades. En los últimos años ha aparecido cierta reticencia, tanto por parte de los médicos como de la sociedad en general, a la prescripción de benzodiazepinas, por el riesgo de que aparezca dependencia. Como en el caso de cualquier otro medicamento el tratamiento debe basarse en la indicación rigurosa del mismo, el perfecto control de su cumplimiento, el compromiso del paciente a seguir las pautas terapéuticas y el conocimiento y experiencia del médico con el fármaco concreto.

La buspirona es un ansiolítico reciente que no se relaciona químicamente con las benzodiazepinas y tiene la característica de que su acción ansiolítica no se acompaña de efectos sedantes ni miorrelajantes. Tampoco produce dependencia ni disminuye el umbral convulsivo.

Los antihistamínicos se han empleado tradicionalmente como inductores del sueño en los niños y en menos ocasiones como ansiolíticos.

En este capítulo se dedica especial atención a las benzodiazepinas ya que es escasa la experiencia con buspirona, y los antihistamínicos no son fármacos de primera elección en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

## CLASIFICACIÓN Y QUÍMICA

Las benzodiazepinas constan de un anillo bencénico unido a un anillo diazepínico de siete lados: de ahí deriva precisamente su nombre. En la Figura 6.1 se representa la estructura química de las principales benzodiazepinas y de la Suspirona.

En la Tabla 6.1 se clasifican los ansiolíticos de acuerdo con su efecto hipnótico y reductor de la ansiedad. Las azapironas comprenden la buspirona, la gepirona y la ipsapirona. El zolpidem y el alpidem pertenecen al grupo de las imidazopiridinas, y la zopidona al de las ciclopirrolonas.

Los  $\beta$ -bloqueantes, que se tratan en otro capítulo de este libro, tienen una acción antagonista competitiva de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y se emplean en el tratamiento de las manifestaciones somáticas de la ansiedad como la taquicardia, el temblor, la sudoración y la sequedad de boca.

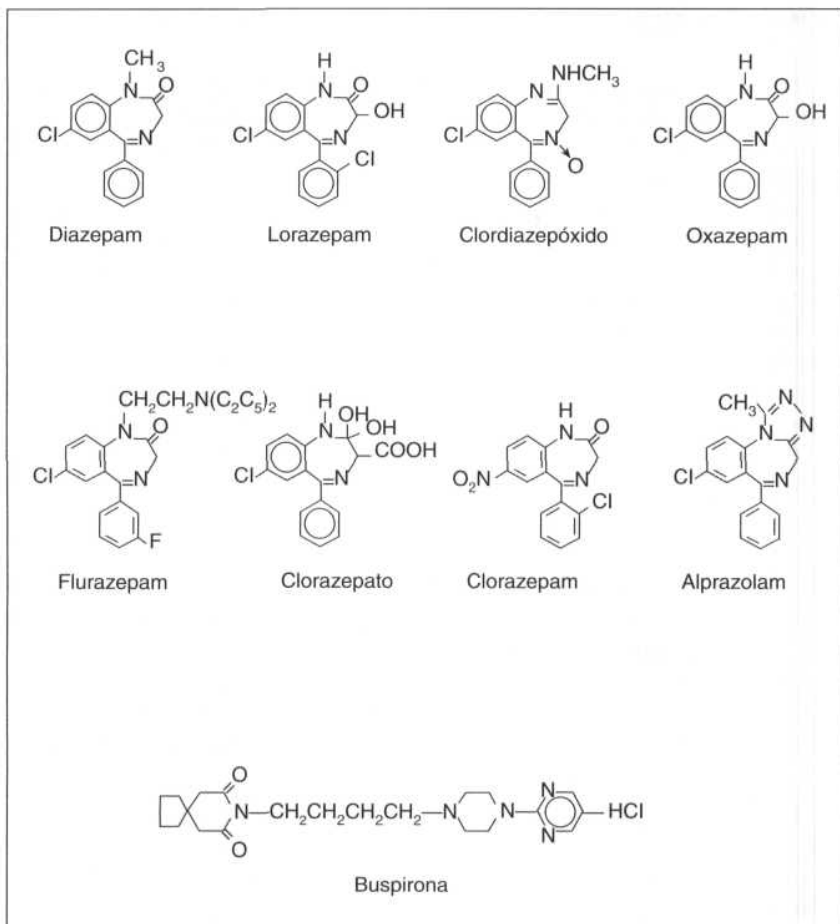
De acuerdo con la vida media de eliminación se distinguen cuatro tipos de benzodiazepinas:

1. De acción larga con una vida media superior a las 40 horas. Pertenecen a este grupo el diazepam, clordiazepóxido, clobazam y flurazepam entre otras.
2. De acción intermedia con una vida media de 20 a 40 horas. Son representativos de este grupo el clonazepam y nitrazepam.
3. De acción corta con una vida media de 5 a 20 horas, como en el caso del alprazolam, lorazepam, lormetazepam y temazepam.
4. De acción ultracorta, con una vida media inferior a las 5 horas. Es el caso del triazolam y midazolam.

La vida media de las benzodiazepinas y de sus metabolitos guarda estrecha relación con la duración de su acción terapéutica y, por tanto, se trata de una característica fundamental en el momento de decidir su administración. Sin embargo, la eficacia clínica no depende sólo de la vida media como

**Tabla 6.1.** Clasificación de los ansiolíticos

Efecto ansiolítico	Efecto hipnótico
Benzodiazepinas	Benzodiazepinas
Meprobamato	Meprobamato
Azapironas	Clometiazol
$\beta$ -bloqueantes	Barbitúricos
Alpidem	Zopiclona
	Zolpidem



**Figura 6.1.** Estructura química de los ansiolíticos.

parámetro aislado, sino de la concentración que el fármaco alcanza en el tejido cerebral, que a su vez depende de los niveles plasmáticos y de la vida media de distribución, de tal forma que la vida media de distribución y la vida media de eliminación son dos parámetros esenciales (Tabla 6.2).

Desde el punto de vista clínico, las benzodiazepinas de acción corta tienen la ventaja de que no se acumulan y producen escasa somnolencia diurna cuando se utilizan como inductores del sueño por la noche. Cuando

**Tabla 6.2.** Características farmacocinéticas de las benzodiazepinas. Estudios con adultos

Fármaco	Dosis equivalencia en mg	Comienzo de la acción*	Vida media de distribución	Vida media de eliminación**
Alprazolam	0,5	Intermedia	Intermedia	60-20
Clordiazepóxido	10,0	Intermedia	Lenta	30-100
Clonazepam	0,25	Intermedia	Intermedia	18-50
Clorazepato	7,5	Rápida	Rápida	30-100
Diazepam	5,0	Rápida	Rápida	30-100
Flurazepam	30,0	Rápida-intermedia	Rápida	50-160
Lorazepam	1,0	Intermedia	Intermedia	10-20
Midazolam		Intermedia	Rápida	2-3
Oxazepam	15,0	Intermedia-lenta	Intermedia	8-12
Temazepam	30,0	Intermedia	Rápida	8-20
Triazolam	0,25	Intermedia	Rápida	1,5-5

\* Tras dosis oral.

\*\* Para el total de los metabolitos.

se emplean como ansiolíticos tienen el inconveniente de que hay que repartir la dosis total a lo largo del día en varias tomas para evitar que se produzca ansiedad de rebote entre dosis. También puede darse insomnio de rebote cuando se utilizan compuestos de alta potencia como hipnóticos varias noches consecutivas. Es el caso del alprazolam, triazolam y en menor medida del lorazepam. Las benzodiazepinas de acción larga tienen la ventaja de que se precisan menos dosis a lo largo del día, producen menos efecto de rebote entre dosis y tienen un riesgo menor de producir hábito. Su inconveniente es la posibilidad de acumulación y de producir sedación diurna cuando se usan como hipnóticos. Se volverá sobre este aspecto más adelante. Otro aspecto importante es que las benzodiazepinas de acción ultracorta, corta y algunas de acción intermedia (nitrobenzodiazepinas) no producen metabolitos activos, por lo que son las idóneas para pacientes con problemas hepáticos.

## FARMACOCINÉTICA

### Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas tienen como característica específica el que su acción clínica viene determinada por su perfil farmacocinético. Es por tanto

imprescindible conocer la farmacocinética para elegir el fármaco adecuado a una determinada situación. Tanto la eficacia terapéutica como los efectos secundarios dependen de ciertas propiedades como la dosis, el tiempo de comienzo de la acción, la duración de la misma y la tendencia a la acumulación. Estas propiedades varían notablemente de unas benzodiazepinas a otras (Tabla 6.2).

La mayoría de las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral y alcanzan la máxima concentración plasmática en 1 a 3 horas. Los antiácidos disminuyen la absorción. La biodisponibilidad oscila entre el 75 por 100 y el 100 por 100. La vía intravenosa se utiliza en situaciones de urgencia y en el estatus epiléptico. El diazepam, lorazepam y midazepam por vía intravenosa se emplean en el tratamiento de estados de agitación y delirio y deben administrarse lentamente ante la eventualidad de que se produzca depresión respiratoria; este riesgo es mayor si el paciente tiene algún problema respiratorio o se encuentra bajo los efectos del alcohol o de otro fármaco depresor del sistema nervioso central.

Las benzodiazepinas atraviesan la barrera hematoencefálica, llegan al tejido cerebral, se acumulan en tejido graso y en general tienen un volumen de distribución elevado. El volumen de distribución se refiere a la cantidad total de tejidos a los que llegará el fármaco, lo cual depende de la liposolubilidad y de las propiedades de fijación del propio tejido. La administración de dosis repetidas de un fármaco hace que el volumen de distribución se alcance pronto, de tal forma que la vida media de eliminación del fármaco se convierte en el parámetro fundamental a tener en cuenta. Cuando se dan dosis únicas, como en las situaciones de urgencia, las tasas de absorción y distribución son el factor fundamental, ya que es precisamente la redistribución en los tejidos lo que hace que el fármaco pierda su efecto terapéutico y no tanto su eliminación.

El metabolismo de las benzodiazepinas (excepto el lorazepam, oxazepam y metazepam) tiene lugar en el sistema microsomal hepático donde son demetiladas, hidroxiladas y oxidadas dando lugar a metabolitos activos cuya vida media puede ser muy superior a la del fármaco de origen (Figura 6.2). Estos metabolitos se conjugan con ácido glucurónico pasando a productos inactivos que se excretan por orina. El metabolismo del lorazepam, oxazepam y metazepam tiene lugar directamente mediante conjugación con ácido glucurónico y no se producen, por tanto, metabolitos activos. Son las benzodiazepinas de elección en caso de enfermedades hepáticas, aunque deben emplearse siempre con suma precaución (Velasco y Álvarez, 1988). La eliminación de las benzodiazepinas se hace por vía renal.

El metabolismo hepático de las benzodiazepinas es más rápido en los niños que en los adultos, lo cual significa que necesitan dosis de medicación

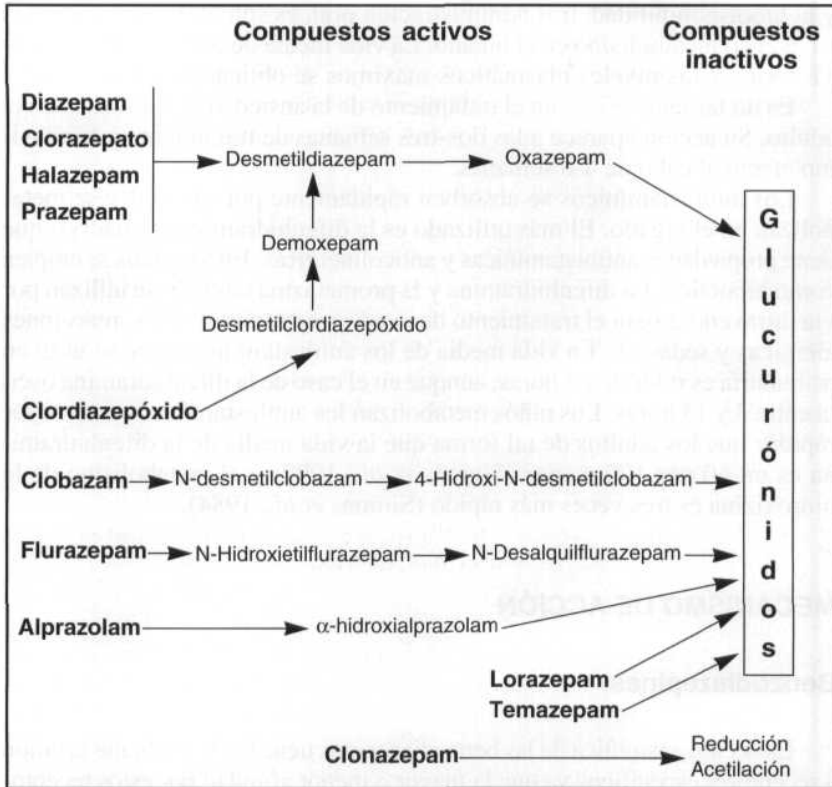


Figura 6.2. Vías metabólicas de las benzodiazepinas.

más frecuentes y más altas en relación al peso (Coffey *et al.*, 1983). De hecho la vida media del midazolam es de 1,2-2,4 horas en los niños y la del diazepam de 18 horas (Morselli *et al.*, 1973; Payne *et al.*, 1989). Las tasas metabólicas altas propias de esta edad afectan menos a las benzodiazepinas que no se biotransforman en el hígado. Los adolescentes tienen unas tasas metabólicas similares a las de los adultos (Coffey *et al.*, 1983; Coffey, 1990).

## Otros ansiolíticos

La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico perteneciente al grupo de las azaspirodecanodionas. Se absorbe en el tracto gastrointestinal



y la biodisponibilidad, tras administración oral, es sólo del 4 por 100 dado su intenso metabolismo en el hígado. La vida media de eliminación es de 2-11 horas, y los niveles plasmáticos máximos se obtienen en 1 -1 ½, horas.

Es un fármaco eficaz en el tratamiento de la ansiedad generalizada en el adulto. Su acción aparece a las dos-tres semanas de tratamiento y su máximo efecto al cabo de 4-6 semanas.

Los antihistamínicos se absorben rápidamente por vía oral y se metabolizan en el hígado. El más utilizado es la difenhidramina (Benadryl) que tiene propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas. En los niños se emplea como hipnótico. La difenhidramina y la prometazina también se utilizan por vía intravenosa para el tratamiento de cuadros extrapiramidales, reacciones alérgicas y sedación. La vida media de los antihistamínicos que se usan en psiquiatría es inferior a 5 horas, aunque en el caso de la difenhidramina oscila entre 3 y 13 horas. Los niños metabolizan los antihistamínicos con mayor rapidez que los adultos de tal forma que la vida media de la difenhidramina es un 60 por 100 menor (Simons *et al.*, 1990) y el metabolismo de la hidroxizina es tres veces más rápido (Simons *et al.*, 1984).

## MECANISMO DE ACCIÓN

### Benzodiazepinas

La acción ansiolítica de las benzodiazepinas tiene lugar mediante la unión a receptores específicos ya que la mayor o menor afinidad por estos receptores se correlaciona con su efecto terapéutico. El receptor benzodiazepínico ( $B_2$ ) se asocia física y funcionalmente a los receptores GABA-A, aunque no puede afirmarse que todos los GABA-A estén asociados al receptor  $B_2$ .

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas consiste fundamentalmente en potenciar la acción de los neurotransmisores centrales inhibidores, y de modo especial la del ácido gamma aminobutírico (GABA). El GABA es el neurotransmisor que tiene una mayor potencia inhibidora y las benzodiazepinas facilitan los fenómenos de inhibición mediante modulación sinérgica de la transmisión GABA. Las benzodiazepinas se fijan en un sitio o locus del complejo macromolecular formado por el receptor GABA-A y el canal de cloro ( $Cl^-$ ), facilitando la interacción del GABA con su receptor y en consecuencia la apertura del canal de  $Cl^-$  con la correspondiente inhibición de la transmisión (Florez *et al.*, 1987).

Este complejo macromolecular consta por tanto de tres áreas o subunidades: 1) La correspondiente al canal de  $Cl^-$ , que estará abierto o cerrado

según que el estado conformacional sea de reposo o de actividad. 2) El área del receptor GABA-A o sitio de fijación del GABA. 3) El área del receptor B<sub>2</sub>.

Los receptores GABA-A son el primer lugar de acción de las benzodiazepinas y también de otras drogas como los barbitúricos y el etanol. Las benzodiazepinas y los barbitúricos potencian la acción inhibitoria del GABA regulando alostéricamente el receptor, es decir cambiando su conformación. De esta forma incrementan su afinidad por el GABA. Además los barbitúricos aumentan la afinidad de las benzodiazepinas por el receptor y viceversa. El etanol por su parte modifica también alostéricamente el receptor aumentando la afinidad por el GABA y por las otras drogas. Esto explica la potenciación del efecto clínico cuando estos fármacos se toman conjuntamente y los fenómenos de tolerancia cruzada.

La acción ansiolítica de las benzodiazepinas se ejerce fundamentalmente en el sistema límbico, hipocampo y amígdala, y probablemente también sobre neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas. La acción sedante tiene lugar sobre neuronas del tronco cerebral y la acción anticonvulsivante en neuronas de la corteza.

Existen diferencias individuales en la distribución y densidad de los receptores benzodiazepínicos que probablemente explican las diferencias personales para experimentar miedo y ansiedad (Insel *et al.*, 1984). Se ha comprobado que el condicionamiento de las respuestas ansiosas modifica la unión de las benzodiazepinas a los receptores cerebrales y que la densidad de estos receptores es menor en aquellas ratas que han sido seleccionadas genéticamente para ser vulnerables al padecimiento de miedo y ansiedad. Por tanto, tanto los factores genéticos como los ambientales están implicados en la génesis de la ansiedad y se traducen en variaciones del receptor benzodiazepínico.

## Otros ansiolíticos

La buspirona tiene características farmacológicas diferentes de las benzodiazepinas. Su efecto ansiolítico probablemente se debe a su capacidad para fijarse a receptores 5-HT<sub>1A</sub>, situados presinápticamente en el soma de neuronas serotoninérgicas del rafe y en las terminaciones serotoninérgicas del hipocampo. La buspirona disminuiría la velocidad de recambio de la serotonina con acción inhibitoria de la ansiedad a nivel del sistema límbico. Es también agonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y de los dopaminérgicos D<sub>2</sub>, aunque se cree que con escasa repercusión clínica.

La buspirona no se fija al receptor GABA-benzodiazepínico lo que explica su escasa actividad sedante e hipnótica y su falta de sinergismo con

el alcohol. Otra ventaja de este fármaco es que no afecta las funciones cognitivas y no parece producir dependencia. La buspirona no tiene acción miorelajante ni anticonvulsionante. Su acción antidepresiva está aún por demostrar (Tunncliff, 1991; Barbee *et al.*, 1992).

El mecanismo de acción de los antihistamínicos consiste en el bloqueo de los receptores histamínicos H1 del sistema nervioso central produciendo sedación. No son fármacos idóneos para el tratamiento a largo plazo de la ansiedad.

## INDICACIONES

Las indicaciones de las benzodiazepinas en los jóvenes y en los adultos abarcan los trastornos de ansiedad, los trastornos del sueño y la epilepsia fundamentalmente. En los niños se emplean en el tratamiento de los terrores nocturnos, sonambulismo, insomnio y epilepsia, y son cada vez más frecuentes los estudios acerca de su papel terapéutico en los trastornos de ansiedad y en los trastornos de conducta.

Los trastornos de ansiedad y la ansiedad como síntoma constituyen uno de los cuadros psiquiátricos más frecuentes en los adolescentes y en los niños (Orvaschel y Weissman, 1986; Rubín, 1990) afectando más a las mujeres. En muestras pediátricas las tasas de prevalencia oscilan del 15,4 por 100 (Costello *et al.*, 1988) al 7,5 por 100 (Anderson *et al.*, 1987). La prevalencia varía no sólo en función del sexo y de la clase social, sino también en función de la edad y del tipo de trastorno. Así la ansiedad a la separación se da sobre todo en los niños pequeños, disminuye en la pubertad y vuelve a aumentar en la adolescencia, siendo cinco veces más frecuente en las niñas que en los niños (Kashani y Orvaschel, 1990b). La ansiedad excesiva, las fobias simples y la fobia social aumentan con la edad. En niños hospitalizados con trastornos psiquiátricos, el 20 por 100 sufre un trastorno de ansiedad severo (Kashani *et al.*, 1990a), el 17 por 100 un trastorno de ansiedad excesiva y el 14 por 100 un trastorno de ansiedad a la separación (Livingston *et al.*, 1988). Conviene añadir que el trastorno de angustia del adulto tiene una prevalencia de vida en torno al 2 por 100, y la tercera parte comienza a los 15-19 años (Black y Robbins 1990). Es evidente, por tanto, que los trastornos de ansiedad son trastornos psiquiátricos serios y frecuentes en la infancia y en la adolescencia, y requieren la misma investigación farmacológica que en la vida adulta.

Desde el punto de vista clínico la ansiedad puede ser una experiencia humana normal, desencadenarse ante una situación vital estresante, formar parte del cuadro clínico de otras enfermedades pediátricas o psiquiátricas,

o bien constituir un auténtico trastorno, en el cual la angustia es el síntoma predominante con claras repercusiones en el bienestar personal y social del sujeto.

En los niños se ha descrito el trastorno de ansiedad a la separación, el trastorno de angustia excesiva y el trastorno de evitación. Otros trastornos de ansiedad son: las fobias simples, la fobia escolar, la fobia social, los ataques de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de estrés postraumático. La indicación de las benzodiazepinas en estas entidades se basa en su perfil farmacocinético y en su eficacia demostrada y buena tolerancia.

A continuación se exponen las indicaciones de los ansiolíticos en los trastornos de ansiedad, el trastorno de la conducta, la ansiedad ligada a situaciones de estrés y a enfermedades pediátricas, y los trastornos del sueño.

## **Ansiedad a la separación y fobia escolar**

El diagnóstico de ansiedad a la separación está estrechamente unido al de fobia escolar, de tal manera que la negativa del niño a ir a la escuela se considera un síntoma de este trastorno. La ansiedad a la separación es uno de los motivos de consulta más frecuentes y afecta al 84 por 100 de los niños diagnosticados de trastorno de ansiedad (Last *et al.*, 1992).

La ansiedad a la separación se caracteriza por la ansiedad excesiva que experimenta el niño al separarse de los padres o de aquellas personas a quienes está unido. La ansiedad es desproporcionada para la edad del niño, interfiere en su vida normal y puede llegar a auténticas crisis de pánico. La actividad diaria se ve limitada por esta situación negándose a salir de casa, ir al colegio, visitar a los amigos, ir de viaje o acudir a un campamento (Mardomingo, 1994).

Uno de los primeros trabajos sobre el tratamiento farmacológico de la fobia escolar con benzodiazepinas es el de D'Amato *et al.* (1962) con clordiazepóxido a la dosis de 10-30 mg/día y en combinación con psicoterapia, obteniendo una evidente mejoría. Estos resultados se confirman en un trabajo posterior de Kraft *et al.* (1965), observándose disminución de la ansiedad con dosis de 20-130 mg/día. Ambos son estudios abiertos. En un estudio controlado, doble ciego, el alprazolam mejora la ansiedad en un grupo de 24 niños con rechazo al colegio, aunque los resultados no son estadísticamente significativos. Estos pacientes tampoco habían mejorado con imipramina (Berstein *et al.*, 1990). En un estudio abierto el alprazolam mejora la ansiedad a la separación a la dosis de 0,5-6,0 mg/día (Kutcher *et al.*, 1992).

La ansiedad a la separación no mejora significativamente con clonazepam en un estudio doble ciego apareciendo irritabilidad, conducta oposicionista y somnolencia como síntomas secundarios (Graae *et al.*, 1994). Puede concluirse que los ansiolíticos son fármacos de segunda elección después de los antidepresivos en la fobia escolar, un trastorno que predomina en los adolescentes y se acompaña muchas veces de depresión. La ansiedad a la separación se da más en los niños pequeños y es probable que los ansiolíticos ocupen un lugar importante en su tratamiento; confirmarlo o no requiere que se hagan muchos más estudios controlados.

## Otros trastornos de ansiedad

Los estudios sobre el tratamiento de la ansiedad excesiva y de la ansiedad por evitación en los niños y adolescentes son escasos. La ansiedad excesiva consiste en la preocupación y angustia exagerada del niño ante la vida en general, desde los exámenes hasta las relaciones con los amigos, sin fundamento objetivo que lo justifique. El trastorno por evitación radica en la tendencia del sujeto a evitar el contacto con personas desconocidas, mientras que mantiene un contacto normal con las personas de su entorno.

El alprazolam mejora ambos tipos de ansiedad en un estudio abierto de 12 niños con una dosis diaria de 0,5-1,5 mg durante 4 semanas (Simeon y Ferguson, 1987). Se observa mejoría de la ansiedad, depresión, inquietud psicomotriz y sueño, con escasos efectos secundarios. Los pacientes que experimentan una mejoría más intensa son aquellos que no tienen problemas previos de personalidad y cuentan con un medio familiar adecuado. Aquellos que tienen un medio familiar conflictivo y características de personalidad premórbida también problemática, presentan desinhibición, agresividad e impulsividad sobre todo con dosis altas, así como tendencia a las recaídas cuando se suspende la medicación. Por tanto, las características de personalidad y del medio familiar son dos factores decisivos a la hora de tratar con ansiolíticos y de decidir la dosis a dar. Se volverá sobre este aspecto al tratar del trastorno de conducta.

En un estudio posterior controlado con placebo y doble ciego, realizado por los mismos autores, no se obtienen diferencias significativas entre alprazolam y placebo (Simeon *et al.*, 1992).

El clonazepam se ha empleado en el tratamiento de casos esporádicos de ansiedad excesiva y de ataques de pánico con disminución de la ansiedad y del número de ataques de pánico (Kutcher y Mackenzie, 1988; Biederman, 1987).

La buspirona mejora la ansiedad generalizada en los adultos y es probable que sea eficaz en la ansiedad excesiva en los niños y adolescentes (Kranzler, 1988; Kutcher *et al.*, 1992), y en la fobia social (Zwier y Rao, 1994). En las fobias simples se recomienda la terapia de conducta.

El trastorno de estrés postraumático es por desgracia una entidad cada vez más frecuente en los niños. Los secuestros, las guerras, los desastres naturales, la violencia y el maltrato en el medio familiar forman parte de la experiencia vital de un número elevado de niños (Mardomingo, 1994). El cuadro clínico de ansiedad que se genera sugiere el tratamiento con benzodiazepinas, aunque aún no existen estudios controlados sobre el tema ni en los adultos. El trastorno de estrés postraumático se acompaña de pesadillas, terrores nocturnos y sonambulismo; en este sentido se recomienda el empleo de diazepam a la dosis de 2 a 5 mg antes de acostarse el niño, o bien 2,5 mg, tres o cuatro veces al día. También puede emplearse el lorazepam y el alprazolam.

Otra posible indicación de las benzodiazepinas es el mutismo selectivo, ya que es probable que se trate de un tipo de fobia social (Leonard y Topol, 1993); no obstante, la experiencia clínica hasta el momento es muy limitada.

## **Ansiedad como síntoma**

Las benzodiazepinas se emplean también en el tratamiento de la ansiedad ligada a situaciones estresantes y de la ansiedad que se da en el trastorno de conducta.

El clordiazepóxido es eficaz en el tratamiento de niños y adolescentes con ansiedad asociada a irritabilidad, impulsividad e insomnio, a la dosis de 15-40 mg/día (Krakowski, 1963). En un trabajo más reciente el clordiazepóxido mejora la ansiedad como síntoma en niños con trastorno de conducta que no han mejorado con hospitalización y placebo. Las dosis son de 0,5-5 mg/kg/día (Petti *et al.*, 1982). En un grupo de jóvenes delincuentes el clordiazepóxido a la dosis de 20-50 mg/día disminuye la tensión y mejora la sensación de bienestar y capacidad de cooperación (Breitner, 1962). Sin embargo el diazepam no disminuye la ansiedad en el trastorno de conducta de los niños, siendo más eficaz en los adolescentes de mayor edad (Lucas y Pasley, 1969).

La administración de benzodiazepinas en niños y adolescentes con impulsividad y conductas agresivas puede tener un efecto desinhibidor del comportamiento, sobre todo en aquellos casos con un medio familiar desestructurado con escaso control de la conducta del paciente. Existe también un mayor

riesgo de recaídas cuando se suspende la medicación (Simeon y Ferguson, 1985). Se recomienda no dar dosis altas de medicación y tener en cuenta las características previas de personalidad como un importante factor pronóstico. En niños con cáncer, que sufren crisis de pánico y de ansiedad aguda ligada a situaciones estresantes, se obtiene mejoría significativa de estos síntomas con alprazolam a la dosis de 0,003-0,025 mg/kg/día con escasos efectos secundarios (Pfefferbaum *et al.*, 1987a).

## **Trastorno obsesivo-compulsivo**

Los fármacos más eficaces en el trastorno obsesivo-compulsivo son la clomipramina y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Se postula que algunas benzodiazepinas del tipo del clonazepam puedan intensificar la inhibición de la recaptación de serotonina cuando se dan como medicación complementaria, mejorando la acción antiobsesiva (Leonard *et al.*, 1994).

## **Trastornos del sueño**

Los trastornos del sueño son una de las indicaciones específicas de los ansiolíticos en los niños, aunque sólo deben darse cuando las medidas educativas, de modificación de los factores ambientes, y de asesoramiento a los padres, no dan resultado. Un porcentaje considerable de casos con insomnio de conciliación, pesadillas, terrores nocturnos y sonambulismo se resuelven simplemente con medidas educativas. Cuando no es así y el trastorno del sueño repercute en el estado de bienestar del niño y en su actividad diaria, los ansiolíticos están indicados temporalmente. Hay que estudiar si el trastorno del sueño es un síntoma aislado o va unido a enfermedades pediátricas, psiquiátricas, abuso de drogas o trastornos de la interacción familiar. En estos casos el objetivo terapéutico primario es el tratamiento del trastorno básico.

Los ansiolíticos se recomiendan tanto en los niños como en los adultos en el tratamiento del insomnio transitorio de carácter primario que afecta aproximadamente al 15 por 100 de la población y que no se prolonga más de 30 días (Dahl, 1992; Coleman *et al.*, 1982). Si no se produce mejoría al cabo de 1-2 semanas de tratamiento hay que sospechar la existencia de un trastorno afectivo o de otro tipo.

Las benzodiazepinas disminuyen el tiempo que tarda en dormirse el sujeto y el número de despertares a lo largo de la noche. En los estudios electrofisiológicos se observa que suprimen el sueño REM, prolongan la latencia REM, aumentan el estado 2 de sueño y disminuyen los estados 1,3 y 4. La exacta correlación clínica de estos efectos no se conoce bien.

Las pesadillas, los terrores nocturnos y el sonambulismo suelen darse durante las fases 3 y 4 de sueño, coincidiendo con el intervalo sin movimientos rápidos oculares (NREM) y con una actividad delta predominante en el EEG. Desde un punto de vista teórico sería la capacidad de acortar las fases 3 y 4 de sueño lo que justificaría la acción terapéutica de las benzodiazepinas. Los fármacos más empleados en los niños son el diazepam, lorazepam, alprazolam y triazolam. En general se recomiendan benzodiazepinas de vida corta e intermedia. El diazepam a la dosis de 2-5 mg antes de acostarse, el triazolam a la dosis de 0,125 mg y el alprazolam a las dosis de 0,5-0,75 mg, reducen el sonambulismo y los terrores nocturnos (Reite *et al.*, 1990; Glick *et al.*, 1971; Cameron y Thyer, 1985). El tratamiento se mantiene durante 1-3 semanas y se suspende lentamente.

Los antihistamínicos del tipo de la difenhidramina mejoran el insomnio de conciliación en los niños y no producen efecto de rebote ni dependencia. Se recomiendan dosis de 1 mg/kg (Russo *et al.*, 1976). Los efectos secundarios al día siguiente son en general mínimos, aunque puede producirse sedación y afectarse la actividad cognitiva con disminución del rendimiento escolar sobre todo si se dan dosis altas. En la Tabla 6.3 se resumen las características de algunos de los trabajos realizados con ansiolíticos en niños y adolescentes.

## PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON ANSIOLÍTICO

### Dosis, preparados y vías de administración

El tratamiento con benzodiazepinas no requiere hacer estudios previos de laboratorio. Debe explicarse al paciente y a los padres cuál es el objetivo de la medicación, los síntomas diana que se espera que mejoren, la posibilidad de que surjan efectos secundarios como la somnolencia, la prohibición de tomar alcohol y la recomendación a los adolescentes de que no conduzcan. La medicación es más eficaz si se toma con el estómago vacío y sin coincidir con antiácidos, ya que tanto los alimentos como los antiácidos disminuyen la absorción de estos fármacos.

Las benzodiazepinas se dan normalmente por vía oral, dada su buena absorción. Cuando el objetivo es sedar al paciente pueden darse por vía intramuscular. La vía intravenosa se reserva para el tratamiento de crisis convulsivas y para el preoperatorio. Las más utilizadas por vía intramuscular e intravenosa son el diazepam, lorazepam y midazolam.

Como se veía en apartados anteriores, los ensayos clínicos controlados con ansiolíticos en niños y adolescentes son aún muy escasos y no es posi-



**Tabla 6.3.** Estudios con ansiolíticos en niños y adolescentes

Estudio	Diseño	N.º de sujetos	Síntomas	Tratamiento	Evolución
Krakowski, 1963	A	51	Ansiedad, insomnio, irritabilidad, impulsividad, hiperactividad.	Clordiazepóxido	Mejoría de la adaptación y comportamiento.
Breitner, 1962	A	50	Delincuencia.	Clordiazepóxido	Mejoría de la ansiedad, tensión y cooperación.
Gleser <i>et al.</i> , 1965	C-P	46	Trastornos de conducta.	Clordiazepóxido	Mejoría de la ansiedad y hostilidad.
Kraft <i>et al.</i> , 1965	A	130	Trastornos de conducta. Fobia escolar. Otros.	Clordiazepóxido	Mejoría fobia escolar. No mejoría en la lesión cerebral. Desinhición en algunos casos.
Lucas y Pasley, 1969	C-P	10	Ansiedad y psiconeurosis.	Diazepam	Sin mejoría.
Aman y Werry, 1982	C-P	15	Ansiedad generalizada y retraso de la lectura.	Diazepam	Aumento ligero de la ansiedad comparado con el placebo.
Petti <i>et al.</i> , 1982	A	9	Trastornos graves.	Clordiazepóxido	Mejoría de la ansiedad y depresión y empeoramiento de la impulsividad y de los síntomas psicóticos.
Pfefferbaum <i>et al.</i> , 1987	A	13	Ansiedad anticipatoria a intervenciones.	Alprazolam	Mejoría de la ansiedad.
Biederman, 1987	A	3	Ataques de pánico.	Clonazepam	Mejoría.
Simeon y Ferguson, 1987	A	12	Ansiedad excesiva, trastorno de evitación.	Alprazolam	Mejoría.
Simeon <i>et al.</i> , 1992	C-P	30	Ansiedad excesiva, trastorno de evitación.	Alprazolam	Sin diferencia con el placebo.

A: Estudio abierto.

C-P: Estudio controlado con placebo.

ble sacar conclusiones fundadas acerca de qué fármacos son los más idóneos en cada trastorno y cuáles son las dosis más adecuadas. En la Tabla 6.4 se exponen, a título indicativo, las dosis y la edad de administración de algunos ansiolíticos, de acuerdo con los datos bibliográficos y la experiencia en adultos.

El tratamiento se inicia con la dosis mínima que se reparte tres o cuatro veces al día en función de la vida media del fármaco. Los inductores del sueño se dan antes de acostarse el paciente, y se recomienda empezar con una benzodiazepina de vida corta. (Recientemente se ha comercializado en España el alprazolam de acción prolongada.) a una dosis la mitad que en el adulto, durante un periodo de dos semanas. En los adultos las dosis medias más frecuentes de comienzo son flurazepam 30 mg, temazepam 30 mg, diazepam 5 mg, lorazepam 1 mg y triazolam 0,25 mg.

En el tratamiento de los trastornos de ansiedad se empieza por la dosis más baja que se reparte 3-4 veces al día en función de la vida media del fármaco y se va subiendo lentamente hasta alcanzar la dosis eficaz con los mínimos efectos secundarios. El tratamiento no debe mantenerse si es posible más de un mes.

Los efectos secundarios como la sedación suelen disminuir al cabo de unos días o requerir que se baje la dosis. La administración en dosis repartidas a lo largo del día está especialmente indicada en el alprazolam y en otras benzodiazepinas de vida corta. De esta forma los niveles plasmáticos se mantienen más estables y hay un riesgo menor de que se produzca efecto de rebote por una parte, cuando los niveles bajan, y sedación por otra, cuando son más elevados. La sedación suele requerir unos niveles el doble de altos que la ansiolisis.

Si una benzodiazepina no es eficaz al cabo de 2-3 semanas, o produce reacciones adversas, debe suspenderse y pasar a otra con un perfil farmacocinético diferente o bien optar por un fármaco de otro grupo. Por ejemplo, en el caso de la ansiedad excesiva en los adolescentes se puede pasar a buspirona, en los ataques de pánico a un antidepresivo tricíclico y en la ansiedad anticipatoria a difenhidramina.

La buspirona no se recomienda en los niños dada la falta de estudios. Coffey (1990) sugiere la dosis de 20 mg/día en los adolescentes con ansiedad excesiva o generalizada y 5-10 mg/día en los niños. La dosis total se reparte en 3-4 tomas al día. Los comportamientos agresivos y violentos requieren dosis más bajas.

Los antihistamínicos sólo están indicados en el tratamiento del insomnio y en algunos casos de ansiedad anticipatoria. Las dosis son de 25-50 mg en los niños y 50-100 mg en los adolescentes hasta una dosis máxima de 5 mg/kg/día.

**Tabla 6.4.** Dosificación de los ansiolíticos

<b>Fármaco</b>	<b>Edad mínima recomendada</b>	<b>Dosis</b>	<b>Presentación</b>
Clordiazepóxido (Huberplex)	6 años	10-30 mg/día	Comprimidos de 5, 10 y 25 mg.
Diazepam (Valium)	6 meses	3-10 mg/día	Comprimidos de 5 y 10 mg. Ampollas de 2 ml con 10 mg.
Flurazepam (Dormodor)	15 años	15-30 mg antes de acostarse	Cápsulas de 30 mg.
Triazolam (Halción)	18 años	0,125-0,25 mg antes de acostarse	Comprimidos de 0,125 mg.
Temazepam (Dasuen)	18 años	15-30 mg antes de acostarse	Cápsulas de 10 mg.
Oxazepam (Andumbran)	6 años	30-120 mg/día	Comprimidos de 10 mg.
Lorazepam (Orfidal, Idalprem)	12 años	1-6 mg/día	Comprimidos de 1 y 5 mg.
Clorazepato (Tranxilium)	9 años	15-60 mg/día	Sobres de 2,5 mg. Cápsulas de 5, 10 y 15 mg. Comprimidos de 50 mg. Viales de 2, 2,5 y 5 ml con 20,50 y 100 mg, respectivamente.
Alprazolam (Trankimazin)	12 años	0,125-1,5 mg/día	Comprimidos de 0,25, 0,5, 1 y 2 mg.
Difenhidramina (Benadryl)	6 meses	25-300 mg/día	Líquido, 5 ml. 14 mg de difenhidramina.
Buspirona (Buspar)	18 años	15-60 mg/día	Comprimidos de 10 mg.

## Mantenimiento de la medicación

El tratamiento con benzodiazepinas debe mantenerse durante periodos cortos de tiempo, no más de un mes en los trastornos de ansiedad y quince días en el insomnio, intentando suspenderlo lentamente. Las benzodiazepinas pueden producir dependencia y síntomas de abstinencia cuan-

do se suspenden. La posibilidad de que aparezca dependencia radica no sólo en el perfil farmacocinético del agente sino también en las características idiosincrásicas y de comportamiento del sujeto. La suspensión de la medicación puede seguirse de tres efectos: 1) Reparación del cuadro clínico original. 2) Reparación de los síntomas originales pero con carácter temporal: es lo que se denomina efecto de rebote. 3) Cuadro de abstinencia, que se caracteriza por la reaparición de los síntomas originales, más nuevos síntomas añadidos como taquicardia, irritabilidad e insomnio.

La reaparición de los síntomas clínicos al suspender la medicación puede indicar que el periodo de tratamiento fue corto y que debe reiniciarse la medicación. El efecto de rebote se da inmediatamente después de terminar el tratamiento; si después de esperar unos días no cede, se vuelve a dar la medicación y se suspende mucho más lentamente. En el caso del alprazolam, el triazolam y otros agentes de alta potencia, el efecto de rebote puede darse incluso durante el tratamiento entre una dosis y otra, tal como se señalaba en apartados anteriores. Se aconseja aumentar el reparto de la dosis total o utilizar la forma retard. Para evitar la acción de rebote al suspender el fármaco se puede pasar como etapa intermedia a otra benzodiazepina de vida más larga y luego suspenderla lentamente.

Los síntomas de abstinencia suelen empezar al día siguiente de suspender el fármaco, o en los 2-5 días siguientes, dependiendo de la vida media. Desaparecen al cabo de una o tres semanas. Consisten en ansiedad, irritabilidad, insomnio, temblor, sudoración, náuseas, diarrea, anorexia, dolores abdominales, fatiga, malestar, taquicardia, hipertensión, convulsiones y delirio.

El riesgo de que se produzca efecto de rebote, síntomas de abstinencia y dependencia, se da sobre todo con las benzodiazepinas de vida corta y alta potencia, y es tanto mayor cuanto más altas son las dosis y más largo el tratamiento. Los cuadros de abstinencia son mucho menos frecuentes con las benzodiazepinas de vida larga aunque las dosis altas constituyen siempre un riesgo. En la Tabla 6.5 se clasifican las benzodiazepinas de acuerdo con la potencia y la duración de la acción.

La buspirona no produce dependencia.

El tratamiento con benzodiazepinas de los niños y de los adolescentes requiere por parte del médico un control estricto para evitar los abusos de la medicación. En un estudio realizado en Noruega el 10 por 100 de los adolescentes de 13 a 18 toman benzodiazepinas sin control médico y con el consentimiento de los padres (Pedersen y Lavik, 1991).

**Tabla 6.5.** Potencia y duración de la acción de las benzodiazepinas

1. Alta potencia y acción corta	Alprazolam (Trankimazin) Midazolam (Dormicum) Lorazepam (Orfidal) Triazolam (Halción)
2. Alta potencia y acción larga	Clonazepam (Rivotril)
3. Baja potencia y acción corta	Oxazepam (Adumbran) Temazepam (Dasuen)
4. Baja potencia y acción larga	Clordiazepóxido (Librium) Clorazepato (Tranxilium) Diazepam (Valium) Flurazepam (Dormodor) Halazepam (Alapryl) Prazepam (Demetrim) Quazepam (Quiedorm)

## REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDAD

Los reacciones adversas más frecuentes de las benzodiazepinas son sedación, somnolencia, fatiga, afectación de las funciones cognitivas y de la memoria, ataxia, y en dosis elevadas confusión e incluso coma. Es posible también que aparezcan reacciones de desinhibición y agresividad, tal como se señalaba en el apartado de Indicaciones.

La somnolencia es el la reacción adversa más frecuente y suele disminuir a lo largo de los días; si no es así, hay que tener en cuenta que puede interferir con la actividad cognitiva y motriz y con el aprendizaje escolar, ya que también puede afectar a la memoria. La aparición de somnolencia depende del fármaco empleado y de la dosis, pero también de la susceptibilidad individual y de que se asocie a otras drogas depresoras del sistema nervioso central.

Las reacciones de desinhibición en los niños y adolescentes no son raras y se han observado especialmente durante la preanestesia de las intervenciones quirúrgicas. Los síntomas son: intensa agitación, excitación, descontrol, agresividad, ansiedad, insomnio, pesadillas y alucinaciones.

La agresividad y la desinhibición como respuesta al tratamiento ansiolítico con benzodiazepinas se da más en sujetos con trastornos de personalidad y graves problemas en el medio familiar. Las reacciones agudas se tratan con 5 mg de haloperidol intramuscular. También se han descrito reacciones maníacas y episodios agudos de psicosis (Marcus *et al.* 1993).

Otro efecto secundario es que aparezca depresión o se agrave un cuadro depresivo en curso. En estos casos es aconsejable suspender el fármaco.

La toxicidad de las benzodiazepinas no es muy elevada y rara vez producen la muerte por sobredosis (Buckley *et al.*, 1995); sin embargo, son fármacos que se utilizan habitualmente junto con otros fármacos en los suicidios consumados y son los más empleados por los niños y adolescentes en los intentos de suicidio (Mardomingo y Catalina, 1992). Los síntomas a dosis tóxicas son: somnolencia, ataxia, trastornos de la articulación del lenguaje, temblor, diplopia y confusión. Menos frecuentes: depresión respiratoria, bradicardia y coma. También se han descrito alucinaciones táctiles y visuales e insomnio (Pfefferbaum *et al.*, 1987b).

La intoxicación se trata provocando el vómito y con lavado gástrico y medidas generales. Si es necesario pueden emplearse antagonistas del tipo del flumazenil (Anéxate) a la dosis de 1 mg o superiores (Spivey *et al.*, 1993).

La buspirona apenas produce sedación y no interfiere con las funciones cognitivas ni motrices. Tampoco disminuye el umbral convulsivo. Los efectos adversos más comunes son cefaleas, sensación de fatiga, ansiedad, irritabilidad, insomnio, mareos, excitabilidad, euforia y desinhibición. A dosis tóxicas se observan los mismos síntomas pero más graves.

Los antihistamínicos tienen efectos anticolinérgicos del tipo de sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa y confusión. También puede observarse somnolencia y mareos, y con menos frecuencia disminución del umbral convulsivo, taquicardia, hipotensión y discrasias sanguíneas. En general los efectos secundarios son leves. El cuadro clínico con dosis tóxicas se caracteriza por trastornos de la conciencia, estupor, estados catatónicos, alucinaciones, midriasis y taquicardia. En casos severos el tratamiento indicado es la fisostigmina.

## CONTRAINDICACIONES

Las benzodiazepinas están contraindicadas en la hipersensibilidad conocida a estos fármacos, en el glaucoma de ángulo estrecho, y en el embarazo por la posible acción teratogénica. No se recomiendan en pacientes con antecedentes de reacciones de desinhibición, consumo abusivo, ingesta de alcohol, o disfunciones hepáticas.

La buspirona no debe darse en casos de hipersensibilidad, trastornos de la función hepática y renal, y antecedentes de desinhibición. Tampoco debe darse conjuntamente con IMAO.

Los antihistamínicos no se recomiendan en el glaucoma de ángulo estrecho o en aquellos casos en que pueda potenciarse un cuadro anticolinérgico. Hay que tener en cuenta que sus efectos se suman a los de otras drogas depresoras del sistema nervioso central.

## **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**

Las interacciones de las benzodiazepinas con otros medicamentos rara vez tienen un carácter grave; sin embargo hay que tener en cuenta que su acción depresora del sistema nervioso central se suma a la propia del alcohol y de otros sedantes e hipnóticos. Existen además fármacos que potencian la acción de las benzodiazepinas como las fenotiazinas, barbitúricos, narcóticos, IMAO, antidepresivos tricíclicos y cimetidina. El etanol potencia su absorción y, por tanto, la acción depresora del sistema nervioso central (Tabla 6.6).

La buspirona puede potenciar la acción de los neurolépticos y pueden presentarse reacciones adversas con la trazodona, con los IMAO, con el riesgo de darse un cuadro de excitación central, y con los neurolépticos por aumento de la actividad de los antagonistas dopaminérgicos (Tabla 6.6).

Los antihistamínicos incrementan la acción del alcohol y de los fármacos sedantes, y pueden dar lugar a reacciones adversas al potenciar a los agentes anticolinérgicos (Tabla 6.6).

## **CONCLUSIONES**

Las indicaciones de los ansiolíticos en los niños y en los adolescentes aún no cuentan con estudios suficientes y los datos que se tienen sugieren que los antidepresivos son el primer tratamiento de elección de los ataques de pánico, la ansiedad a la separación, y el trastorno obsesivo compulsivo. Las benzodiazepinas pueden ser útiles en la ansiedad anticipatoria y en los ataques de pánico, la buspirona en la ansiedad excesiva, y los antihistamínicos en la ansiedad anticipatoria. Las benzodiazepinas mejoran el sonambulismo y los terrores nocturnos y las hipnóticas de vida corta y la difenhidramina son los fármacos de elección en el insomnio.

Los ansiolíticos pueden incrementar los síntomas psicóticos y pueden producir desinhibición en sujetos con trastornos graves de conducta.

**Tabla 6.6.** Interacciones de los ansiolíticos con otras drogas

<b>1. Benzodiazepinas</b>	
Drogas cuya actividad puede aumentar	Alcohol Narcóticos Analgésicos Antidepresivos tricíclicos Fenitoína Zidovadina
Drogas que aumentan la actividad de las benzodiazepinas	Antimicrobianos Anticonceptivos orales Cimetidina Alcohol Sedantes Neurolépticos IMAO
Drogas cuya actividad puede disminuir	Carbamazepina
Drogas que disminuyen la absorción de las benzodiazepinas	Antiácidos
Drogas que pueden dar reacciones adversas	IMAO
<b>2. Buspirona</b>	
Drogas cuya actividad puede aumentar	Neurolépticos
Drogas que pueden dar reacciones adversas	Trazodona IMAO Neurolépticos
<b>3. Antihistamínicos</b>	
Drogas cuya actividad puede aumentar	Alcohol Sedantes
Drogas que pueden dar reacciones adversas	Agentes anticolinérgicos

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson JC, Williams S, McGee R, *et al.* DSM-III disorders in preadolescent children: prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiat*, 1987; 44: 69-76.
- Barbee JG, Black FW, Todorov AA. Differential effects of alprazolam and buspirona upon acquisition, retention, and retrieval processes in memory. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci*, 1992; 4: 308-314.
- Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad ChildAdolesc Psychiatry*, 1990; 29: 773-781.



- Bernstein GA, Borchardt CM. Anxiety disorders of childhood and adolescence: A critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1991; 30: 519-532.
- Biederman, J. Clonazepam in the treatment of prepubertal children with panic-like symptoms. *J Clin Psychiatry*, 1987; 48: 38-42.
- Black B, Robbins DR. Panic disorders in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 1990; 29: 36-44.
- Breitner C. An approach to the treatment of juvenile delinquency. *Ariz Med*, 1962; 19: 82-87.
- Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM *et al*. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *British Med J*, 1995; 310: 219-221.
- Cameron OG, Thyer BA. Treatment of pavor nocturnus with alprazolam. *J Clin Psychiatry*, 1985; 46: 504.
- Coffey B. Anxiolytics for children and adolescents: Traditional and new drugs. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1990, 7: 57-83.
- Coffey B, Shader RI, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of benzodiazepines and psychostimulants in children. *J Clin Psychopharmacol*, 1983; 3: 217-225.
- Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ *et al*. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: A national cooperative study. *JAMA*, 1982; 247: 997-1003.
- Costello EJ, Costello AJ, Edelbrock C *et al*. Psychiatric disorder in pediatric primary care. *Arch Gen Psychiat*, 1988; 45: 1107-1116.
- D'Amato, G. Clordiazepoxide in management of school phobia. *Dis Nerv Sys*, 1962; 23: 292-295.
- Dahl RE. The pharmacologic treatment of sleep disorders. *Pediatr Psychopharmacol*, 1992; 75: 161-178.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Tomo I. Pamplona: Eunsa, 1987.
- Glick BS, Schulman D, Turecki S. Diazepam (Valium) treatment in childhood sleep disorder. *Dis Nerv Sys*, 1971; 32: 565-566.
- Graae F, Milner J, Rizzotto L *et al*. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *JAmAcad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 372-376.
- Greenblatt DJ. Benzodiazepine hypnotics: Sorting the pharmacokinetic facts. *J Clin Psychiatry*, 1991; 52: 4-10.
- Insel TR, Ninan PT, Aloï J *et al*. A benzodiazepine receptor-mediated model of anxiety. *Arch Gen Psychiat*, 1984; 41: 741-750.
- Kashani JH, Orvaschel H. A community study of anxiety in children and adolescents. *Am J Psychiat*, 1990b; 747: 313-318.
- Kashani JH, Vaidya AF, Soltys SM *et al*. Correlates of anxiety in psychiatrically hospitalized children and their parents. *Am J Psychiat*, 1990a; 747: 319-323.
- Kraft IA, Ardali C, Duffy JH *et al*. A clinical study of chlordiazepoxide used in psychiatric disorders of children. *Int J Neuropsychiatry*, 1965; 7: 433-437.
- Krakowski AJ. Chlordiazepoxide in treatment of children with emotional disturbances. *NY State J Medicine*, 1963; 63: 3388-3392.
- Kranzler H. Use of buspirone in an adolescent with overanxious disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 789-790.

- Kutcher S, MacKenzie S. Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1988; 8: 299-301.
- Kutcher SP, Reiter S, Gardner DM *et al*. The pharmacotherapy of anxiety disorders in children and adolescents. *Ped Clin North Am*, 1992; 75: 41-67.
- Last CG, Perrin S, Hersen M *et al*. DSM-III-R anxiety disorders in children: Sociodemographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 1070-1076.
- Leonard HL, Topol D: Elective mutism. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 1993; 2: 695-708.
- Leonard HL, Topol D, Bukstein O *et al*. Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 792-794.
- Livingston R, Taylor JL, Crawford SL. A study of somatic complaints and psychiatric diagnosis in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 1988; 27: 185-187.
- Lucas AR, Pasley FC. Psychoactive drugs in the treatment of emotionally disturbed children: Haloperidol and diazepam. *Compr Psychiatry*, 1969; 10: 376-386.
- Marcus A, Bahro M, Sartoris J *et al*. Acute exogenic psychosis following oral ingestion of 2 mg lormetazepam in an eleven-year-old boy. *Pharmacopsychiatry*, 1993; 26: 102-103.
- Mardomingo MJ. Trastornos de ansiedad. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente: Método, fundamentos y síndromes*. Madrid: Ed. Díaz de Santos, 1994; pág. 281-309.
- Mardomingo MJ. Trastorno de estrés postraumático. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente: Método, fundamentos y síndromes*. Madrid: Díaz de Santos, 1994; pág. 571-591.
- Mardomingo MJ, Catalina ML: Intentos de suicidio en la infancia y adolescencia: Características epidemiológicas. *An Esp Pediat*, 1992; 37: 29-32.
- Morselli P, Principi N, Tognoni G *et al*. Diazepam elimination in premature and full-term infants and children. *J Perinat Med*, 1973; i: 6-14.
- Orvaschel H, Weissman MM. Epidemiology of anxiety disorders in children: A review. En: Gittelman R (ed.). *Anxiety disorders of childhood*. Nueva York: Guilford Press, 1986.
- Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D *et al*. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989; 37: 267-272.
- Pedersen W, Lavik NJ. Adolescents and benzodiazepines: Prescribed use, self-medication and intoxication. *Acta Psychiatr Scand*, 1991; 84: 94-98.
- Petti TA, Fish B, Shapiro T *et al*. Effects of chlordiazepoxide in disturbed children: A pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 1982; 2: 270-273.
- Pfefferbaum B, Butler PM, Mullins D *et al*. Two cases of benzodiazepine toxicity in children. *J Clin Psychiatry*, 1987b; 48: 450-452.
- Pfefferbaum G, Overall JE, Boren HA *et al*. Alprazolam in the treatment of anticipatory and acute situational anxiety in children with cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987a; 26: 532-535.
- Reite ML, Nagel KE, Ruddy JR. *Concise guide to evaluation and management of sleep disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1990.

- Rubín C, *La ansiedad en niños y adolescentes*. Madrid: Roche, 1990.
- Russo CM, Gururaj VJ, Alien JE. The effectiveness of diphenhydramine HCl in pediatric sleep disorders. *J Clin Pharmacol*, 1976; 4: 284-288.
- Simeon G, Ferguson HB. Recent developments in the use of antidepressant and anxiolytic medications. *Psychiatr Clin NorthAm*, 1985; 8: 893-907.
- Simeon G, Ferguson HB. Alprazolam effects in children with anxiety disorders. *Can J Psychiatry*, 1987; 32: 570-574.
- Simeon JG, Ferguson HB, Knott V *et al*. Clinical, cognitive and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 29-33.
- Simons FE, Simons KJ, Becker AB *et al*. Pharmacokinetics and antipruritic effects of hydroxyzine in children with atopic dermatitis. *J Pediatrics*, 1984; 104: 123-127.
- Simons KJ, Watson WT, Martin TJ *et al*. Diphenhydramine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children. *J Clin Pharmacol*, 1990; 30: 665-671.
- Spivey WH, Roberts JR, Derlet RW. A clinical trial of escalating doses of flumazenil for reversal of suspected benzodiazepine overdose in the emergency department. *Ann Emerg Med*, 1993; 22: 1813-1821.
- Tunncliff G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. *Pharmacol Toxicol*, 1991; 69: 149-156.
- Velasco A, Álvarez FJ: *Compendio de psicofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos, 1982.
- Zwier K y Rao U. Buspirone use in an adolescent with social phobia and mixed personality disorder (Cluster A type). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 1007-1011.



# 7

## LITIO

Prudencio Rodríguez-Ramos

Tras un siglo de uso en Medicina, las sales de litio fueron desechadas durante los años cuarenta debido a su toxicidad y a su ineficacia; en esa misma época se publicaba el primer trabajo sobre el litio para el tratamiento de los trastornos afectivos. En 1949, Cade señaló los resultados favorables de su uso en enfermos maníacos, y refería ya algunas observaciones sobre dosis y efectos secundarios que se mantienen aún vigentes. A partir de 1968 las sales de litio fueron introducidas de lleno en la terapéutica de los trastornos afectivos.

El litio también parece controlar comportamientos agresivos tanto patológicos como naturales. El «Luchador de Siam» es un pez de los ríos de Indochina cuyos machos muestran una conducta profundamente agresiva frente a los del mismo sexo que invaden su territorio. Weischer comprobó que las sales de litio reducían la agresividad de estos peces; y también conseguían reducir la de diversos roedores. En una pecera a la que se ha aumentado la concentración de litio, el Luchador de Siam macho ve pasear por su territorio a otros machos sin que se pongan en marcha sus mecanismos habituales de irritación y agresividad.

Uno de los primeros casos de menores tratados y mejorados con sales de litio fue un adolescente deficiente con trastorno bipolar descrito por Van

Krevelen y Van Voorst en 1959. Annell (1969) trató con éxito a quince jóvenes de 10-18 años con trastornos psíquicos severos de tipo cíclico, impulsivo y maniaco. En los años setenta se realizaron los primeros estudios doble ciego que incluían adolescentes; sus resultados apoyaron la eficacia del litio en los trastornos afectivos y en determinadas formas de agresividad.

## DESCRIPCIÓN

El litio ( $\text{Li}^+$ ) es un metal alcalino del grupo I, con algunas propiedades atómicas que le hacen similar a alcalino-térreos como el calcio y el magnesio. Muy extendido en la naturaleza en forma de sales, en el organismo humano se encuentra ionizado a concentraciones muy bajas.

Es mezcla de dos formas isotópicas (un 7 por 100 de Li-6 y un 92 por 100 de Li-7) con propiedades y acciones algo diferentes. Puede sustituir al sodio a nivel celular y altera la regulación neurofisiológica.

De entre las diversas sales, el carbonato de litio ( $\text{CO}_3\text{Li}_2$ ) es la forma que ofrece mejores cualidades y por ello es la sal más utilizada.

## FARMACOCINÉTICA

Los iones de litio se absorben totalmente por vía oral, con una velocidad variable según la sal de que procedan. La absorción es completa a las 8 horas, con un pico máximo entre la 2.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> horas tras la ingesta. No se liga a proteínas, siendo su biodisponibilidad del 98 por 100; se distribuye rápidamente por el líquido extracelular, y con más lentitud intracelularmente. Su volumen de distribución (0,81/kg) depende del agua total del organismo. Atraviesa con cierta dificultad la barrera hematoencefálica, alcanzando una concentración en LCR que es el 40 por 100 de la plasmática.

La farmacocinética de litio es lineal, con una vida media de 20 a 36 horas, que disminuye en los niños (18-29 horas), lo que se atribuye a un aclaramiento renal más enérgico (Vitiello *et al.*, 1988). Entre el 5.<sup>o</sup> y el 8.<sup>o</sup> días alcanza su concentración plasmática estable, que también puede conseguirse algo más rápidamente en los menores.

Se elimina por filtración glomerular en un 90 por 100, aunque su mayoría es recuperada por reabsorción tubular competitiva con el sodio; ello exige una dieta normosódica para evitar oscilaciones de la litemia.

A través del sudor también se elimina litio, y en cantidades proporcionalmente superiores que por la orina; pues tras la sudoración por ejercicio físico la litemia disminuye (Jefferson *et al.*, 1982).

Aunque la farmacocinética del litio varía sensiblemente entre unos y otros pacientes, resulta muy estable en cada persona porque su eliminación se rige por características genéticas que no varían en cada persona a dosis estable; pero deben realizarse controles periódicos debido a que otras causas pueden alterar la concentración plasmática del litio. Los eliminadores lentos pueden resultar intoxicados a las mismas dosis que resultan insuficientes en los eliminadores rápidos; por ello es importante el establecimiento de dosis individuales.

## FARMACODINÁMICA

Los mecanismos por los que el litio resulta eficaz en los distintos trastornos psiquiátricos están por determinar; pero sí son conocidas algunas de sus acciones sobre el organismo:

- Sustituye al sodio penetrando en las neuronas por los canales de sodio, y activamente por la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ; también es excretado al espacio extracelular por la bomba  $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$  que actúa contra gradiente. Estas variaciones de concentración dan lugar a cambios en el funcionamiento bioeléctrico de las membranas celulares para la liberación y recaptación de neurotransmisores, y al funcionamiento intracelular para su síntesis.
- Tiene un efecto antianfetamínico por aumentar la desaminación intraneuronal de las catecolaminas.
- A concentraciones altas estimula la recaptación presináptica de nora-drenalina, disminuyendo su actividad neurotransmisora.
- Disminuye la sensibilidad de los receptores de diversos sistemas neurotransmisores. Tal parece ser el caso de los receptores presinápticos alfa-2 adrenérgicos tras dos semanas de tratamiento (Manji *et al.*, 1991).
- Inhibe parcialmente la hormona antidiurética, la hormona tiroidea y la histamina.
- Inhibe la adenilciclasa y otras enzimas potasiodependientes. En el caso de la adenilciclasa influye sobre el metabolismo de la dopamina, y amortigua estados de hipersensibilidad dopaminérgica como los derivados de tratamientos prolongados con neurolepticos.
- Tiene influencia sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.
- Influye sobre los mecanismos reguladores del calcio y moviliza a éste de los depósitos óseos.

El lugar efectivo de acción del litio podría ser la membrana celular de los sistemas betaadrenérgicos a nivel de la transducción de señal y las

proteínas G que influyen sobre los sistemas de segundo mensajero (Risby *et al.*, 1991).

Poco se sabe aún respecto de la influencia del litio en el desarrollo. Judd (1977) sugirió efectos negativos sobre el aprendizaje, pero actualmente se va conociendo algo más de sus acciones sobre el funcionamiento cognitivo: niños tratados con litio por trastornos del humor y del control de impulsos parecen mejorar en el rendimiento cognitivo durante las primeras semanas del tratamiento (Carlson *et al.*, 1992). El grupo de Campbell *et al.* (1984) comenzó en 1981 a publicar estudios controlados sobre estos efectos; sus resultados también confirman que el litio no interfiere negativamente el rendimiento escolar, ni produce sedación o afectación de las habilidades cognitivas de los niños tratados (Platt *et al.*, 1984a y 1984b).

## INDICACIONES CLÍNICAS Y USO

El litio es eficaz en los episodios maníacos, en las formas juveniles esquizoafectivas con antecedentes bipolares, y en la prevención de recurrencias manícodepresivas. En conductas agresivas con descontrol de los impulsos también se muestra eficaz, pero la heterogeneidad de causas en la agresividad obliga a un estudio minucioso de cada caso.

También ha sido utilizado con éxito en trastornos particulares como depresiones resistentes, trastornos de personalidad tipo límite, autoagresiones en autistas, anorexia nerviosa y encopresis (Tabla 7.1).

En todos los casos la prescripción busca obtener niveles de litemia entre 0,6 y 1,2 mEq/l.

### Manía y trastornos bipolares

Los rasgos clínicos fundamentales de la manía en menores son similares a los de la edad adulta: aparición en pocos días de un estado de ánimo exaltado con autoestima exagerada y grandiosidad, verborrea, incapacidad para mantener la atención y persistir en tareas, pensamiento rápido o fuga de ideas, hiperactividad o agitación psicomotriz, irritabilidad fácil, ausencia de sensación de fatiga con disminución del tiempo de sueño, comportamiento desinhibido y actividades impulsivas con alto riesgo potencial.

Todo ello debe aparecer con la suficiente intensidad como para dificultar gravemente sus ámbitos familiar, escolar y social. Además deben descartarse enfermedades orgánicas (Mardomingo, 1994), uso de drogas y tratamientos o abusos de fármacos (estimulantes, antidepresivos, corticosteroides).

**Tabla 7.1.** Indicaciones del litio en psiquiatría de niños y adolescentes

- 
1. Manía aguda \*.
  2. Prevención de recaídas en trastornos bipolares \*\*.
  3. Psicosis esquizoafectivas \*\*.
  4. Agresividad con descontrol de impulsos \*.
  5. Depresiones resistentes \*\*.
  6. Trastornos de personalidad límite \*\*.
  7. Autoagresiones en autistas \*\*\*.
  8. Anorexia nerviosa \*\*\*.
  9. Encopresis \*\*\*.
- 

\* Estudios contrastados.

\*\* Estudios abiertos.

\*\*\* Muy pocos estudios de casos.

Cuanto más pequeño es el niño o adolescente, más atípico suele ser el cuadro, apareciendo estados confusionales, ideas de referencia, alucinaciones e ideas delirantes; lo que con frecuencia hace difícil el diagnóstico o tiende a confundirse con cuadros esquizofreniformes, hasta llegar a ser diagnosticados de esquizofrenia en un número de casos probablemente importante pero no cuantificado. Es bastante habitual que el cuadro clínico presente rasgos acusados de tipo esquizoafectivo. Por todo ello conviene especificar en el diagnóstico si existen o no síntomas psicóticos.

A partir de la segunda mitad de los setenta se van haciendo habituales los trabajos en los que se utiliza el litio para el tratamiento, y la prevención, de los episodios maniacos en niños y adolescentes (Brumback y Weimberg, 1977; Horowitz, 1977; DeLong, 1978; Youngerman y Canino, 1978). Incluso el trabajo de Horowitz se refiere ya a casos esquizofreniformes que resultaban ser afectivos y respondían al litio.

Es difícil establecer la prevalencia real de la manía en estas edades, dada la facilidad con que se confunde con otros trastornos que resultan ser maniacos tras un estudio adecuado (Isaac, 1992). Aunque sean pocos los casos de manía en la infancia y la adolescencia, y el diagnóstico diferencial resulta difícil (Domenech, 1993), su tratamiento es casi siempre obligado. Además existen dos aspectos importantes:

- a) Se discute una peor evolución de los casos bipolares francos cuanto más corta es la edad a que se inician. El pronóstico sería más sombrío (Welner *et al.*, 1979); pero podría tratarse sólo de algunos casos, porque estudios más recientes no encuentran diferencias entre grupos de inicio adolescente o adulto (McGlashan, 1988).



- b) Revisando antecedentes de pacientes maníacos se puede detectar el comienzo del trastorno en la adolescencia en casi un tercio de los casos (Goodwin y Jamison, 1984).

Para clarificar la decisión terapéutica debemos apoyarnos en los siguientes elementos que sugieren el origen afectivo de cuadros esquizofreniformes:

1. Historia familiar de trastorno bipolar.
2. Inicio agudo, trastornos psicomotores y síntomas psicóticos congruentes con el humor.
3. Respuesta escasa o hipomaniaca a los antidepresivos.

A pesar de los múltiples estudios sobre el uso de litio en los trastornos del humor a estas edades no se han realizado estudios controlados. Por otra parte, los estudios existentes pueden ser discutibles por sus definiciones diagnósticas heterogéneas, métodos de seguimiento y número de sujetos con frecuencia escaso para su valoración estadística. Estas limitaciones deberían estimular a los clínicos a realizar estudios multicéntricos que resolverían la escasez de casos y permitirían mejorar el conocimiento de la manía a estas edades, la eficacia del litio y su papel en la prevención de recaídas.

El éxito del litio en los episodios maníacos de niños y adolescentes oscila entre el 66 por 100 (DeLong y Alderschof, 1987) de un total de 59 casos, y el 100 por 100 (Varanka *et al.*, 1988) en once casos menores de 12 años. La mejoría, alcanzados los niveles terapéuticos a los 5 días, comienza en esos días o antes de dos semanas. La estabilización completa puede demorarse hasta un mes.

El rigor en el seguimiento de la evolución del cuadro maniaco durante el tratamiento puede mejorarse utilizando sistemas de medida estandarizados. Ante la escasez de escalas adecuadas a estas edades en la Figura 7.1 se presenta una escala elaborada a partir de los criterios de investigación de la CIE-10. Esta escala ayuda a perfilar los síntomas predominantes y permite un esbozo de cuantificación a lo largo del tratamiento.

En casos resistentes al litio existen alternativas como el valproato, la carbamazepina o el clonazepam. La asociación del litio con estos fármacos está muy poco estudiada en la adolescencia.

La asociación con neurolépticos en las fases agudas es la práctica más frecuente (ver capítulo de Antipsicóticos), lo que exige una estricta vigilancia de las reacciones adversas.

Geller *et al.* (1992) han contrastado la eficacia del litio en adolescentes drogodependientes, que frecuentemente tienen un trastorno bipolar. En un estudio doble ciego con 8 adolescentes de entre 14 y 18 años encontraron que el litio, en niveles plasmáticos de 0,9-1,3 mEq/l, resultaba significativamente superior al placebo.

**ESCALA DE MANÍA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Apellidos: ..... Nombre:.....  
 Sexo: F M Fecha de nacimiento: ..... Fecha de exploración: .....  
 Fecha aproximada de inicio de los síntomas: .....  
 Episodio 1.º, 2.º, recurrente. Fecha último episodio: .....  
 Tratamiento: .....  
 Fecha inicio tratamiento: ..... O último cambio: .....  
 Último nivel plasmático: .....  
 Realizado por: .....

	Gravedad de los síntomas			
	Ausente	Leve	Moderada	Severa
Humor exaltado, expansivo				
Irritabilidad				
Susplicacia, susceptibilidad				
Labilidad emocional				
Aumento de la locuacidad				
Inquietud psicomotriz				
Pensamiento acelerado				
Fuga de ideas				
Desinhibición social y conductas inadecuadas				
Disminución tiempo de sueño				
Exagerado aumento de autoestima				
Ideas de grandeza				
Cambios continuos de proyectos y actividades				
Dificultades de concentración y distractibilidad fácil				
Conductas temerarias no reconocidas como tales				
Desinhibición sexual verbal				
Desinhibición conducta sexual				
Confusión mental				
Alucinaciones (especificar)				
Ideas delirantes (especificar)				
	<b>SI</b>		<b>NO</b>	
Trastornos del pensamiento congruentes con el humor				

Observaciones: .....  
 .....

**Figura 7.1.**

## Agresividad y descontrol de impulsos

Las conductas agresivas de claro componente explosivo y afectivo parecen ser las realmente sensibles al litio; lo que no suele ocurrir con la agresividad estable y con la subyacente en las transgresiones de normas sociales (robos, violencia verbal, pandillismo).

El litio se muestra eficaz en el tratamiento de la agresividad, comparable a los neurolépticos y con menos riesgos a corto y largo plazo. Las reacciones adversas al litio, en estudios comparativos con neurolépticos, parecen ser menores e interferir menos con las actividades de la vida diaria (Campbell *et al.*, 1984). En tratamientos prolongados también es un fármaco bien tolerado por los menores (Campbell *et al.*, 1991).

Sheard *et al.* (1976) realizaron el primer estudio doble ciego para el control de la agresividad con litio que incluía a varios adolescentes. Se trataba de internados en correccionales con historia de trastornos antisociales agresivos. Tras cinco meses el grupo del litio se mostró claramente menos agresivo que el del placebo. La agresividad de los tratados con litio se incrementó en el 5.º mes, coincidiendo con el cambio del litio al placebo.

Un estudio doble ciego durante dos semanas no mostró efectos significativos sobre la agresividad (Rifkin *et al.*, 1989).

El nivel plasmático del litio resulta importante en el control de la agresividad, más que su asociación a neurolépticos. Estos autores encontraron una mejoría notable en 14 adolescentes con deficiencia mental y agresividad siempre que el nivel del litio se encontrase entre 0,6 y 0,9 mEq/l.

Campbell *et al.* (1984) trataron 61 menores hospitalizados por trastornos de conducta agresivos, mostrándose el litio superior al placebo y similar al haloperidol. Las litemias oscilaban entre 0,32 y 1,51 mEq/l. Vetro *et al.* (1985), en niños de 3-12 años, observan mejorías notables en 13 casos de 17. De los 4 que no respondieron 3 cumplían mal el tratamiento. DeLong y Aldershof (1987) obtuvieron mejoría en 9 casos de 11.

Parece razonable que la eficacia del litio ocurra sólo en determinadas formas de agresividad, aquellas ligadas a variaciones en el estado de ánimo (DeLong, 1978). Rifkin (1972) en un estudio controlado demostró la eficacia del litio en pacientes con anomalías de personalidad y conductas antisociales que tenían variaciones bruscas de humor, horas o días, hipomaníacas o depresivas. Adolescentes con caracteropatía *borderline*, variaciones del humor y conductas agresivas se benefician también del uso del litio (Fernández Criado, 1990).

Algunas directrices para identificar los adolescentes agresivos sensibles al litio, aunque no cumplan criterios de trastornos afectivos, han sido propuestas:

- Síntomas que recurren periódicamente sin influencia de acontecimientos externos.
- Retraimiento o apatía con alto nivel de excitabilidad.
- Historia familiar de trastornos similares y/o afectivos.

## Depresiones resistentes

La asociación del litio a los antidepresivos en las depresiones resistentes es una recomendación habitual y contrastada en adultos, pero aún está por demostrarse su eficacia en menores.

Un estudio abierto de Strober *et al.*, (1992) evaluó la respuesta al litio asociado a imipramina en 24 adolescentes con depresión resistente al tricíclico sólo. A las tres semanas habían mejorado notablemente 10 pacientes, y el grado de mejoría en los síntomas depresivos era significativamente superior al observado, manteniendo la imipramina sola, en otro estudio previo de adolescentes con depresión refractaria.

## PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON LITIO

Una vez decidida la utilización del litio, y discutida con la familia, es obligado realizar: 1) Estudios previos. 2) Plan de dosificación. 3) Litemias semanales hasta alcanzar el nivel terapéutico. 4) Controles periódicos de seguimiento.

1. *Estudios previos.* Las pruebas correspondientes se especifican en la Tabla 7.2. En adolescentes con desinhibición, que hayan dado lugar a promiscuidad sexual, será conveniente ampliar el estudio con pruebas serológicas de enfermedades de transmisión sexual que se repetirán al cabo de seis meses.

2. *Plan de dosificación.* Debe ser personalizado, pudiendo comenzar se por dosis bajas que son mejor toleradas y permiten la aproximación al nivel terapéutico sin inducir toxicidad.

Se han desarrollado dos sistemas de dosificación: uno basado en el peso corporal, y el otro en las características farmacocinéticas individuales. Cualquiera de ellos puede utilizarse con el fin de prescribir el litio de la forma más eficiente para alcanzar pronto los niveles previstos.

Weller *et al.* (1986) han publicado una completa guía de dosificación por pesos. Las dosis deben mantenerse al menos 5 días para obtener litemias estables (Tabla 7.3).

Analizada por grupos de pacientes, la dosificación por kilo de peso ofrece buenos resultados, pero en casos individuales pueden surgir difi-

**Tabla 7.2.** Rutinas de control en los tratamientos con litio

---

**Estudios previos**

1. Historia médica y exploración:
    - a) Sistema endocrino.
    - b) Sistema nervioso.
    - c) Riñones.
    - d) Sistema cardiovascular.
    - e) En sexo femenino: Confirmar ausencia de embarazo si procede. Informar de los riesgos de embarazo durante el tratamiento.
  2. Estudios básicos:
    - a) Hematología: Fórmula y recuento. Hematíes. Plaquetas.
    - b) Electrolitos: Sodio, potasio, cloro y calcio.
    - c) Test de embarazo si procede.
    - d) Función renal: Sistemático orina. Creatinina. En caso de anomalías en 1 c): Urea. Volumen orina 24 h. Aclaramiento creatinina.
    - e) Función tiroidea: T3, T4, TSH. Anticuerpos antitiroideos si procede.
    - f) Función cardíaca: ECG basal si procede.
    - g) EEG en caso de antecedentes o anomalías.
    - h) Cuantificación funciones cognitivas.
  3. En caso de anomalías en 1 y 2, ampliar el estudio con interconsultas, utilizar dosis bajas, incrementar la vigilancia médica, y realizar los controles de seguimiento con mayor frecuencia (especialmente el nivel plasmático de litio y las analíticas de las funciones anómalas).
  4. Informar de los riesgos dietéticos (cambios de dieta, alimentos hipersalados) y excesos de sudoración.
  5. Informar de efectos secundarios, riesgos, signos de intoxicación y medidas de atención en su caso.
- 

**Contraindicaciones absolutas y relativas**

Insuficiencia renal, cardiopatías, miastenia gravis, hipotiroidismo, epilepsia, embarazo y lactancia.

---

**Medidas de seguimiento**

1. Tras 2-5 días de cumplimiento estricto, nivel plasmático de litio para ajustar dosis. Repetir cada 3 días hasta conseguir dosis óptima. Vigilancia efectos secundarios. Tras tres litemias en nivel óptimo estable realizar litemia semanal durante el primer mes.
  2. Al mes: Nivel plasmático de litio, sodio y calcio (repetir tras cambios de dieta o sudoración profusa). TSH, urea, creatinina. Vigilancia efectos secundarios. Si no hay alteraciones significativas pasar a 3.
  3. Cada 3 meses (no más de 6 meses):
    - a) Repetir la analítica anterior.
    - b) Revisar función renal, hepática, cardiovascular y tiroidea.
    - c) Cuantificar funciones cognitivas.
    - d) Controlar efectos secundarios.
  4. Mensualmente. Talla (en periodos de crecimiento) y peso.
-

**Tabla 7.3.** Recomendaciones de dosificaciones del litio en menores

Peso (kg)	Dosis (mg)		
	8 horas	14 horas	22 horas
Hasta < 25	150	150	300
25 - 40	300	300	300
40 - 50	300	300	600
50 - 60	600	300	600

Modificado de Weller EB, Weller RA y Fristad MA. Lithium dosage guide for prepubertal children: preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1986; 25: 92-95.

cultades como las recogidas en el propio estudio de Weller *et al.*, el rango del nivel plasmático resultaba amplio, y en el 13,3 por 100 (2 de 15 casos) se alcanzaban niveles excesivos (1,4-1,7 mEq/l). Estos resultados son coherentes con las variaciones genóticas en la farmacocinética del litio.

Un sistema aparentemente más seguro y rápido es el propuesto por Geller y Fetner (1989). Se trata del nomograma, sistema basado en la respuesta individual a una dosis única que permite establecer la dosis individualizada para obtener niveles de litio entre 0,6 y 1,2 mEq/l. A las 24 horas de la dosis de prueba de 600 mg de litio se realiza un análisis del nivel plasmático. A partir de esta litemia se determina la dosis indicada en cada caso (Tabla 7.4).

**Tabla 7.4.** Nomograma de Geller y Fetner: Dosis necesarias para alcanzar niveles plasmáticos de litio entre 0,6 y 1,2 mEq/l, según los niveles obtenidos 24 horas después de una dosis única de 600 mg de carbonato de litio.

Nivel sérico a las 24 horas de una dosis única de 600 mg	Dosis/día necesaria	Posología (mg) en tres tomas diarias
< 0,05 mEq/l	3.600 mg	1.200 - 1.200 - 1.200
0,05 - 0,09 mEq/l	2.700 mg	900 - 900 - 900
0,10 - 0,14 mEq/l	1.800 mg	600 - 600 - 600
0,15 - 0,19 mEq/l	1.200 mg	400 - 400 - 400
0,20 - 0,23 mEq/l	900 mg	400 - 100 - 400
0,24 - 0,30 mEq/l	600 mg	200 - 200 - 200
> 0,30 mEq/l	500 mg *	200 - 100 - 200

\* Con mucha precaución.

En caso de que, por cualquiera de los dos métodos, no se obtenga el nivel previsto, se puede calcular la nueva dosis óptima a partir de la ecuación lineal:

$$\text{Dosis deseada} = \frac{\text{Nivel deseado} \times \text{Dosis actual}}{\text{Nivel actual}}$$

Cuando se tarda varios días en disponer del resultado de la litemia se puede comenzar por hacer la litemia de prueba con 600 mg, y durante los días de espera administrar la dosis por kilo de peso, modificándola cuando se disponga del resultado para el nomograma.

Para las dosis de mantenimiento existen diversas referencias: Fernández Criado recomienda 15-20 mg/kg/24 h; Chinchilla (1991), las dosis necesarias para alcanzar niveles de 0,4-0,8 mEq/l en depresiones resistentes o muy severas de la adolescencia.

3. *Litemias*. Realizarlas inicialmente cada 2-3 días hasta conseguir litemias tres veces seguidas dentro del rango terapéutico deseado. La extracción se realizará a las doce horas de la última toma, por la mañana. Una vez que se han conseguido estabilizar los niveles se realiza una litemia semanal para confirmar la estabilidad, y luego mensuales durante los primeros tres meses. En menores conviene hacer las litemias de revisión cada 3 meses dentro de las rutinas de seguimiento.

El estudio del nivel de litio a través de la saliva supondría una ventaja notable, pero por ahora no tiene un papel claro debido a varias dificultades: a) Los niveles obtenidos en saliva varían de unos a otros niños para un mismo nivel sérico (Perry *et al.*, 1984). b) Los niveles de saliva no se corresponden con los séricos, y el coeficiente que relaciona ambos parámetros está sujeto a características genéticas individuales que sí parecen ser estables (Vitiello *et al.*, 1988). c) Para un posible uso clínico de los niveles de litio en saliva sería necesario realizar, en cada paciente, múltiples estudios simultáneos de saliva y suero, a fin de establecer de manera fiable el coeficiente de equivalencia entre ambos niveles que sea válido para ese paciente.

4. *Controles periódicos*. Por tratarse de un fármaco cuyo nivel terapéutico está cercano al tóxico, es variable por circunstancias somáticas diversas, y puede afectar a varios sistemas orgánicos, el seguimiento riguroso es imprescindible. Todavía más: se sabe poco de la influencia de tratamientos prolongados con litio sobre organismos en desarrollo, lo que impone mayor vigilancia de las funciones renal, cardíaca y tiroidea, el crecimiento y el metabolismo del calcio, además de las funciones cognitivas.

Una vez estabilizado el tratamiento se harán revisiones rutinarias, según Tabla 7.2, mensuales en el primer trimestre, y luego trimestrales.

La *duración* de los tratamientos con litio es prolongada. En los episodios maniacos la estabilidad puede tardar en alcanzarse un mes, y el tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3-6 meses. La retirada debe ser paulatina, concienciando al menor y su familia de la necesidad de una observación cercana durante los meses siguientes, incluso con información escrita o mediante libros de divulgación como el de McKeon (*La depresión y la euforia*, 1990). Estas medidas precautorias y las revisiones sin medicación contribuirán a la detección precoz de recaídas.

El seguimiento de adolescentes maniacos ha puesto de manifiesto más recaídas en los 18 meses siguientes cuando se retira la medicación, comparados con los que mantienen tratamientos con litio durante esos meses después de un episodio maniaco (Strober *et al.*, 1990). Los antecedentes familiares, y por supuesto la aparición de recaídas, nos orientarán sobre el mantenimiento prolongado del litio en los casos de mayor riesgo.

## REACCIONES ADVERSAS E INTOXICACIÓN

Inicialmente puede causar molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas) y polidipsia; pero mejora su tolerancia si se administra durante las comidas, con incrementos paulatinos de dosis y en tres o cuatro tomas. El litio puede ser bien tolerado y seguro, siempre que se cumplan rigurosamente las medidas de tratamiento necesarias.

Durante el periodo de estado del tratamiento los efectos adversos pueden ser de dos tipos: 1) Independientes de las dosis y la concentración plasmática. 2) Consecuentes a ambas circunstancias. Unos y otros se recogen en la Tabla 7.5.

El control regular de los efectos colaterales debe ser riguroso y puntual. Con preferencia deben monitorizarse mediante cuestionarios de reacciones adversas. Esto permite: *a)* Contrastar efectos clínicos, colaterales y litemias a fin de ajustar las dosis a los límites terapéuticos que produzcan menos efectos indeseables, *b)* Prevenir la aparición de alteraciones orgánicas en tratamientos prolongados al detectar cambios paulatinos, *c)* Prevenir intoxicaciones.

A menor edad parece que existe una mayor propensión a presentar efectos colaterales, incluso con niveles séricos inferiores a 1 mEq/l. En los primeros días del tratamiento los efectos asociados al uso de litio son mayores que con placebo, pero a medida que pasan los días la diferencia entre ambos va disminuyendo (Silva *et al.*, 1992). Los efectos que sólo



**Tabla 7.5.** Reacciones adversas en el tratamiento con litio**A. Independientes de la dosis**

1. Cutáneas: Foliculitis, alopecia, psoriasis.
2. Diabetes insípida nefrogénica. Reversible.
3. Endocrinas: Aldosteronismo. Hipotiroidismo con bocio compensador. Reversibles.
4. Hemáticas: Leucocitosis. Reversible.

**B. Dependientes de la dosis**

1. Sistema nervioso y muscular: Ataxia. Disartria. Movimientos coreatéticos. Temblor. Fatiga y somnolencia. Fasciculaciones y mioclonias. Distorsiones del sentido del gusto.
2. Gastrointestinales: Náuseas. Vómitos. Diarrea. Polidipsia.
3. Renales: Poliuria y polidipsia.
4. Cardiovasculares: Bloqueo sinusal. Bradicardia. Arritmia. Hipotensión.
5. Cognitivos: Disminución capacidad cognitiva. Confusión.

aparecen con el litio son enuresis, fatiga y ataxia, mientras que vómitos, cefaleas y molestias gástricas aparecen también con el placebo, pero en menor frecuencia.

A niveles terapéuticos los síntomas más frecuentes en preadolescentes son: aumento de peso (44,4 por 100); sedación excesiva (27,8 por 100); disminución de la actividad motora (25 por 100) y síntomas gastrointestinales -gastralgias, vómitos-, temblor e irritabilidad (19,4 por 100) (Campbell *et al.*, 1984). El litio puede empeorar la intensidad del acné juvenil.

En tratamientos a largo plazo están descritos casos aislados de proteinuria y poliuria que remitieron tras la retirada del litio (Lena *et al.*, 1978, Vetro *et al.*, 1985). Vetro *et al.* refieren también dos casos de bocio con función tiroidea normal después de 18 y 24 meses de tratamiento.

La *intoxicación*, en sus formas leves, puede aparecer con niveles cercanos a los terapéuticos y desencadenarse por alteraciones en las dosis, administración de otros fármacos -fundamentalmente diuréticos-, dietas hiposódicas, vómitos o diarreas. Parece más difícil que la provoquen pérdidas de líquido por sudoraciones excesivas (ejercicio físico intenso, fiebre, ambientes calurosos), dado que por el sudor se elimina bastante litio.

Los síntomas tóxicos iniciales suelen coincidir con niveles séricos superiores a 1,4 mEq/l -náuseas, vómitos, diarreas, temblores-, incrementándose en número, intensidad y gravedad con mayores concentraciones de litio. A partir de 2,2 mEq/l aparecerán astenia, fasciculaciones, temblor grueso, disartria, cefaleas, ataxia, sedación, somnolencia y estupor. A medida que

aumenta la litemia se llega a una severa afectación del sistema nervioso central -mioclonias, convulsiones, coma- y cardiovascular -hipotensión, arritmias- con riesgo de muerte.

No existe tratamiento específico para esta intoxicación aparte de la diuresis forzada, con reposición de sodio en casos de hiponatremia. El mejor tratamiento es la precocidad en la detección de los síntomas; su aparición exige medidas urgentes de exploración general, suspensión del tratamiento y litemia. En los casos severos se llega a la hospitalización en UCI para control electrolítico y rehidratación. Las hemodiálisis repetidas reducen el litio plasmático.

Los menores, sus familiares y el personal cuidador de las clínicas deben ser instruidos para identificar los síntomas precoces de intoxicación, retirar el tratamiento y consultar con urgencia a los médicos responsables.

## INTERACCIONES

Diversos fármacos pueden alterar el nivel plasmático del litio. En otros casos, las acciones farmacológicas son potenciadas o inhibidas por la asociación. En el momento de la prescripción, y en las revisiones, conviene insistir en la precaución ante politerapias, ya sean psiquiátricas o de otras especialidades.

### A) Interacciones con fármacos de uso general

- La asociación a *diuréticos* potencia los riesgos neurotóxicos y cardiotoxicos del litio al provocar hiponatremia que incrementará la litemia. Curiosamente algunas diabetes insípidas nefrogénicas por litio pueden beneficiarse con la asociación de diuréticos tiazídicos. Es recomendable la dieta normosódica y el control sérico de sodio en caso de utilizar diuréticos; entre éstos conviene seleccionar según convenga, pues algunos incrementan la litemia (tiazidas) y otros la disminuyen (espirolactona, acetazolamida, xantinas).
- Las *tetraciclinas* pueden disminuir la excreción renal de litio. Esta interacción no siempre ha resultado confirmada (Jefferson *et al*, 1983); Fetner y Geller (1992) tampoco han encontrado dificultades en la coterapia litio-tetraciclinas.
- Los *antiinflamatorios* no esteroides tipo indometazina incrementan la litemia con riesgo de intoxicación. En las adolescentes con molestias menstruales deberá recordarse esta circunstancia. Pueden utilizarse salicilatos o paracetamol como antiinflamatorios, aunque también convendrá controlar la litemia cuando se vayan a prescribir con regularidad.

## B) Interacciones con psicofármacos

- En determinados casos de adolescentes (crisis maníacas, episodios esquizofreniformes) se asocia el litio con neurolépticos. Esta combinación debe hacerse a dosis bajas del neuroléptico y con precaución, debido a que se han descrito diversos casos de encefalopatías agudas tipo síndrome neuroléptico maligno. El haloperidol ha sido el más utilizado y, por tanto, del que más descripciones hay (Loudon y Waring, 1976; Thomas, 1979), pero no está confirmada tal interacción. Otros neurolépticos fenotiacínicos (clorpromazina, tioridazina y flufenazina) sí pueden incrementar la acción tóxica del litio por favorecer su penetración intracelular.

Dado que son mucho más frecuentes los casos en que la asociación se administra sin efectos indeseables, cabe pensar que las causas de estas encefalopatías pueden atribuirse a una susceptibilidad intrínseca. Cuando se considera necesario simultanear litio y neurolépticos, éstos no deben comenzar a prescribirse a dosis altas; además conviene utilizar preferentemente haloperidol, y extremar la vigilancia de efectos colaterales antes y después de la asociación.

- La utilización conjunta de litio y carbamazepina (CBZ), que puede considerarse en casos refractarios a uno u otro fármaco, ocasiona diversos efectos: *a)* Incremento de la litemia, pues la CBZ disminuye el aclaramiento de litio (Green, 1991). Por ello resulta más conveniente usar primero la CBZ y, al menos cinco días después, añadir el litio para alcanzar su dosis estable sin que se vea alterada por la interacción. *b)* Leucocitosis con neutrofilia, atribuible al litio y que compensaría una posible leucopenia por uso de CBZ (Kramlinger *et al.*, 1990). *c)* Disminución de la hormona tiroidea y aumento de la TSH, ambos más notables que con monoterapia de litio o de CBZ.
- La interacción del litio con los *inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)* está aún poco estudiada. Algunos casos de asociación ISRS & Litio han coincidido con síntomas semejantes a los del síndrome serotoninérgico (Noveske *et al.*, 1989), pero estudios con diversos ISRS asociados a litio encuentran una buena tolerancia y estabilidad en las litemias (Stellamans, 1991). No existen datos de adolescentes; en consecuencia, resulta obligado evitar la asociación hasta conocer más profundamente sus efectos.

## C) Procesos quirúrgicos

En estos casos conviene suspender la terapia con litio debido a dos causas: 1) El litio puede potenciar el efecto de los miorelajantes. 2) Las alte-

raciones hidroelectrolíticas habituales de los procesos quirúrgicos podrían provocar intoxicaciones.

## CONTRAINDICACIONES Y OTROS EFECTOS EN EL ORGANISMO

Las contraindicaciones absolutas están centradas en la miastenia gravis, en la insuficiencia cardiovascular severa, en la renal y en el primer trimestre del embarazo. Otros casos menos importantes requieren aumentar la frecuencia de las rutinas de seguimiento y consultar con cardiólogos o nefrólogos, pero no impiden el tratamiento.

Previamente a su uso se debe descartar un posible embarazo. El litio atraviesa la barrera placentaria, y su uso durante el primer trimestre parece entrañar un alto riesgo de malformaciones fetales como la enfermedad de Ebstein (USPDI, 1990). Durante tratamientos prolongados con litio es obligado insistir a las jóvenes y sus familias en la prevención de embarazos por los severos riesgos fetales. Su uso en adolescentes con alteraciones de conducta y bajo control de los impulsos debería evitarse si no se acompaña de medidas anticonceptivas.

Revisiones más actualizadas indican que el riesgo teratogénico del litio en el primer trimestre del embarazo podría ser menor que el anteriormente apuntado (Cohen *et al.*, 1994). Se han revisado múltiples embarazos de mujeres tratadas con litio y se considera que puede mantenerse el tratamiento siempre que resulte imprescindible y se tomen medidas específicas como: 1) Consejo genético de riesgo de malformaciones y de trastorno bipolar. 2) Niveles bajos de litio. 3) Ecografía y ecocardiografía fetales.

Según Jacobson *et al.* (1992), los riesgos de malformaciones fetales en mujeres tratadas con litio difieren muy poco de los de mujeres control (2,8 por 100 frente a 2,4 por 100).

Los pacientes con enfermedades *cardiacas*, o historia sugerente de ellas, deben ser valorados por especialistas. Las alteraciones se deben a la sustitución de potasio por litio, afectando a la conducción y la repolarización, y son reversibles. El ECG puede mostrar alteraciones dependientes del nivel del litio: bradicardia, incremento del intervalo P-Q e inversión de T. Un ECG al comienzo del tratamiento resulta útil en caso de complicaciones posteriores.

La sospecha o detección de alteraciones en la *función renal* requiere un estudio analítico completo (incluyendo diuresis, aclaramiento de creatinina y proteínas de 24 h) y la interconsulta con nefrología. Los estudios de la función renal en menores durante tratamientos prolongados con litio son

escasos. Khandelwal *et al.* (1984) estudiaron el funcionamiento renal de cuatro jóvenes tratados con litio durante 3-4 años sin encontrar alteraciones de esta función.

Diversos aspectos de la *función tiroidea* pueden resultar alterados por el litio en un 5-15 por 100 de los casos tratados. El efecto fundamental parece ser la inhibición de la liberación hormonal. También se inhibe la AMP-cíclica que actúa en la síntesis de la hormona (Kendall-Taylor, 1972). Las alteraciones son reversibles, pero puede aparecer una disminución de la Triyodotironina (T<sub>3</sub>) y Tiroxina (T<sub>4</sub>) con aumento de TSH y de I<sup>131</sup> (Jefferson *et al.*, 1987). Los hipotiroideos previos deberán detectarse y controlarse, para añadir tratamiento hormonal cuando se considere obligado el uso de litio.

En las *células sanguíneas* el litio induce leucocitosis, con neutrofilia y linfocitopenia, así como aumento de plaquetas; todo ello reversible.

El litio puede afectar al metabolismo del *calcio* reemplazándolo en los huesos en crecimiento y disminuyendo su excreción renal, con resultado de hipofosfatemia e hipercalcemia. En los casos que así ocurra deberá hacerse un estudio de la hormona paratiroidea. En todos los niños en tratamiento prolongado será norma estudiar la evolución de la talla y el crecimiento óseo.

Paclt y Tomasova (1992) han observado que, en los niños, los valores de fosfatasa alcalina (FA) disminuyen marcadamente durante el tratamiento con litio, mientras que no disminuyen los valores de la isoenzima ósea de la FA. Tales cambios parecen asociarse con los cambios de la regulación extracelular del calcio atribuidos al litio.

Los niños con *trastorno hipercinético* tratados con litio pueden empeorar en su sintomatología, no habiendo resultados favorables que justifiquen su uso para este trastorno, aunque curse con impulsividad y agresividad (Greenhill *et al.*, 1973; DeLong y Aldershof, 1987).

El funcionamiento eléctrico cerebral también puede alterarse con el litio. Las *anomalías EEG*, focales o generalizadas, previas al uso de litio tienden a incrementarse con él. El efecto es independiente del nivel de litemia; y en caso de sospecha debe realizarse EEG previo. No hay correlación entre los cambios del EEG y los de la sintomatología. Bennett *et al.* (1983) refieren incluso mejoras de conducta coincidentes con empeoramientos de las anomalías EEG durante el tratamiento con litio.

## CONCLUSIONES

El uso del litio en determinadas formas de agresividad explosiva está bien contrastado, pero la heterogeneidad de los comportamientos agresivos

contraindica su uso indiscriminado. Los episodios de descontrol agresivo en la infancia y la adolescencia serían los casos más indicados, siempre después de que otros métodos terapéuticos hayan fracasado.

Los trastornos bipolares cuentan todavía con pocos estudios controlados, pero los datos de adultos y algunos estudios de seguimiento en adolescentes sugieren con fuerza la efectividad del litio en estos casos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Annell AL. Lithium in the treatment of children and adolescents. *Acta Psychiatrica Scandinava Suppl*, 1969; 207: 19-30.
- Bennett WG, Korein J, Kalmijn M, Grega DM, Campbell M. Electroencephalogram and the treatment of hospitalized aggressive children with haloperidol or lithium. *Biol Psychiatry*, 1983; 12: 1427-1440.
- Brumbach RA, Weinberg WA. Mania in childhood. II. Therapeutic trial of lithium carbonate and further description of manic-depressive illness in children. *Am J DisChild*, 1977; 131: 1122-1126.
- Cade, JFJ. Lithium salts in treatment of psychotic excitement. *Med Journal Austr Sept.*, 1949;?: 249-352.
- Campbell M, Perry R, Green WH. The use of lithium in children and adolescents. *Psychosomatics*, 1984; 25: 95-106.
- Campbell M, Small AM, Green WH *et al.* Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 41: 650-656.
- Carlson GA, Rapport MD, Pataki CS y Kelly KL. Lithium in hospitalized children at 4 and 8 weeks: mood, behavior and cognitive effects. *J Child Psychol Psychiatry*, 1992; 33(2): 411-425.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW *et al.* A reevaluation of risk of in útero exposure to lithium. *JAMA*, 1994; 271(2): 146-150.
- Chinchilla Moreno A. Enfermedades afectivas infantojuveniles y seniles. En: Chinchilla A (ed.). *Enfermedades afectivas: Concepto, etiopatogenia, clínica y tratamiento*, Madrid, Ed. Juste, 1990; págs. 249-256.
- DeLong GR. Lithium carbonate treatment of selected behavior disorders in children suggestin manic-depressive illness. *J Pediatr*, 1978; 98: 689-694.
- DeLong GR, Aldershof AL. Long-term experience with lithium treatment in childhood: Correlation with clinical diagnosis. *J Am Acad Chile Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 389-394.
- Domenech Llabería E. La manía en psiquiatría infantil. *Revi Psiq Infantojuv*, 1993; 1: 1-3.
- Fernández Criado, M. Uso del litio en el tratamiento farmacológico del adolescente con patología severa del carácter. *Revista de Psiquiatría Infantojuvenil*, 1990; 2: 136-139.
- Fertner HH, Geller B. Lithium and tricyclic antidepressants. *Psychiatric Clinics North America*, 1992; 15: 223-241.

- Geller B, Fetner HH. Children's 24-hour serum lithium level after a single dose predicts initial dose and steady-state plasma levels. *J Clin Psychopharmacol*, 1986; 9: 155.
- Goodwin FK, Jamison KR. The natural course of manic-depressive illness. En: Post RM, Ballenger JC (ed.). *The neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.
- Green WH. Lithium Carbonate. En: *Child and adolescent clinical psychopharmacology*. New York: Williams & Wilkins, 1991; pág. 145.
- Greenhill LL, Rieder RO, Wender PH, Bushsbaum M, Zahn TP. Lithium carbonate in the treatment of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 1973; 28: 636-640.
- Horowitz HA. Lithium and the treatment of adolescent manic-depressive illness. *Dis NervSyst*, 1977; 38: 480-483.
- Isaac G. Misdiagnosed bipolar disorder in adolescents in a special educational school. / *Clin Psychiatry*, 1992; 53(4): 133-136.
- Jacobson S J, Jones K, Johnson K *et al*. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester (Comments). *Lancet*, 1992; JJ9(8792): 530-533.
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carrol JA. *Lithium encyclopedia for clinical practice*. Washington DC: American Psychiatrics Press, 1983.
- Judd LL *et al*. The effect of lithium on the cognitive function of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1977; 34: 689-694.
- Khandelwal SK, Varma VK, Murthy RS. Renal function in children receiving long-term lithium prophylaxis. *Am J Psychiatry*, 1984; 141: 278-279.
- Kendall-Taylor P. Comparison of the effects of various agents on thyroid adenyl cyclase activity with their effects of thyroid hormone release. *J Endocrinol*, 1972; 54: 137-145.
- Kramlinger KG, Post RM. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry*, 1990; 5: 615-620.
- Lena E, Surtees SJ, Maggs R. The efficacy of lithium in the treatment of emotional disturbance in children and adolescents. En: Johnson FM (eds.). *Lithium in medical practice*. Baltimore: University Park Press, 1978; págs. 79-83.
- Loudon JB, Waring H. Toxic reactions to lithium and haloperidol. *Lancet ii*, 1976; 1088.
- Manji HK, Hsiao JK, Risby ED *et al*. The mechanism of action of lithium: I. Effects on serotonergic and noradrenergic systems in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 505-512.
- Mardomingo MJ. Trastornos del estado de ánimo. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Diaz de Santos, 1994; págs. 237-279.
- McGlashan TH. Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry*, 1988; 745:221-223.
- McKeon P. *La depresión y la euforia: cómo identificarlas y contrarrestarlas*. Bilbao: Ed. Deusto, 1990.
- Noveske FG, Hahn KR, Flynn JR. Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium. *Am J Psychiatry*, 1989; 746: 1515.

- Paclt I, Tomasova H. Aktivita alkalické fosfatázy a kostního izoenzymu u dětí lečených lithiem. *Cesk Psychiatr*, 1992; 88(3-4): 145-147.
- Perry R, Campbell M, Grega DM *et al.* Saliva lithium levels in children: Their use in monitoring serum lithium levels and lithium side effects. *J Clin Psychopharmacol*, 1984; 4: 199-202.
- Platt JB, Campbell M, Grega DM *et al.* Cognitive effects of haloperidol and lithium in aggressive conduct-disorder children. *Psychopharmacol Bull*, 1984; 20: 93-97.
- Platt JE, Campbell M, Gree WH *et al.* Cognitive effects of lithium carbonate and haloperidol in treatment aggressive children. *Arch Gen Psychiatry*, 1984; 41: 657-662.
- Rifkin A *et al.* Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1972; 27: 519-523.
- Risby ED, Hsiao JK, Manji HJ *et al.* The mechanism of action of lithium: II. Effects on adenylyl cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 513-524.
- Sheard MH, Marini JL, Briges CI *et al.* *Am J Psychiatry*, 1976; 133: 1409-1412.
- Silva RR, Campbell M, Golden RR *et al.* Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull*, 1992; 28(3): 319-326.
- Stellamans G. A study to investigate the efficacy, adverse events safety and pharmacokinetic effects of coadministration of paroxetine and lithium. *Poster en Biol Psychiatry*, 1991; 29: 628S P-26-05.
- Strober M, Morrell W, Lampert C *et al.* Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: A naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 457-461.
- Strober M., Freeman R, Rigali J *et al.* The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 57: 16-20.
- Thomas CJ. Brain damage with lithium and haloperidol. *British J Psychiat*, 1979; 134: 552.
- United States Pharmacopeia Dispensing Information. *Drug Information for the health care professional*. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, Inc, 1990.
- Van Krevelen DA, Van Voorst JA. Lithium in der Behandlung einer Psychose unklarer Genese bei einem Jugendlichen. *Acta Paedopsych*, 1959; 26: 148-152.
- Varanka TM, Weller RA, Weller EB, Fristad MA. Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepuberal children. *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 1557-1559.
- Vetro A, Szentistványi I, Pallag L, Vargha M, Szila J. Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity. *Pharmacopsychiatry*, 1985; 14: 121-127.
- Vitiello B, Behard D, Malone R, Delaney MA, Ryan PJ, Simpson GM. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol*, 1988; 8: 355-359.



- Weischer ML. Über die antiaggressive wirkung von Lithium. *Psychopharmacologia*, 1969; 15: 245-254.
- Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Lithium dosage guide for prepubertal children: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1986; 25: 92-95.
- Welner A, Welner Z, Fishman R. Psychiatric and adolescent inpatients: eight to then year follow-up. *Arch Gen Psychiatr*, 1979; 36: 698-700.
- Youngerman J, Canino IA. Lithium carbonate use in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatr*, 1978; 35: 216-224.



# 8

## ESTIMULANTES

Prudencio Rodríguez-Ramos

Los estimulantes o psicotónicos, a pesar de las controversias que siempre han suscitado, fueron el punto de partida de una psicofarmacología específica para la infancia y la adolescencia.

Hasta los años treinta no existían tratamientos farmacológicos de eficacia contrastada si exceptuamos los anticonvulsivos. Kanner resumió muy bien el estado de la cuestión en los pocos párrafos dedicados a la psicofarmacología dentro de la 1.<sup>a</sup> edición de su *Psiquiatría infantil* (1935): «Las ayudas farmacológicas están indicadas en trastornos endocrinos demostrables, lúes, epilepsias, en la migraña y otras cefaleas severas, y en algunas otras alteraciones. Nunca será suficiente el énfasis con que se desaconseje el uso indiscriminado de tóxicos y sedantes como placebos».

En esos años los médicos del Hogar Emma Pendleton Bradley, que acogía a niños y adolescentes de inteligencia normal con diversos trastornos psíquicos, decidieron administrarles benzedrina para combatir los efectos secundarios de las punciones lumbares. De los 30 niños que tomaron 20 mg de benzedrina, 14 presentaron una mejoría «espectacular» en el rendimiento escolar, las relaciones sociales y el estado emocional. Mejora

que aparecía y desaparecía coincidiendo con la administración y la suspensión del tratamiento (Bradley, 1937).

Los cambios recogidos en el estudio de Bradley sobre efectos secundarios, respuestas negativas y precauciones, se han venido confirmando hasta la actualidad: «El uso indiscriminado de la benzedrina para producir alivio sintomático bien puede enmascarar reacciones de trascendencia etiológica que, en cualquier caso, merecen recibir atención específica».

La benzedrina es un preparado mezcla de las formas dextro y levo de las anfetamina. En 1927 se descubrió el efecto psicotónico de esta amina, realizándose ensayos terapéuticos en la narcolepsia. Los derivados de la anfetamina se utilizaron sin indicaciones precisas hasta que M. Laufer, quien trabajaba en el Hogar E. P. Bradley, no sólo definió el *Trastorno de impulso hiperkinético* (hiperactividad, tiempo de atención corto, impulsividad, baja tolerancia a frustraciones, bajo rendimiento escolar, problemas visomotores, inversiones en lectoescritura y pobre destreza gráfica), sino que fue el primero en relacionarlo con las respuestas favorables a la benzedrina (Laufer *et al.*, 1957).

En 1963, Eiseberg *et al.* publicaron uno de los primeros estudios controlados con dextroanfetamina en niños hiperkinéticos, contrastando la evolución con escalas de conducta completadas por padres, profesores y compañeros. A las siete semanas el grupo de anfetamina mostraba unos cambios favorables significativamente mayores que los de los grupos placebo y control.

En los años cincuenta se investigaban nuevos compuestos similares a las anfetaminas en sus efectos favorables, pero que no diesen lugar a dependencia. El metilfenidato (MFD) fue uno de esos compuestos sintetizado en 1954. Litton y Knobel (1959) fueron de los primeros en reflejar la mejoría de niños hiperkinéticos con este fármaco. Posteriormente, la eficacia de la anfetamina fue contrastada con la del metilfenidato. Los resultados fueron similares e incluso superior para el MFD (Millichap y Fowler, 1967; Conners, 1971).

La pemolina (PML) fue sintetizada en 1913, y en los años cincuenta se utilizó en adultos. En pediatría fue introducida por suponer que incrementaba el contenido cerebral de ácido desoxirribonucleico y que por ello mejoraría el rendimiento mental. Actualmente sabemos que no es ese su mecanismo de acción, pero el hecho es que la PML no se comenzó a utilizar en niños hiperactivos hasta los años setenta. Fue comprada con el metilfenidato en estudios controlados (placebo, doble ciego, aleatorio) y obtuvo los mismos buenos resultados (Conners, 1972).

## CLASIFICACIÓN

Los estimulantes del SNC en su mayoría son aminas con propiedades simpaticomiméticas de potencia variable, que producen una activación de la atención y una disminución de la actividad motora.

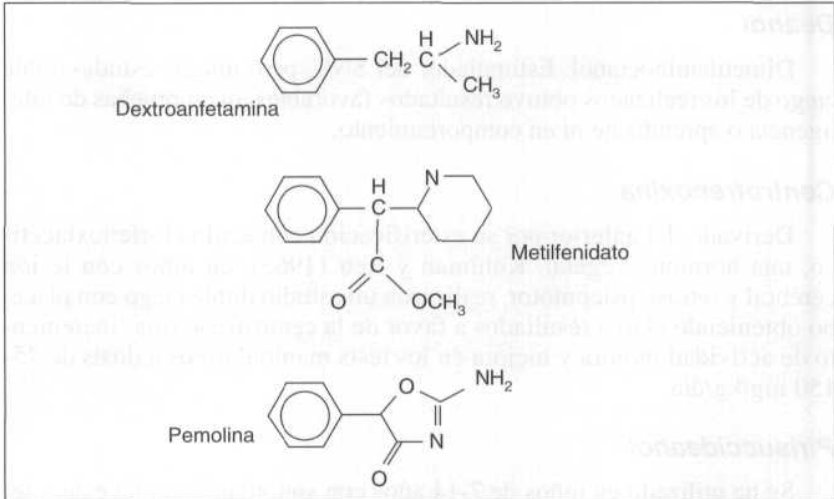
### Derivados de la feniletilamina

#### *Anfetaminas*

Son feniletilaminas. Sus d-isómeros son más activos como estimulantes del SNC y tienen menos efectos cardiovasculares que los l-isómeros. La anfetamina (mezcla d y l) y la dextroanfetamina son las utilizadas en psiquiatría infantil. Fórmula estructural en Figura 8.1.

#### *Metilfenidato*

Es un derivado piperidínico de la anfetamina (Fenil-2-ácido piperidínico metil-éster). Sus propiedades estimulantes son semejantes, pero no ejerce su acción simpaticomimética sobre la presión sanguínea, frecuencia cardíaca o respiración (Figura 8.1).



**Figura 8.1.** Estructura química de los estimulantes.

### ***Fenfluramina***

Otro derivado de la feniletilamina (N-etil-alfa-metil m-(trifluorometil)feniletilamina). Por su mecanismo de acción y las indicaciones clínicas es diferente a los anteriores y es tratada por separado al final del capítulo.

### ***Otros***

Existen diversos derivados de la amfetamina y otros estimulantes del SNC, pero su utilidad en psiquiatría infantil está por demostrarse. Diversos compuestos quedan recogidos en la Tabla 8.1.

### **Derivados de la oxazolidina**

#### ***Pemolina***

Se trata de un derivado oxazolidínico (2-Amino-5-fenil-2-oxazolin-4-ona), estimulante del SNC pero de muy escasa actividad simpaticomimética (Figura 8.1).

### **Derivados del dimetilaminoetanol**

#### ***Deanol***

Dimetilaminoetanol. Estimulador del SNC, pero ningún estudio doble ciego de los realizados obtuvo resultados favorables, ni en pruebas de inteligencia o aprendizaje ni en comportamiento.

#### ***Centrofrenoxina***

Derivado del anterior por su esterificación con ácido clorfenoxiacético, una hormona vegetal. Kohlman y Rett (1963), en niños con lesión cerebral y retraso psicomotor, realizaron un estudio doble ciego con placebo obteniendo claros resultados a favor de la centrofrenoxina: incremento de actividad motora y mejora en los tests manipulativos a dosis de 75-150mg/kg/día.

#### ***Pirisuccideanol***

Se ha utilizado en niños de 7-14 años con sintomatología leve de astenia, problemas de atención y tendencias depresivas, obteniendo resultados favorables (Mises, 1979).

**Tabla 8.1.** Psicoestimulantes o psicotónicos

Grupo y nombre químico	Dosis media
Derivados de feniletilamina:	
1. Anfetamina (Centramina, dexedrina)	10/40 mg/día
2. Metanfetamina	
3. Prolintano (Katovic)	20/30 mg/día
4. Fencamina (Altimina)	50 mg/día
5. Fenmetrazina	
6. Metilfenidato (Rubifen)	10/40 mg/día
7. Fenetilina (Captagon)	
Derivados de oxazolidina:	
1. Pemolina	37,5/100 mg/día
2. Fenozolona	
Derivados de dimetilaminoetanol:	
1. Deanol	100/300 mg/día
2. Valproato de deanol	
3. Fosfato de deanol (Panclar)	1/4 g/día
4. Pirusudanol (Mentis)	0,5/1 g/día
Varios:	
1. Fipexida (Fipexium)	0,5/1 g/día
2. Mefexamida	
3. Sulbutamina (Arcalio)	
4. Citicolina	
5. Piracetam	2,4 g/día

## Otros

Preparados comercializados con efecto estimulante del SNC, sin uso específico en psiquiatría infantil avalado por estudios contrastados: ciprodenato, mazindol, mefexamida, fipexida, citicolina y piracetam.

La cafeína fue considerada tiempo atrás como un tratamiento «natural» de los niños hiperkinéticos debido a su poder estimulante; pero los estudios controlados y las revisiones pormenorizadas de su uso han puesto de manifiesto la falta de resultados favorables significativos en los niños y adolescentes hiperkinéticos (Klein, 1987).

En los apartados siguientes la referencia genérica a psicoestimulantes en trastornos psíquicos de la infancia y la adolescencia se refiere exclusivamente a anfetamina (ANF), metilfenidato (MFD) y pemolina (PML), por ser

los únicos bien contrastados en los trastornos hipercinéticos, y de conducta con rasgos de hiperactividad.

## Farmacocinética

Los mecanismos generales de biotransformación hepática y eliminación renal son similares para los tres estimulantes. Aparte de sus distintos metabolitos también varían cuantitativamente en algunas características como la vida media y el tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática; por ello quedan pormenorizados en la Tabla 8.2. No hay diferencias farmacocinéticas que permitan distinguir a estos psicoestimulantes en su eficacia clínica, aunque sí se aprecian los efectos en distintos momentos respecto a la hora de administración.

### Anfetamina

Su absorción oral es buena por no tener hidróxilos en su anillo benzénico, y atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Los efectos sobre el comportamiento aparecen tras 1-2 horas de su ingestión y desaparecen a las 4-5 horas, coincidiendo con la fase de absorción y máxima concentración plasmática, respectivamente. La vida media es algo mayor en adultos que en niños. Se hidroliza parcialmente en el hígado y es desmetilada, desaminada y conjugada. Se excreta por orina, metabolizada o no, con velocidad dependiente del pH urinario (más en pH ácido).

**Tabla 8.2.** Características farmacocinéticas de los estimulantes (anfetamina, metilfenidato, pemolina) en niños y adolescentes

	Anfetamina	Metilfenidato	Pemolina (Mg)
Absorción oral	Rápida	Rápida	Moderada
Pico plasmático	2-4 horas	1-4,4 horas	1-5 horas
Vida media	4-6 horas	2-4 horas	6-12 horas (1)
	6-10 horas (2)	2-6 horas (2)	14-34 horas (3)
Unión a proteínas	16 %	15 %	
Metabolito activo	No	No	No conocido
Metabolización	Diversa	Esterificación	Conjugación
Excreción renal	35-40 % (4)	75 % (5)	40-50 % (4)
Vol. distribución	3-5 l/kg	11-33 l/kg	

(1) En administración aguda.

(2) Forma retardada.

(3) En administración crónica.

(4) Sin metabolizar.

(5) Metabolizado.

## **Metilfedinato**

Aunque se absorbe bien por vía oral, sus concentraciones plasmáticas varían en la misma persona de unos días a otros. Los efectos sobre el comportamiento aparecen tras 1 -2 horas de su ingestión y desaparecen a las 3-5 horas. La forma retardada, no comercializada en España, mantiene sus efectos hasta unas 8 horas después de su ingestión, porque teóricamente su absorción más paulatina favorece la prolongación de los efectos sobre el comportamiento. No hay correlación precisa entre su nivel plasmático y los efectos terapéuticos. En el tracto intestinal y el plasma comienza a ser reducido por esterificación a ácido ritalínico, que es inactivo. El 20 por 100 del MFD se oxida y conjuga en el hígado, donde puede interferirse su metabolismo y el de otros fármacos con la misma vía metabólica (algunos antidepresivos, antiepilépticos, fenilbutazona, anti-coagulantes).

## **Pemolina**

Su absorción es completa, pero más lenta que la de los anteriores. Los niveles plasmáticos máximos los alcanza varias horas después. Recientes estudios no encuentran cambios en su vida media tras la administración crónica (Sallee *et al.*, 1992), lo que sí era referido anteriormente; sí parece que es más corta en los niños (7 h de media) que en los adultos (11 h). El efecto sobre las funciones cognitivas se aprecia a las dos horas de su administración y se mantiene unas 9 h. Todo ello permite una sola dosis diaria. Su catabolismo hepático es por conjugación a pemolina-diona y ácido mandélico entre otros.

## **Farmacodinamia**

Estos estimulantes actúan sobre los tres neuromedadores (noradrenalina NA, dopamina D y serotonina 5HT), fundamentalmente sobre los dos primeros; y diversas experiencias ofrecen argumentos para relacionar causalmente unos con otros.

El mecanismo de acción de los tres estimulantes, ANF, MFD y PML es bastante similar: son *agonistas indirectos* de los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos: 1) Provocan la liberación de catecolaminas desde las vesículas presinápticas que las almacenan, aumentando la concentración del mediador en la hendidura sináptica. 2) Bloquean el sistema de recaptación de las catecolaminas. 3) También inhiben parcialmente las enzimas MAO que destruyen las catecolaminas en el espacio intersináptico, lo que prolon-



ga el tiempo de funcionamiento de estos neuromediadores. 4) La anfetamina libera adrenalina, y parece que también el metilfenidato y la pemolina, aumentando sus concentraciones sinápticas. Pero además son *agonistas directos*, poco potentes, por activación de los receptores alfa-2 y, por tanto, inhibición de las descargas noradrenérgicas.

Aunque no hay diferencias en sus efectos terapéuticos, sí tienen acciones particulares diferentes entre ellos. Por ejemplo, la anfetamina es la única que libera dopamina recién sintetizada, y no sólo de las vesículas; en cuanto a la selectividad dopaminérgica, la pemolina es la más selectiva, pero también es menos potente que los otros dos (Shenker, 1992). Otra muestra de sus diferentes acciones es su distinto efecto sobre la excreción urinaria de los metabolitos de NA, D y 5HT (Zametkin y Rapoport, 1986).

La eficacia terapéutica de estos fármacos puede deberse a su acción directa sobre todos los receptores de los sistemas NA y D o sobre algunos receptores determinados de vías concretas NA o D; pero también cabe una acción indirecta, ya sea por modificar otros sistemas de transmisión nerviosa a través de estimulación o inhibición catecolaminérgica o por mecanismos mediados por la adrenalina.

En animales las dosis bajas de estimulantes disminuyen su actividad e inhiben los autorreceptores dopaminérgicos, lo que también podría ocurrir en niños. Solanto (1986) observó que a dosis bajas el metilfenidato disminuye la actividad motora de los niños sin cambios en la atención. Esto sugiere que la D estaría relacionada con la actividad. ¿Y la NA con la atención? Simplificando, parece que así es, pues diversos trabajos apoyan la idea de que los problemas de atención selectiva se asocian a una disminución de la función NA a través de los receptores alfa-1 y alfa-2 que modulan el sistema D (Shenker, 1992).

Los sistemas neurotransmisores no son independientes, sino que se intermodulan y son modulados por otros mediadores. Así, los receptores noradrenérgicos alfa y beta pueden aumentar o disminuir la liberación de D, y los receptores D2 contribuyen a la regulación de la liberación de NA. Incluso la adrenalina modula el funcionamiento NA (Burgess y Tessel, 1980), y la propia adrenalina es también modulada por los estimulantes.

Una propuesta atractiva es la de Meffard y Potter (1989). Sugieren que la causa del trastorno hiperactivo es un exceso de actividad de las neuronas (NA) del *Locus Coeruleus* por falta de capacidad moduladora del tronco cerebral. El mecanismo de acción de la anfetamina y el metilfenidato consistirían en la inhibición NA por activación de los receptores alfa-2, lo que no está confirmado en el caso de la pemolina.

En todos los individuos los estimulantes favorecen la reacción de alerta por descenso del umbral de respuesta a los estímulos. En los niños y

adolescentes hiperkinéticos limitarían y canalizarían las variaciones erráticas de activación y reactivación del SNC. En el EEG esta actividad se manifiesta reduciendo las fases REM del sueño fisiológico, acelerando y desincronizando el trazado (Evans *et al.*, 1986).

## INDICACIONES

Las indicaciones fundamentales de los estimulantes son la narcolepsia y los trastornos hiperkinéticos de la infancia y la adolescencia, tanto los recogidos en la CIE-10 con y sin impulsividad como aquellos por déficit de atención con o sin hiperactividad (DSM-IV).

Entre las indicaciones secundarias se incluyen las formas hiperkinéticas residuales de la adolescencia y la edad adulta. Trastornos de conducta con rasgos hiperkinéticos importantes. Trastornos hiperkinéticos asociados a la epilepsia. Trastornos hiperkinéticos en el retraso mental. Trastornos hiperkinéticos asociados a trastornos específicos del desarrollo del aprendizaje. Y el síndrome de Klein-Levin. Existen estudios aislados de tratamientos con estimulantes en trastornos globales del desarrollo con rasgos hiperkinéticos y en secuelas de lesiones cerebrales postraumáticas. La Tabla 8.3 incluye las indicaciones de los estimulantes en la infancia y la adolescencia.

Desde los comienzos de su utilización los estimulantes se habían presentado como el paradigma de las peculiares características de la infancia frente a los tratamientos farmacológicos: su efecto era «paradójico». Sucesivos estudios han puesto de manifiesto que no hay ninguna paradoja en sus efectos sobre los niños, ni siquiera sobre los niños hiperkinéticos. Los niños sin problemas de atención o de inquietud, y los adultos, muestran una respues-

**Tabla 8.3.** Indicaciones de los estimulantes en niños y adolescentes

---

A) Principales
1. Narcolepsia.
2. Trastorno hiperkinético.
B) Secundarias
1. Trastornos de conducta con hipercesnia.
2. Epilepsia con hipercesnia.
3. Retraso mental con hipercesnia.
4. Síndrome de Klein-Levin.
5. Trastornos específicos del desarrollo con hipercesnia.
C) Circunstanciales
1. Trastornos globales del desarrollo con hiperactividad.
2. Secuelas de lesiones cerebrales postraumáticas.

---

ta similar a los niños hiperkinéticos o con déficit de atención (Sroufe y Stewart, 1973; Donnelly y Rapoport, 1985). La información de los adultos y niños que toman estimulantes en dosis única es de sensación de bienestar, disminución de la fatiga y discreta euforia.

## **Narcolepsia**

Se trata de un trastorno por somnolencia excesiva muy específico, que comienza de forma insidiosa en la adolescencia y se mantiene crónicamente.

Consiste en episodios de somnolencia diurna que de forma irresistible terminan en siestas de unos 20 minutos, con las que los pacientes quedan libres de nuevos ataques durante 1-2 horas. Posteriormente tres cuartas partes de ellos sufren episodios breves de cataplejía, y la mitad parálisis del sueño y alucinaciones hignagógicas, lo que puede ocurrir ya en la adolescencia (Kales *et al.*, 1982; Handford *et al.*, 1991).

El dato clínico patognomónico es la aparición de periodos REM en los 15 minutos iniciales del sueño; considerándose desde las primeras descripciones que se trata de un fallo en el mantenimiento del estado de alerta por el sistema reticular activador (Broughton, 1968).

Aparte de las normas de higiene de vida (ritmos vigilia-sueño regulares, siestas durante el día, precauciones con máquina y vehículos), la medicación con estimulantes es el tratamiento farmacológico de elección, disminuyendo la somnolencia diurna. Cualquiera de los tres puede utilizarse, con la ventaja para la pemolina de que puede administrarse una sola vez al día, aunque la anfetamina y el metilfenidato son los más experimentados. Las dosis en los adolescentes pueden llegar a 30-40 mg/24 h de anfetamina, 40-60 mg/24 h de metilfenidato y 100-150 mg/24 h de pemolina (Kales *et al.*, 1987; Guilleminault, 1989).

El efecto de los estimulantes en este y otros trastornos del sueño se corresponde con los hallazgos de laboratorio: el EEG de sueño de los individuos tratados con MFD y anfetaminas muestra: *a)* un discreto retraso en el comienzo de las fases del sueño superficial, *b)* aumento de la duración de estas fases de sueño ligero (fases 1 y 2), *c)* disminución del tiempo total de sueño en un 5 por 100, *d)* aumento del tiempo de latencia hasta la aparición de la 1.ª fase REM, y *e)* disminución del número de fases REM y de la duración de las mismas (Chatoor *et al.*, 1983).

## **Trastornos hiperkinéticos**

Los estudios transculturales ponen de manifiesto llamativas diferencias de prevalencia del trastorno (Mann *et al.*, 1992). En tres cuartas partes de los

casos tratados con estimulantes la mejoría que se observa es rápida y espectacular; por ello se llegó a considerar equivocadamente que una buena respuesta a los estimulantes era la mejor prueba de que el diagnóstico había sido correcto, pero el tratamiento con estimulantes nunca debe hacerse como prueba diagnóstica.

Para un diagnóstico correcto es imprescindible la evaluación clínica completa que analice la presencia de síntomas de hiperactividad, corto periodo de atención y no siempre de impulsividad; para ello puede resultar más útil la descripción de la CIÉ-10 en sus criterios diagnósticos de investigación, dada la especificidad en la definición de síntomas y la delimitación de subtipos que permiten establecer. Es también necesario recoger información sobre estos síntomas en todos los ámbitos del paciente; aclarar antecedentes del desarrollo, psicodinámicos y psicosociales, uso de fármacos que pueden mimetizar la hipercinesia, enfermedades endocrinas como hipertiroidismo... La Tabla 8.4 ofrece unas directrices para el diagnóstico clínico de hipercinesia que siempre es complicado. Además, los trastornos hipercinéticos pueden presentarse asociados a una gran cantidad de otros procesos psicopatológicos de la infancia y la adolescencia. En la Tabla 8.4 también se recogen los que más frecuentemente deben considerarse como alternativos o asociados.

En todos los casos resulta conveniente apoyarse, no exclusivamente, en cuestionarios de valoración del «estado hipercinético» para la valoración inicial del efecto farmacológico y para el seguimiento del tratamiento, ya que este tipo de trastornos suele exigir un tratamiento prolongado, lo que desemboca con facilidad en uso indiscriminado de la medicación, fracasos en el cumplimiento estricto, y apropiación por parte de los padres o cuidadores de los criterios de dosificación del estimulante (Fernández Álvarez *et al.*, 1992).

El factor *edad* ha estado sujeto a consideraciones sobre su influencia en la eficacia de los estimulantes. Una vez desechada la idea de que la hipercinesia disminuía con el paso de los años, se fue comprendiendo que el diagnóstico de trastorno hipercinético era menos frecuente en la adolescencia probablemente por la aparición de complicaciones secundarias (conducta irresponsable, negativismo, comportamientos disruptivos) que resultaban más llamativos en los adolescentes y provocaban confusiones diagnósticas deslizando éste hacia problemas de oposición desafiante y conducta antisocial. Un estudio de ocho años de seguimiento resulta ilustrativo al respecto: Barkley *et al.* (1990) encontraron que un 83 por 100 de 123 niños seguían cumpliendo criterios de hipercinesia en la adolescencia, un 59 por 100 cumplían criterios de trastorno oposicionista desafiante y un 43 por 100 de trastornos de conducta, lo que resulta llamativamente eleva-

**Tabla 8.4.** Protocolo diagnóstico del trastorno hiperactivo**A. EVALUACIÓN INICIAL****I. Entrevista con los padres****1. Historia del trastorno:**

Edad de comienzo. Curso. Situaciones en que está presente o ausente. Criterios diagnósticos que cumple.

**2. Historia médica y evolución:**

Especial énfasis en la situación educativa, visión y audición, hipertiroidismo, enfermedades neurológicas y uso frecuente de medicaciones –antihistamínicos, antiasmáticos, fenobarbital, esteroides–.

**3. Valoración de situaciones familiares estresantes:**

Conflicto entre padres, cambios de domicilio, tipos de educación y castigos.

**4. Antecedentes familiares:**

Trastorno hiperactivo, tics, alcoholismo, trastornos de personalidad.

**II. Entrevista con el niño-a****1. Exploración médica.****2. Perspectiva subjetiva de su trastorno:**

Cuál es su lista de síntomas y qué explicación les da.

**3. Exploración psicopatológica:**

Humor, sentimientos sobre su situación en casa y en el colegio, amistades.

**4. ¿Identifica factores de estrés en casa o el colegio?****5. Valoración de síntomas durante la entrevista.****III. Información del colegio:** Obtenirla directamente de las personas adecuadas, con anotación de la fuente, o informe escrito sobre funcionamiento general, comportamiento, rendimiento, relación con profesores y compañeros.**B. EVALUACIÓN COMPLEMENTARIA****I. Cuestionario o escalas específicos:**

Padres, profesores, niño/a

**II. Estudios psicológicos:**

C.I., Nivel pedagógico. Desarrollo grafomotor y de lenguaje. Autoestima.

**III. Considerar:**

– Estrés biopsicosociales.

– Problemas de relación en casa o con amigos.

– Problemas escolares (rendimiento, exigencia).

– Factores ambientales: negligencia o malos tratos en la educación.

Enfermedad mental de padres. Neurotóxicos.

**C. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:** Puede tratarse de diagnósticos asociados (\*) o incompatibles (\*\*)**I. Trastornos del desarrollo:**

1. Trastorno profundo o generalizado del desarrollo (\*\*).

2. Trastornos específicos del desarrollo (\*).

3. Retraso mental (\*).

**II. Trastornos del inicio en la infancia y la adolescencia:**

1. Trastorno de conducta (\*).

2. Trastorno oposicionista (\*).

3. Trastorno por tics, incluyendo tourette (\*).

4. Trastorno del vínculo tipo desinhibido (\*\*).

**III. Otros trastornos mentales:**

1. Trastorno esquizofrénico (\*\*).

2. Trastornos del humor (\*) o (\*\*).

3. Trastornos por ansiedad (\*) o (\*\*).

4. Trastornos de personalidad (\*).

5. Trastornos por abuso de sustancias (\*) o (\*\*).

**IV. Problema secundario a trastornos orgánicos:**

1. Epilepsia, incluidas ausencias.

2. Migraña.

3. Hipertiroidismo.

4. Efectos yatrogénicos.

**Tabla 8.5.** Estudios doble ciego cruzado (metilfenidato-placebo) en menores de seis años y adolescentes

Autores y año	Casos	Edades	Dosis/24 h	Respuestas
Schleifer <i>et al.</i> (1975)	26	3-5	10 mg	Moderada
Barkley <i>et al.</i> (1984)	18	4-6	6-189 mg	Moderada
Barkley <i>et al.</i> (1988)	27	3-5	5-16 mg	Moderada
Varley y Trupin (1983)	22	13-18	16-65 mg	73 %
Coons <i>et al.</i> , y Klorman (1987)	19	12-19	40 mg	Moderada
Brown y Sexson (1988)	11	12-14	16-53 mg	75 %

do comparado con las tasas de los controles de adolescentes. La Tabla 8.5 resume los estudios controlados sobre la eficacia del MFD en niños pequeños y adolescentes.

Diversos estudios de grupos apoyan el uso de estimulantes más allá de la infancia; y también testimonios de caso único como el dramático ejemplo citado por Weiss (1991). Esta autora refiere el caso de un adolescente tratado por trastorno hiperactivo al que la retirada de medicación influyó desfavorablemente en el rendimiento hasta fracasar en la universidad. Una vez vuelto a tratar con estimulantes consiguió su graduación, y un trabajo en el que no era imprescindible la atención concentrada, por lo que pudo dejar ya el tratamiento sin problemas.

Como grupo, los menores hiperactivos responden a unos u otros estimulantes en un porcentaje igual o superior al 75 por 100, mientras que las respuestas a placebo no superan el 30 por 100. A corto plazo los resultados del tratamiento con estimulantes continúan siendo de los más eficaces de la psiquiatría infantil. Los estimulantes resultan eficaces entre un 75 por 100 y un 84 por 100 (Eischlseder, 1985). Parece que las tasas de respuesta de los menores hiperactivos pueden ser aún mayores, pues algunos autores apuntan que la falta de respuesta a los estimulantes observada en algunos niños hiperactivos podría ser una apreciación errónea, debida más a reacciones adversas o a dosificaciones inadecuadas que a verdadera ineffectividad del fármaco (Borcherding *et al.*, 1991).

No parece existir un estimulante más eficaz que los otros, pero sí más utilizado, el MFD. Dentro de los casos que responden favorablemente, el espectro de respuestas varía desde mejoras discretas hasta prácticas normalizaciones en actividad, atención y rendimiento pedagógico. Algunos estudios apuntan a una mejor respuesta de los casos más severos o con clara hipoatención e hiperactividad que de aquellos en los que sólo hay una afectación de la atención (Barkley *et al.*, 1991).

Los efectos sobre la *actividad motora* son cualitativos más que cuantitativos, pues mejoran el control y la coordinación. Aunque la actividad motora disminuye bajo el efecto de estos estimulantes, lo hace dependiendo de las situaciones: mientras que en clase la actividad motora disminuye, no ocurre así en momentos de esparcimiento ni en las clases de educación física.

Los estudios realizados por Porrino *et al.* (1983) sobre niños hiper-cinéticos, tratados con MFD o placebo, pusieron de manifiesto su efecto modulador de la actividad: 1) El MFD producía una disminución significativa de la actividad motora comparado con el placebo. 2) La actividad disminuía, en los tratados con MFD, desde la primera toma hasta las 8 de la tarde, apareciendo después una discreta actividad de rebote. 3) Las variaciones de actividad física durante las horas de efecto del fármaco son más coherentes con las variaciones de tareas que en los tratados con placebo. 4) El efecto del MFD era más evidente durante las actividades pedagógicas estructuradas, comparadas con los recreos, la comida o las clases de educación física. 5) La inquietud durante el sueño es mayor los días que se administra MFD; el sueño es más ligero pero disminuye su duración.

En algunos niños, durante el tanteo de dosis, la familia o el colegio refieren una disminución excesiva de la actividad en las horas inmediatas a la toma. Esta situación puede conducir a rechazos del tratamiento si no se explica adecuadamente a los padres; en cualquier caso debe servir como referencia para establecer la dosis definitiva.

Los efectos sobre las *funciones cognitivas* ya fueron señalados por Bradley en su artículo pionero; y en el siguiente número del *American Journal of Psychiatry*, Molitch y Eccles (1937) exponían los resultados favorables sobre las funciones cognitivas del uso de benzedrina. Estos autores utilizaron un grupo comparativo tratado con placebo, y los resultados mostraban una gran mejoría con la anfetamina en el test de ejecución de Stanford y en las escalas de inteligencia verbal.

Desde entonces son numerosos los artículos en los que queda contrastada favorablemente la eficacia de los estimulantes. Mejora el rendimiento en tareas de atención, tiempo de reacción, vigilancia, memoria a corto y largo plazo, aprendizaje visual y verbal, y rindiendo en las pruebas de inteligencia. Todo ello ocurre sólo durante el tiempo que se administra el fármaco y en dosis adecuadas a las respuestas individuales (Zimmerman y Burgemeinster, 1958; Taylor, 1983; Pelham, 1983; Dulcan, 1986; DuPaul *et al.*, 1993).

Los niños hiper-cinéticos cometen más errores en test de vigilancia y atención que los normales. Pero los hiper-cinéticos tratados con estimulan-

tes muestran una reducción en el número de errores cometidos en pruebas de actividad continuada como el Continuous Performance Test (Sostek *et al.*, 1980); y no sólo mejoran en esta prueba, sino que también lo hacen en la atención y el rendimiento académicos (Rapport *et al.*, 1986).

Aspectos de la memoria auditiva como el recuerdo de palabras, menor en los hiperkinéticos que en la población normal, mejoran en estos pacientes con el uso de estimulantes hasta alcanzar rendimientos similares a los de la población general (Weingartner *et al.*, 1980). La memoria a largo plazo también mejora en los hiperkinéticos tratados con metilfenidato, y tal mejoría parece obtenerse por un mecanismo directo, independiente de los efectos sobre la atención y la fatiga (Evans *et al.*, 1986).

Unos de los más recientes estudios que apoya la eficacia de los estimulantes sobre el rendimiento escolar de los hiperkinéticos es el trabajo de DuPaul y Rapport (1993): comparados con los resultados del placebo, las tasas de mejoría de los niños hiperkinéticos tratados con 10-20 mg/24 h de MFD eran muy notables en atención (46 por 100), rendimiento académico (51 por 100) y comportamiento (65 por 100). Los dos primeros aspectos llegaban a igualarse con los de los controles normales en el 61-78 por 100 de los casos. Un 25 por 100 no respondía o no alcanzaba mejorías significativas en los parámetros medidos. Aun está por aclararse si mejora el rendimiento académico a largo plazo (Swanson *et al.*, 1991).

Los problemas de *relación social* y familiar de los niños hiperkinéticos suponen otra dificultad para su desarrollo, su autoimagen y el concepto que de ellos tienen familiares, profesores y compañeros. Inicialmente se tendía a considerar que los niños tratados con estimulantes tendían al ensimismamiento y se relacionaban poco. El ensimismamiento no se puede considerar como un efecto secundario, pues su presentación es similar o inferior a la observada con placebo (Barkley *et al.*, 1990; Ahmann *et al.*, 1993).

El comportamiento social de los niños tratados con metilfenidato resulta mejorado; al menos así se observa en estudios como el de Wallen *et al.* (1989). A dosis inferiores a 0,6 mg/kg, estos niños son considerados como buenos amigos, divertidos y cooperadores. Los mismos autores señalan amplias variaciones interindividuales en respuesta a la misma dosis. A dosis superiores pueden aparecer problemas de rendimiento cognitivo y menor flexibilidad de respuestas.

También mejora la cooperación de los hiperkinéticos en tratamiento con estimulantes, dando lugar a relaciones más intensas y satisfactorias con padres y profesores (Taylor *et al.*, 1987). Estos autores encuentran también mejoría en el funcionamiento de las familias de niños hiperactivos cuando se les trata con estimulantes y responden.



## Trastornos de conducta con hipercesnia

Las conductas disruptivas detectadas en una proporción importante de menores hiperkinéticos mejoran notablemente con el uso de estimulantes, y es frecuente la coexistencia de los diagnósticos de trastorno de conducta y trastorno hiperkinético.

A medida que aumenta la edad en que se diagnostica el trastorno hiperkinético también aumenta la comorbilidad con el trastorno de conducta, llegando hasta un 70 por 100 de los casos, variando según los estudios y la edad de los menores estudiados (Klein, 1993). Taylor (1988) considera que la mayoría de los casos tienen síntomas mixtos. Stewart *et al.* (1981) encontraron que tres cuartas partes de los chicos con trastorno de conducta eran hiperactivos, y dos tercios de los hiperactivos cumplían criterios de trastorno de conducta.

Por todo ello son numerosos los estudios sobre la eficacia de los estimulantes en trastornos de conducta coexistentes con hipercesnia (Allen *et al.*, 1975; Amery *et al.*, 1984; Klorman *et al.*, 1988). También las revisiones del tratamiento de los trastornos de conducta consideran a los estimulantes como fármaco de primera elección cuando la agresividad es moderada o coexisten los diagnósticos hipercesnia-conducta (Campbell *et al.*, 1992). Wilens y Biederman (1992) han revisado cinco estudios (dobleceigo, MFD-placebo) con un total de 181 casos de menores entre 6 y 16 años con hipercesnia y trastorno de conducta agresivo, encontrando una mejoría moderada con cierta dependencia de la dosis y alta variabilidad individual.

Efectos sobre la conducta agresiva se han descrito desde el comienzo de la utilización de la benzedrina. Pero aún continúa la controversia sobre el pretendido efecto agresolítico de los estimulantes, tendiendo a considerarse como una consecuencia de la contención de la actividad y la impulsividad, no de propiedades estrictamente antiagresivas.

Estudios más recientes han ido poniendo de manifiesto aspectos que daban la razón sólo parcialmente a esas afirmaciones generales. Parece que los efectos básicos diversos (estimulación del SNC, bienestar, mejor control motor, etc.) tienen consecuencias múltiples que repercuten favorablemente en diversos procesos psíquicos; así, disminuyendo la actividad motora, incrementando la atención, disminuyendo la impulsividad y mejorando el rendimiento intelectual, se pueden obtener otros beneficios en cascada.

Gittelman-Klein y Klein (1976) observaron que los problemas antisociales y agresivos se beneficiaban menos que los de inquietud e hiperactividad. Las evidencias apoyan la idea de que los estimulantes son eficaces contra la agresividad en determinados casos; precisamente en aquellos en que la agresividad, verbal o física, constituye un síntoma más del trastorno

hipercinético de base que muestre un alto grado de impulsividad. Whalen *et al.* (1979) comprobaron que el MFD resultaba superior al placebo, disminuyendo las reacciones de agresividad verbal de los niños hipercinéticos.

Son abundantes los estudios comparativos que coinciden con el pionero de Whalen (Pelham y Bender, 1982; Amery *et al.*, 1984; Gadow *et al.*, 1992). El estudio de Pelham y Bender compara PML y placebo: los niños hiperactivos con altas tasas de interacción negativa (peleas, trampas en juegos, insultos, etc.) redujeron sus conflictos al administrarles pemolina en un 84 por 100 más que al darles placebo.

En el caso del MFD, Gadow *et al.* encuentran una reducción máxima de las conductas agresivas a dosis de 0,6 mg/kg, aunque a dosis de 0,3 la mitad de los niños mostraba ya una reducción entre el 40 y el 100 por 100 de las agresiones. Malone y Swanson (1993) encuentran que los errores impulsivos en pruebas de laboratorio descienden significativamente en los hipercinéticos tratados con metilfenidato, acercándose a los resultados de niños normales.

Otro estudio de interés es el de Muiyphy *et al.* (1992). En él se pone de manifiesto que el MFD disminuye las conductas agresivas en todos los niños hipercinéticos, no sólo en los de alto componente agresivo.

El estudio controlado de Gadow *et al.* (1990) encuentra una reducción significativa de las diversas formas de agresividad, tanto la física en juegos como la verbal en todos los ambientes. Al tratarse de sólo 11 chicos no es pertinente generalizar los resultados.

Los niños y adolescentes con trastornos de conducta que tengan sintomatología hipercinética pueden obtener beneficios de los estimulantes si mejoran la hiperactividad, el rendimiento y las conductas impulsivas. Pero no se trata de un tratamiento aplicable de forma general a los trastornos de conducta.

## **Epilepsia con hipercinesia**

En los niños con epilepsia es frecuente la coexistencia de sintomatología hipercinética severa, constituyendo un diagnóstico psicopatológico asociado que requiere tratamiento (Ounsted, 1955; Rodríguez-Ramos, 1989). Las causas de su alta prevalencia en la epilepsia pueden atribuirse a diversos factores biológicos o psicosociales. Entre los biológicos se citan las alteraciones neurofisiológicas y neuroquímicas causales de la epilepsia o coexistentes con ella, y los efectos secundarios de los fármacos anticomiciales. Cuando se descartan factores no biológicos, el tratamiento con fármacos puede llegar a ser imprescindible.

El uso de los estimulantes en menores con epilepsia, o riesgo convulsivo, ha estado sujeto a controversias. Por una parte, tanto el MFD como la anfetamina han sido utilizadas para combatir alteraciones hipercinéticas secundarias al tratamiento anticonvulsionante (Livingston *et al.*, 1948; Mirkin y Wright, 1971; Kupferberg *et al.*, 1972), pero además la ANF ha sido utilizada para combatir crisis de ausencias y mejorar los trazados EEGs patológicos (Lennox, 1945; Weiner, 1980).

La ANF venía siendo el estimulante de elección en niños con epilepsia hasta que McBride *et al.* (1986) actualizaron los efectos del MFD en niños con crisis o riesgo convulsivo. De los estudios revisados sólo en un caso estaba documentada la aparición de crisis convulsivas tras instaurar un tratamiento con MFD.

El propio estudio de McBride *et al.*, y los posteriores de Crumrine *et al.* (1987) y Feldman *et al.* (1989), completan un grupo de 39 menores con crisis convulsivas y otros 3 con EEGs epileptiformes, todos ellos entre 4 y 15 años con edad media de 10. En ningún caso se han registrado crisis atribuibles al MFD. Los que las presentaban antes de la administración del fármaco (16 casos) no mostraron incremento de la frecuencia o calidad de sus crisis; en el resto no reaparecieron las crisis.

Las alteraciones del EEG no mostraron cambios significativos respecto a los trazados previos, y tampoco se alteraron los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes utilizados. Conviene señalar que sí existen interacciones farmacocinéticas entre los estimulantes y los anticonvulsivantes, pudiendo aumentar el nivel plasmático de unos y otros por inhibición competitiva.

La duración de los tratamientos con MFD llegaba a los dos años en el estudio retrospectivo de McBride, mientras que en los otros dos ensayos se hizo un estudio doble ciego comparativo con placebo en tandas de cuatro semanas. Las dosis de MFD oscilaban entre 0,3 y 0,6 mg/kg/día, administrándolo en dos tomas diarias.

En la experiencia personal de uno de los autores (PRR) el tratamiento asociado de MFD (20-40 mg/día) no dio lugar a incrementos de crisis o reaparición de las mismas, empeoramientos encefalográficos, ni alteraciones significativas en los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes utilizados en 14 niños y adolescentes epilépticos severos que presentaban epilepsia de semiología variada con trastorno hipercinético asociado.

La administración de MFD ha coincidido con la mejoría significativa en la puntuación de los cuestionarios de Connors y es tests de rendimiento, apareciendo como más reflexivos, menos impulsivos y con mayor capacidad de concentración y atención selectiva, según recogen los estudios citados.

**Tabla 8.6.** Medidas de control en tratamientos asociados de anticonvulsivos y estimulantes

1. Previas a la instauración del MFD:
  - Confirmar que el tratamiento anticonvulsivo no es el causante del cuadro hipercinético, o que no se puede ajustar mejor ni sustituir por otros antiepilépticos menos sedantes.
  - EEG de referencia.
  - Control de los niveles plasmáticos de anticonvulsivos.
  - En crisis no controladas monitorizar semiología, frecuencia e intensidad.
2. Durante el tratamiento con MFD:
  - EEGs a las dos semanas y mensualmente.
  - Niveles plasmáticos a las tres semanas; después con la regularidad habitual si no hay desajustes.
  - Valorar semiología frecuencia e intensidad de crisis en comparación con los datos previos.

La asociación anticonvulsivo y estimulante puede dar lugar a cambios en el metabolismo del primero inducidos por el segundo; esto no supone una contraindicación, pero sí exige vigilancia y ajuste de los niveles plasmáticos del anticonvulsivo, estabilidad en la dosificación del estimulante y cumplimiento riguroso de ambos tratamientos.

Un porcentaje importante de niños hipercinéticos tienen alteraciones EEG, riesgo convulsivo o epilepsia (Klinkerfuss *et al.*, 1965); por ello resulta importante saber que el MFD también puede prescribirse a estos menores sin riesgos previsibles.

En estos casos especiales deben tomarse medidas de control suplementarias a las habituales, del tipo de las resumidas en la Tabla 8.6.

En caso de empeorar alguno de los aspectos reseñados hasta evidenciar riesgos claros, e independientemente de los resultados sobre la atención y la actividad motora, la decisión más adecuada sería retirar el MFD y probar otras alternativas.

## Hipercinesia asociada a retraso mental

Los sistemas diagnósticos actuales (DSM y CIÉ) consideran que cualquier menor, con independencia de su nivel intelectual, puede padecer un trastorno hipercinético. Y que los deficientes suelen ser más propensos a la hiperactividad, la deficiente atención y la impulsividad. La propensión a presentar estos síntomas se considera más como una consecuencia del nivel mental retrasado que de la etiología de la deficiencia.

Los menores con retraso mental pueden ser diagnosticados también de trastorno hiperactivo siempre que los síntomas superen ampliamente lo habitual para la edad mental del caso. Los síntomas diana han de ser claramente delimitados y monitorizados para conseguir medidas precisas, y lo más objetivas posibles, de los resultados. Las dosificaciones, vigilancia de reacciones adversas y cambios de dosis o fármacos, han de controlarse tan rigurosamente como en los niños de inteligencia normal, evitando caer en la superficialidad de la observación y el olvido de las necesarias revisiones.

De los menores deficientes mentales con diagnóstico de trastorno hiperactivo, un porcentaje importante (64 por 100) responde al tratamiento con MFD, comparado a doble ciego con placebo, cuando se valora su evolución a través del cuestionario de Conners (Handen *et al.*, 1992). Las capacidades de atención y de realización de tareas, y el comportamiento mejoran significativamente en comparación con el placebo, pero no el aprendizaje ni la interacción social.

En estos pacientes los estimulantes son eficaces para tratar los síntomas principales del trastorno hiperactivo, pero su eficacia puede disminuir con la disminución del CI (Aman *et al.*, 1993). Gadow y Poling (1988) los consideran claramente efectivos contra la hiperactividad y la impulsividad de los deficientes.

Los estimulantes pueden dar lugar a empeoramientos en los deficientes que, además de la hiperactividad, presenten estereotipias motoras (Chandler *et al.*, 1988). En éstos puede ser conveniente el uso de fenfluramina en vez de los estimulantes.

Dada la heterogeneidad etiológica de las deficiencias y el todavía impreciso procedimiento diagnóstico de la hiperactividad, habrá que esperar nuevos estudios sobre subgrupos homogéneos de deficientes-hiperactivos para especificar con claridad cuáles son los que se beneficiarían del uso de estimulantes. Mientras tanto continuaremos con tratamientos «a prueba» sólo en los casos con diagnóstico de hiperactividad suficientemente contrastado.

## Síndrome de Klein-Levin

Es una forma de hipersomnia que aparece en la adolescencia, en cuyo inicio suele asociarse un proceso pseudogripal.

Consiste en episodios recurrentes de severa hipersomnolencia que duran unos días en los que los pacientes muestran una voraz hiperfagia, hostilidad, desinhibición sexual y alteraciones mentales (Orlovskym 1982; Billiard, 1989). Tras el episodio existe una amnesia de lo sucedido.

El trazado EEG durante las fases de hipersomnolencia está enlentecido y con paroxismos difusos (Hardford *et al.*, 1991).

Los estimulantes constituyen el tratamiento más utilizado, aunque de forma sintomática y empírica, pues son desconocidos los mecanismos neuroquímicos y los centros nerviosos implicados. El MFD y la ANF ofrecen resultados casi inmediatos una vez alcanzada la dosis óptima, a la que se llega por tanteo progresivo. La PML sería la tercera alternativa.

## Trastornos autistas con hiperactividad

No hay fármacos para tratar las manifestaciones fundamentales del autismo y otros trastornos globales del desarrollo, pero pueden obtenerse beneficios de la psicofarmacoterapia cuando se utiliza para controlar problemas asociados que suponen un deterioro del nivel de conducta, humor, capacidad de concentración, inquietud motora u otros síntomas no fundamentales.

Como norma general, el uso de estimulantes no es eficaz para el tratamiento del autismo. Incluso se trata de fármacos contraindicados porque pueden empeorar el comportamiento general y en especial las estereotipias motoras (Mardomingo, 1994). Su acción potenciadora de la transmisión dopaminérgica es el mecanismo por el que se exacerba la sintomatología.

La presencia de un alto nivel de actividad que se evidencia en algunos autistas llega a suponer un severo inconveniente para el tratamiento específico de los casos más severos, y los rasgos de hiperactividad han llevado a algunos autores a utilizar estimulantes a prueba. Aunque resulta más probable que los estimulantes empeoren la conducta, incluso la propiamente hiperkinética, existen estudios de casos en los que la anfetamina y el metilfenidato han resultado eficaces.

Geller *et al.* (1981) refieren el tratamiento de dos niños, uno de 12 y otros de 9 años, tratados respectivamente con 5 y 10 mg/día de dextroanfetamina. En ambos casos disminuyeron la hiperactividad y la agresividad sin afectarse los síntomas autistas. El metilfenidato también ha resultado eficaz en casos aislados de autismo con sintomatología hiperkinética añadida (Strayhon *et al.*, 1988; Byrmaheer *et al.*, 1988).

Mientras no se contrasten estos estudios con series más amplias de autistas con rasgos hiperkinéticos, la recomendación general mantiene su vigencia. La experiencia clínica con algunos casos no estará justificada a no ser que hayan fracasado los otros tratamientos farmacológicos que suelen tener éxito.

Los niños autistas que reciban estos tratamientos deberán ser rigurosamente controlados tanto en la evolución de la sintomatología autista como en los efectos colaterales, además de utilizar la menor dosis eficaz y el menor periodo de tiempo posible.

## Trastornos específicos del desarrollo con hipercesnia

En los trastornos específicos del aprendizaje es frecuente la asociación de diversas afecciones psiquiátricas y neurológicas. La comorbilidad más habitual es el trastorno hiperkinético, estimándose que entre el 20-25 por 100 de niños con trastornos de aprendizaje sufren también hipercesnia (Halperin *et al.*, 1984), llegando hasta un 39 por 100 de la población clínica con trastornos específicos de la lectura. Debido a tan altos porcentajes de comorbilidad diversos autores (Weiss, 1991; Mardomingo, 1994) han sugerido una subclasificación funcional de los trastornos hiperkinéticos en:

- a) Trastorno hiperkinético como **tal**.
- b) Trastorno hiperkinético con dificultades para la lectura.
- c) Trastorno hiperkinético con trastorno de conducta.

Como gran parte de los niños y adolescentes con trastornos de la lectura tienen también problemas emocionales secundarios, el diagnóstico diferencial de una presunta hipercesnia debe ser obligado y riguroso.

El hecho de que, a corto plazo, los estimulantes ayudan a los hiperkinéticos a mejorar en el rendimiento pedagógico e incluso en la precisión de las adquisiciones de aprendizaje, hace sugerir a Douglas *et al.* (1988) que los estimulantes, y en concreto el metilfenidato, dan lugar a cambios favorables en los mecanismos cerebrales de organización de la información, lo que podría mejorar los problemas de lectura.

Pero no está justificado pretender aprovechar tales mejoras del funcionamiento cerebral para los mecanismos alterados en los trastornos del aprendizaje, porque los pocos estudios al respecto no ofrecen resultados que sugieran efectos favorables. El grupo de Gittelman (1980) encuentran solo un efecto discreto a favor del metilfenidato: realizaron un estudio comparativo entre dos grupos de niños tratados con técnicas de reeducación lectora, uno de los cuales recibía tratamiento añadido con metilfenidato y el otro no. Al final del estudio el grupo tratado leía sustancialmente mejor que el que no recibió el fármaco, y a los ocho meses la diferencia era ya menos marcada; la evaluación final daba diferencias favorables muy discretas a favor del grupo tratado con metilfenidato.

Cabe pensar que este discreto efecto puede atribuirse a problemas también discretos de la actividad y la atención, y/o a la mejora inmediata que se produce en niños hiperkinéticos o normales tratados con estimulantes en diversas tareas aparte de la lectura.

El tratamiento con estimulantes de los niños con trastornos específicos del desarrollo del aprendizaje deberá reservarse para aquellos en los que se confirme la comorbilidad con hipercesnia, y cuando los síntomas difi-

ten seriamente los tratamientos de reeducación imprescindibles para la adquisición de las funciones instrumentales afectadas.

## Secuelas de lesiones cerebrales traumáticas

Las víctimas de traumatismos craneales pueden sufrir lesiones que cursan con secuelas psicopatológicas (depresión, psicosis) de conducta (agresividad, impulsividad, apatía) y cognitivas (atención, memoria). Por ello, los estimulantes pueden resultar útiles como uno de los elementos del tratamiento que requieren estos lesionados; y existen diversos estudios de casos en los que dosis bajas o moderadas de metilfenidato y anfetamina mejoran los síntomas deficitarios de la conducta y las funciones cognitivas (Klove, 1987; Evans y Gualtieri, 1987; Gualtieri, 1988).

Después de publicar el estudio controlado de un caso que respondía favorablemente al metilfenidato (Evans *et al.*, 1987), el mismo grupo continuó sus investigaciones con estimulantes en lesionados cerebrales por traumatismos. Gualtieri y Evans (1988) estudiaron, mediante un procedimiento con placebo doble ciego cruzado, los efectos del MFD en 15 pacientes, de los que seis eran adolescentes de ambos sexos y edades entre 12 y 17 años. Sus resultados pusieron de manifiesto algunos aspectos de importancia clínica:

1. Antes de contrastar los resultados metilfenidato *versus* placebo la impresión clínica era que 14 de los 15 casos habían respondido favorablemente al estimulante.
2. Una vez contrastados, los resultados a corto plazo fueron significativamente favorables al metilfenidato en 10 casos. De los cinco que no respondieron sólo uno era adolescente.
3. La impresión de familiares y clínicos era de mejoría en comportamiento (humor, control de impulsos, alerta) y en funciones cognitivas (atención, organización de tareas, rendimiento laboral o escolar, memoria).
4. Analizando los resultados de tests neuropsicológicos se apreciaban mejorías significativas en memoria y fluidez verbal.
5. Sólo tres pacientes continuaron con metilfenidato durante un año, por lo que no hay datos de su eficacia a largo plazo. Los estudios posteriores de estos tres pacientes no evidenciaron empeoramientos a largo plazo, persistiendo las diferencias con el placebo.
6. Los efectos secundarios fueron leves y no se apreció dependencia del estimulante.



## PAUTAS DEL TRATAMIENTO

La administración de estimulantes siempre forma parte de un programa que integra diversos tratamientos diseñados a partir de una evaluación global del paciente, de sus ambientes familiar y escolar, y de un diagnóstico diferencial riguroso. Después será necesario distinguir aquellos que sí requieren estimulantes de otros en los que no resulta imprescindible, qué dosis de estimulante utilizar, cómo prescribirlo y durante cuánto tiempo, con qué objetivos, mediante qué medidas controlar sus efectos y qué datos clínicos ayudan a decidir si usar estimulantes u otros fármacos.

Por el momento los estimulantes son los fármacos de los que se cuenta con mayor experiencia, que ofrecen efectos colaterales menos severos, menos muestras de tolerancia con el paso del tiempo y efecto más específico sobre los síntomas del trastorno hiperkinético.

Merecen comentarse:

1. *La edad.* En los menores de seis años no están del todo claras las ventajas de la farmacoterapia. Aparte de factores temperamentales y madurativos que dificultan el diagnóstico diferencial y la cuantificación de la gravedad, es compleja la valoración de su eficacia y de las reacciones adversas en los menores de 6 años.

La orientación y el apoyo a padres y profesores es la terapéutica más recomendable. Sólo en los casos más severos, y tras el fracaso de las anteriores medidas, puede estar indicado el uso de estimulantes. Las recomendaciones de la FDA permiten el uso de Anfetamina a partir de los tres años y de metilfenidato a partir de los seis.

La eficacia de los estimulantes en la adolescencia está apoyada en diversos estudios. Todos los síntomas mejoran a corto plazo en los adolescentes tratados con estimulantes; pero queda la duda de su eficiencia a estas edades, pues son poco conocidas sus repercusiones sobre la maduración sexual. Al menos la ANF y el MFD influyen sobre el ritmo de liberación de la hormona del crecimiento, lo cual también influye en la maduración sexual. Por ello, el uso indiscriminado de estimulantes en la adolescencia resulta arriesgado. Los casos en que se utilice deberán responder a criterios estrictos y a la falta de respuesta a otros fármacos.

A largo plazo los adolescentes tratados con estimulantes tienen menos accidentes y mayor autoestima que los no tratados (Hetchman *et al.*, 1984).

2. *Los síntomas clínicos* pueden orientar la selección del tratamiento:

- Los rasgos de hiperactividad marcada, con fuerte componente impulsivo responden mejor a los estimulantes.

- La concentración pobre y la escasa persistencia en tareas también responden bien.
- Los niños hiperkinéticos con alto nivel de síntomas ansiosos y depresivos dan respuestas pobres al tratamiento con estimulantes.
- Los estimulantes tienden a ser poco eficaces en niños con alteraciones estructurales del cerebro.
- No hay datos para decidir cuál de los tres estimulantes va a resultar más beneficioso.

Aunque algunos autores proponen una prueba inicial comparativa entre MFD y ANF (Elia, 1993), e incluso contra placebo, lo habitualmente recomendado es comenzar con el metilfenidato; si no responde, usar anfetamina; y como tercero, usar premolina. El 95 por 100 de los casos responde al menos a uno de los tres estimulantes (Elia *et al.*, 1991).

## Medidas previas

Antes de iniciar el tratamiento debe contarse con los siguientes datos: *a*) Especificación cualitativa y cuantitativa de los síntomas principales cuyo tratamiento se pretende. Además de la impresión del paciente y el clínico, de los padres y de los profesores, es conveniente ayudarse de una escala de hiperkinesia concreta entre las diversas que existen (Fernández Álvarez *et al.*, 1993); la de Connors abreviada y la de Kutcher pueden servir tanto para padres como para profesores, *b*) Talla, peso, tensión arterial y frecuencia cardiaca, sistemático de sangre y pruebas hepáticas en el caso de la PML. *c*) Detección de efectos secundarios presentes antes de iniciar el tratamiento.

## Fase de tanteo de dosis

La norma para establecer una dosis óptima de cualquier estimulante es la dosificación creciente, comenzando por dosis bajas. En la Tabla 8.7 se recogen las dosificaciones iniciales y las pautas de incremento de dosis. El comienzo a dosis bajas minimiza los efectos adversos y permite llegar a la menor dosis eficaz. Conviene administrar las tomas durante o después del desayuno y la comida para disminuir el efecto anorexígeno. En cada caso se harán ajustes individualizados de dosis y horarios a partir de las observaciones de esta fase. La norma general es de una toma de 2,5 mg de metilfenidato en desayuno los tres primeros días, y de 5 mg los tres siguientes; la segunda semana continuar con 5 mg en desayuno y 5 mg en comida, valo-

**Tabla 8.7.** Estimulantes: preparados, tomas y dosis

	<b>Anfetamina</b>	<b>Metilfenidato</b>	<b>Pemolina (Mg)</b>
Preparados	Comp. 5 mg	Comp. 10 mg Ret. 20 mg*	Comp. 37,5 mg*
Número de tomas/día	1-3/Norma: 2	1-3	1
Dosis/día (iniciales)	2,5-5 mg < 0,3 mg/kg	2,5-5 mg < 0,4 mg/kg	18,75-37,5 mg < 0,5 mg/kg
Dosis/día (mantenimiento)	< 40 mg < 1 mg/kg	< 50 mg < 1,5 mg/kg	< 112,5 mg < 2,5 mg/kg

\* No comercializado en España.

rar y decidir o no el aumento semanal pionero a 10 mg en cada toma, y las siguientes semanas a 15 e incluso 20 mg por toma, según peso y respuesta terapéutica.

Aunque pueden hacerse cada tres días, los incrementos de dosis han de valorarse cada semana. Tal revisión cubrirá: *a)* Valoración de cambios en los síntomas principales y cuantificación global de la mejoría. Utilizando cuestionarios se considera que las disminuciones de puntuación del 20 por 100 o superiores indican una buena respuesta al tratamiento, *b)* Tensión arterial y frecuencia cardiaca, *c)* Cuantificación de efectos secundarios.

Dependiendo de los efectos adversos puede ser necesario adelantar o retrasar horarios para conseguir los mejores efectos en los momentos de clase; incluso puede intentarse una tercera dosis de menos cantidad si el efecto rebote es muy severo.

La dosificación por kg de peso no se correlaciona con las concentraciones plasmáticas, pero sí permite una posología inicial de referencia. Con MFD la dosis de 0,3 mg/kg/día es la más referida como óptima para la mejoría de la hipoatención, y la de 0,6 mg/kg/día para la hiperactividad; pero estos valores sólo deben tomarse como referencias orientativas, siendo el tanteo de cada caso el que determinará la dosis óptima individual. Es dudoso que aparezcan mejorías a dosis superiores a 1 mg/kg/día, pero puede ser necesario tantearla; con tal dosis pueden detectarse pérdidas en el rendimiento cognitivo. En casi ningún caso está justificado llegar a 1,5 mg/kg/día, y es muy dudoso que superar tal dosis tenga eficiencia biológica a corto y largo plazo.

Según diversos autores, la técnica óptima sería de tipo ensayo clínico de caso único, incluso por métodos doble-ciego con placebo, y comparando metilfenidato y anfetamina, pero en la práctica clínica resulta difícil abordar habitualmente metodologías tan complejas.

## Fases de mantenimiento

Una vez establecida la dosis óptima se mantendrá con revisiones mensuales que incluyan:

- a) Valoración de cambios en los síntomas principales y cuantificación global de la mejoría, mediante entrevistas con padres, profesores y paciente, así como escalas de hipercinesia; las escalas y cuestionarios no deben convertirse en una rutina sino utilizarse el primer mes y luego cada tres meses, siempre coordinando en el tiempo los de padres y profesores, y evitando que sustituyan al amplio cambio de impresiones con ellos y el paciente. Es importante que los padres tomen notas concretas de progresos, conflictos, comportamientos en fiestas y salidas, así como efectos secundarios; de esa forma no quedarán olvidados en una valoración global ni infravalorados por los resultados de las escalas.
- b) Tensión arterial y frecuencia cardiaca hasta que se compruebe repetidamente la normalidad de ambos parámetros.
- c) Cuantificación de efectos secundarios mediante cuestionario estructurado comparando con el inicial.
- d) Talla y peso, que pueden hacerse cada tres meses salvo que el peso suponga un problema serio.

Cada año son necesarias revisiones por el pediatra y analítica, general de sangre; con pruebas hepáticas cada seis meses en el caso de la PML.

La duración de los tratamientos con estimulantes en el trastorno hiper-cinético no se puede prever, pero en cada caso ha de hacerse una previsión de plazos. Lo más útil es un proyecto anual que incluya vacación medicamentosa y termine al mes de iniciar el curso siguiente. Entonces se hará la prueba de retirada, reduciendo la medicación a la mitad una semana y retirando totalmente un periodo mínimo de dos semanas, momento en el que se hace una evaluación cuidadosa con padres y profesores para decidir o no el inicio de un nuevo periodo de tratamiento farmacológico. Hay casos en los que la evidencia de empeoramiento durante el descanso medicamentoso del fin de semana o del verano hace innecesario el tanteo de retirada, pero también merece comprobarse en el ambiente escolar.

No existe un acuerdo unánime sobre la conveniencia del descanso medicamentoso. Las normas más extendidas son: 1) Descansar uno o los dos días del fin de semana cuando se administra MFD o ANF; descansar un solo día permite comparar los cambios con y sin medicación. 2) Descansar durante el tiempo de vacación escolar, ya sea todo o parcialmente (por ejemplo, un mes como mínimo en verano); el descanso parcial también es un buen siste-

ma de referencia para comparaciones y decisiones de continuar o no con el tratamiento.

Es muy recomendable que las decisiones sobre vacación medicamentosa sean tomadas teniendo en cuenta las características del caso, los sentimientos de la familia respecto a medicar a su hijo, y la duración prevista del tratamiento farmacológico, porque en los tratamientos prolongados el riesgo de mal cumplimiento de las prescripciones es muy alto. Algunos padres tolerarán que sus hijos estén más inquietos pensando que así evitan efectos adversos, pero otros pueden añorar los tiempos idílicos del tratamiento y desear mantenerlo durante algunas fases del verano.

## REACCIONES ADVERSAS

A pesar del gran número de estudios con estimulantes en niños y adolescentes, son pocos los que reflejan con precisión los resultados sobre efectos secundarios. No suele valorarse su incidencia en relación con la dosis, ni se contrasta su tasa de presentación frente a la observada con placebo.

Son pocos los estudios que han evaluado las reacciones adversas de un estimulante (MFD) comparándolo con el placebo (Barkley *et al.*, 1990 y 1991; Ahmann *et al.*, 1992; Fine y Johnston, 1993; Pataki *et al.*, 1993). Revisándolos se desprenden algunas conclusiones de interés:

1. Las variaciones en la frecuencia e intensidad de los distintos efectos dependen de la dosis, las características individuales, los distintos métodos de evaluación de los efectos, y de los informadores. Los efectos más específicos y frecuentes del metilfenidato son: insomnio de conciliación, disminución del apetito, abdominalgias, cefaleas y mareos.
2. Más de la mitad de los niños que toman estimulantes manifiestan al menos un efecto colateral, pero tales efectos son por lo general leves; algunos efectos que se presentan al comienzo del tratamiento suelen ser transitorios.
3. Es pequeño el porcentaje de niños que presentan efectos colaterales de intensidad o gravedad suficientes para obligar a retirar el tratamiento, no superando el 4,5 por 100.
4. Por el momento no hay estudios de los que se puedan deducir indicadores útiles para predecir qué pacientes son más propensos a las reacciones adversas.
5. Un porcentaje alto de los efectos colaterales que refieren padres o profesores no son verdaderos efectos colaterales, sino síntomas del propio trastorno hiperactivo que aparecen con el placebo o en los momentos que ya no está actuando el estimulante (Fischer y Newby, 1991). La

**Tabla 8.8.** Resumen de efectos adversos de los estimulantes

---

Efectos de obligado control durante las revisiones:

- |                                    |                        |
|------------------------------------|------------------------|
| - Peso y talla.                    | - Frecuencia cardiaca. |
| - Tics (de nuevo o incrementados). | - Tensión arterial.    |
| - Variaciones del humor.           | - Efecto rebote.       |

Efectos secundarios más habituales:

- |                                                         |                  |
|---------------------------------------------------------|------------------|
| - Insomnio de conciliación.                             | - Efecto rebote. |
| - Disminución del apetito.                              | - Cefaleas.      |
| - Irritabilidad.                                        | - Mareos.        |
| - Aumento discreto de la frecuencia cardiaca en reposo. | - Abdominalgias. |
| - Aumento muy leve de la tensión arterial diastólica.   |                  |

Efectos secundarios más dependientes de dosis altas:

- |                                                       |                                |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| - Ansiedad.                                           | - Palpitaciones.               |
| - Disforia.                                           | - Inestabilidad vasomotora.    |
| - Agitación.                                          | - Aumento frecuencia cardiaca. |
| - Mareos.                                             | - Psicosis episódicas.         |
| - Disminución de rendimiento en funciones cognitivas. |                                |

Efectos particulares de la pemolina:

- |                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| - Insomnio.           | - Movimientos coreicos.       |
| - Terrores nocturnos. | - Chupeteo y morderse labios. |
| - Hepatopatía.        | - Distonías.                  |
- 

familia se muestra menos ansiosa frente a la medicación cuando ve que los posibles efectos adversos son monitorizados con rigor.

La evaluación de síntomas colaterales antes del tratamiento permite contrastar con objetividad su presencia posterior y atribuirlos o no al estimulante. La monitorización regular de los efectos adversos contribuye a la selección de la dosis óptima de forma más completa que solamente a través de la mejoría en los síntomas hipercinéticos.

Cuando la administración de estimulantes coincida con la aparición de tics, mareos o cefaleas intensos, incremento de la hiperactividad, o euforia con logorrea y pensamiento desestructurado, es necesario retirar el estimulante reevaluando el caso y otras opciones terapéuticas.

## Efectos dependientes del sexo

Son poco conocidos. En el estudio de Barckley *et al.* (1990) existen algunas diferencias. El sexo femenino parece presentar con más frecuencia

ensimismamiento, tanto con metilfenidato como con placebo; también más abdominalgias y cefaleas, pero menos irritabilidad y menos insomnio.

## **Efectos sobre el desarrollo**

*Talla:* La influencia de los estimulantes sobre el crecimiento no está definitivamente aclarada.

Una de las primeras observaciones (Safer *et al.*, 1972) mostraba que estos estimulantes, fundamentalmente la ANF, producían una disminución del peso y la talla con alguna recuperación durante la vacación medicamentosa.

El efecto sobre el crecimiento parece ser escaso y dependiente de la dosis, con menor influencia a partir del segundo año de tratamiento (Satterfield *et al.*, 1979), y parece que algunos niños son más propensos a su presentación (Wilens y Biederman, 1992). Según Greenhill (1992) el inicial efecto ralentizador del crecimiento podría deberse a la disminución de la ingesta por la tendencia anorexígena de los estimulantes.

Los retrasos del crecimiento no alcanzan los 3 cm/año en niños tratados con metilfenidato a dosis superiores a 20 mg/24 h durante 1-3 años (Klein y Mannuzza, 1988; Safer y Allen, 1975). Klein y Mannuzza (1988) no encuentran disminución de la talla, en relación con la esperada según la estatura de los padres, al estudiar jóvenes de 18 años que habían sido tratados con metilfenidato durante más de dos años en la edad de latencia; incluso aquellos en los que disminuyó el crecimiento en los años de tratamiento recuperaron el retraso.

En los estudios más recientes se aprecian déficit de peso y estatura muy leves, pero significativos, en niños tratados crónicamente con estimulantes (Wilens y Biederman, 1992); pero también ausencia de efectos sobre el crecimiento de adolescentes tratados con dosis medias de 0,75 mg/kg/24 h de metilfenidato durante un año (Vincent *et al.*, 1990).

La costumbre de suspender la medicación durante un tiempo de la vacación escolar permite recuperar el crecimiento retrasado según comprobaron Gittelman-Klein *et al.* (1987) por métodos doble ciego, aunque otros estudios, como el de Satterfield *et al.* (1979), no encuentran diferencias importantes en el crecimiento de niños tratados con estimulantes frente a los que descansaron en vacaciones.

*Peso:* Durante los primeros meses de tratamiento con estimulantes es muy frecuente que se mantenga o incluso disminuya el peso. Relacionado directamente con la disminución del apetito (ver más adelante) suele ceder pronto. En los casos en que suponga un problema duradero conviene valo-

rar muy seriamente si sus posibles repercusiones generales a largo plazo hacen recomendable la retirada.

*Maduración sexual:* Es controvertido su uso en la adolescencia por carecer de datos suficientes sobre los efectos que pueden determinar a través de la prolactina y la hormona del crecimiento, ya que ambas influyen sobre el desarrollo sexual (Jacobvitz *et al.*, 1990). Hasta ahora los estudios realizados con adolescentes no han puesto de manifiesto problemas de este tipo.

## **Efectos sobre el sistema nervioso**

### ***Insomnio de conciliación***

Dificultades para conciliar el sueño, de intensidad variable, aparecen en el 52-68 por 100 de los casos; en la mayoría es muy discreto. Puede aparecer con cualquiera de los tres estimulantes. Cuando la dificultad para conciliar sea importante se debe, primero, reducir la dosis de la comida; si no hay mejoría se eliminará esta dosis, o se adelantará su horario si los síntomas hipercinéticos reaparecen en la tarde; sólo en tercer lugar se considerará el uso de otro estimulante, y por último el de otro fármaco.

Conviene distinguir entre el insomnio y el efecto rebote que se comentará más adelante. También deben diferenciarse los trastornos del sueño previos al tratamiento, ya sean de tipo ansioso para ir a la cama o verdaderas dificultades para conciliar el sueño.

En los casos en que se considere necesario mantener el tratamiento con estimulantes a pesar de los problemas de sueño, puede considerarse el uso asociado de difenilhidramina.

### ***Cefaleas***

Aparecen en el 21-35 por 100 de los casos, aproximadamente el doble que con placebo; en cada caso varía notablemente su intensidad y su duración. Aisladamente la cefalea no suele obligar a la retirada del tratamiento. Al ser más fuerte en los primeros días puede combatirse con dosificación creciente.

### ***Mareos***

Aparecen en el doble de casos que con placebo. No hay diferencia entre dosis bajas y medias, pero parece más frecuente a dosis superiores a 0,6 mg/kg.



### ***Alteraciones del humor***

La irritabilidad, tristeza y lloriqueos, infelicidad, ansiedad o euforia y excesiva felicidad no resultan ser más frecuentes con los estimulantes que con el placebo. Duncan (1989) asocia la disforia a dosis altas de estimulantes. También parece ser un efecto que tiene mayor frecuencia de aparición en los niños con alteraciones cerebrales estructurales, siendo en estos casos en los que la intensidad de los trastornos del humor puede obligar a la retirada del tratamiento con una mayor frecuencia.

### ***Efecto rebote***

Consiste en una reaparición brusca, a veces de intensidad severa, de los síntomas comportamentales que han estado mitigados por el estimulante.

Los niños que sufren este efecto mantienen un comportamiento mejorado hasta las cuatro o cinco horas de haber tomado la medicación. Desde ese momento están irritables, desobedientes, con notable hiperactividad, muy locuaces y con cambios continuos de actividad, excitables y a veces insomnes. Los padres pueden considerar fracasado el tratamiento si no están informados de la posibilidad de que aparezca este descorazonador efecto.

Casi todos los niños presentan en mayor o menor grado un cierto efecto rebote, pero en la mayoría pasa desapercibido por la gradual vuelta a la anterior hiperactividad, el conocimiento de que el efecto de los estimulantes dura unas pocas horas, y la escasa intensidad de los síntomas disruptivos.

La alternativa más sencilla frente a su aparición sería una dosis baja de estimulante a media tarde, unos 5 mg de metilfenidato; otras alternativas son el cambio a otro estimulante o a la forma retardada de metilfenidato (Greenhill, 1993). Simeon y Wiggins (1993) sugieren el uso de clonidina asociada al estimulante en aquellos pacientes con efecto rebote más severo. También puede considerarse el cambio a los antidepresivos.

### ***Disminución del apetito***

Se atribuye al efecto de los estimulantes sobre el centro del hambre en el hipotálamo lateral. Los efectos son más intensos con la anfetamina, y duran pocas semanas incluso con dosis altas. Cuanto mayor sea la dosis más probable es que el efecto anorexígeno sea más notable; a dosis de 0,3 mg/kg de MFD aparece en un 52 por 100, mientras que a 0,6 mg/kg aparece en un 68 por 100.

En los casos en que este efecto suponga un problema continuado para el mantenimiento del peso, o para la aceptación y el cumplimiento, se puede

administrar el fármaco después del desayuno y de la comida. También es una buena solución el proporcionar a los niños alimentos de alto poder nutritivo en los momentos de hambre, y sobre todo al ir a la cama si se ha dejado transcurrir un tiempo suficiente desde la cena.

### **Abuso y dependencia**

Los tres psicoestimulantes tienen una capacidad distinta para producir euforia. La anfetamina es la más potente, el metilfenidato menos y la pernoлина escasamente (Klein, 1980).

Los estudios realizados han comprobado que no existe un riesgo específico de abuso y dependencia de estimulantes en los niños hiperkinéticos tratados. En los adolescentes que siguen tratamiento con metilfenidato tampoco se han observado incrementos en la incidencia de abuso de estas u otras sustancias, ni de alcohol, comparándolos con la población similar que no ha seguido tratamiento (Roche *et al.*, 1993).

### **Episodios psicóticos**

Son muy raros y parecen ser frecuentes a mayores dosis, superiores a 1,2 mg/kg/día. Por lo general consisten en alucinaciones táctiles y delirios. Pueden aparecer cuando se administran estimulantes a niños con rasgos esquizoides. El comienzo suele ser con desorganización, disforia y trastornos del pensamiento. Siempre debe retirarse la medicación, momento a partir del que comienza a mejorar la sintomatología y desaparece fulminantemente en la mayoría de los casos.

### **Tics**

Los estimulantes están relativamente contraindicados en los pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno por tics o de Gilíes de La Tourette.

Parece que los estimulantes *per se* no provocan la aparición de tics; pero podrían: 1) incrementar su frecuencia e intensidad cuando ya existen; 2) favorecer su aparición en individuos predispuestos; 3) adelantarla en casos en los que aún no los han presentado, o 4) solamente coincidir con su aparición sin participar en su génesis (Rodríguez-Ramos, 1995).

La aparición o exacerbación de tics coincidiendo con la administración de cualquiera de los tres estimulantes está ampliamente descrita (Meyerhoff y Snyder, 1973; Golden, 1974; Dennkla *et al.*, 1976; Pollack *et al.*, 1977; Sleator, 1980; Mittchel y Matthews, 1980). Los tics, que pueden permanecer incluso después de la retirada de la medicación, aparecen en un porcen-

taje de hasta el 1 por 100 de los niños tratados con estimulantes según Stevenson y Wolraich (1989).

No todos los niños con trastorno de La Tourette previo a la toma de estimulantes empeoran de sus tics; incluso algunos mejoran (Bachman, 1981; Erenberg *et al.*, 1985; Gadow *et al.*, 1992). Una revisión de Lowe *et al.*, (1982) ofrece conclusiones contrarias: en 15 niños hipercinéticos, con y sin tics, tratados con cualquiera de los tres estimulantes, el empeoramiento o la aparición de los tics se recogió en 12, llegando a requerir el uso de neurolépticos en varios casos.

Sverd *et al.* (1989) observaron que tres niños con el codiagnóstico hipercinético-Tourette empeoraban con 5 mg/día de metilfenidato, pero mejoraban al aumentar la dosis hasta 15 mg/día.

Dos estudios de seguimiento sugieren que los estimulantes no aceleran la aparición de tics en todos los niños de riesgo. En niños hipercinéticos, Comings y Comings (1987) refieren un inicio de los tics más tardíos entre los tratados con estimulante que en aquellos que no los han tomado. En seis parejas de gemelos monozigóticos con ambos diagnósticos, de los que sólo uno de cada par era tratado con estimulantes, Price *et al.* (1986) no encuentran diferencias significativas en la edad de comienzo de los tics al relacionarla con la toma de estimulantes.

Conviene mantener una actitud precavida en niños con antecedentes personales o familiares de tics o trastorno de la Tourette: 1) Utilizando en principio otros fármacos (antidepresivos o clonidina). 2) Acudiendo a los estimulantes sólo si los anteriores se muestran ineficaces. 3) Controlando rigurosamente la posible aparición de tics o su empeoramiento. 4) Retirando el estimulante en estos casos, después de probar si disminuyen con distintas dosis. Por supuesto que los riesgos deberán ser discutidos con la familia y el menor a fin de que tomen una decisión informada y responsable.

## Otros efectos adversos

### ***Molestias digestivas***

Los dolores abdominales son más frecuentes al comienzo del tratamiento y a dosis altas. Se pueden combatir con dosificaciones crecientes, o administrando el estimulante en medio del desayuno y de la comida. Otras alternativas, propuestas por Greenhill, son el uso de antiácidos y el cambio a preparaciones retardadas que son absorbidas más lentamente y parecen provocar menos abdominalgias.

### **Cambios de función cardíaca**

Por su acción periférica agonista alfa y beta adrenérgica los estimulantes dan lugar a un ligero incremento de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca puede disminuir de modo reflejo, sin que se incremente el gasto cardíaco. A dosis altas pueden producir arritmias. Su magnitud es escasa y en la mayoría de los casos no tiene repercusiones clínicas, pero sí conviene medir pulso y tensión arterial antes de comenzar el tratamiento y durante la fase de ajuste de dosis.

Los mayores efectos sobre la frecuencia cardíaca se producen en los momentos de máxima absorción y concentración plasmática; en el caso del metilfenidato la frecuencia cardíaca es máxima a las 2-3 horas (Hastings y Barkley, 1978; Kelly *et al.*, 1988). Con metilfenidato no se han evidenciado cambios significativos en la presión arterial (Brown *et al.*, 1984).

Con el ejercicio físico, mientras se toman estimulantes, no se producen incrementos de la frecuencia y la presión superiores a los que habitualmente se producen durante el ejercicio sin tomar fármacos.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Sin que pueda establecerse un porcentaje de presentación sí resultan muy poco frecuentes.

Las manifestaciones dérmicas pueden ser tipo rash cutáneo, alopecia, urticaria, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme con vasculitis necrotizante o púrpura trombocitopénica. En otros casos se ha presentado fiebre, artralgias y leucocitosis (P.D.R., 1991).

La PML tiene algunos efectos adversos peculiares; éstos son: movimientos coreicos, terrores nocturnos, chuparse y moderse los labios, y la referida afectación hepática.

## **INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS**

Las interacciones de los estimulantes con otros fármacos de uso frecuente son generalmente leves, sin que suponga un inconveniente de importancia. Existen interacciones farmacocinéticas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas habituales debido a competencias en su catabolismo, y farmacodinámicas por sumaación o interferencia de mecanismos de acción. Por lo general, las segundas son las que mayores riesgos pueden acarrear en el caso de los estimulantes.

## Con fármacos de uso general

Fármacos simpaticomiméticos como la efedrina tienen un efecto potenciador de los estimulantes y viceversa. Los antihistamínicos pueden disminuir el efecto de los estimulantes si producen sedación.

Los antiasmáticos de uso oral como la teofilina pueden tener un efecto aditivo con los estimulantes, produciendo taquicardia, mareos, agitación y malestar. Siempre que sea posible deberá hacerse una interconsulta para utilizar antiasmáticos inhalantes.

La fenilbutazona y las dicumarinas ven aumentado su nivel plasmático por el MFD.

La ANF bloquea el efecto de algunos betabloqueantes, mientras que el MFD bloquea la acción antihipertensora de la guanetidina.

El aclaramiento renal de la ANF aumentará con agentes acidificantes de la orina, y disminuirá con los alcalinizantes.

## Con otros psicofármacos

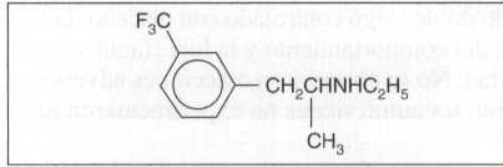
La asociación de estimulantes con IMAOs es peligrosa y está absolutamente contraindicada por el riesgo de hipertensión letal. Los IMAOs enlentecen el metabolismo de los estimulantes y se potencia el mecanismo de acción de unos y otros. Después de utilizar IMAOs deben esperarse dos semanas para usar estimulantes.

Por mecanismos farmacocinéticos el MFD aumenta el nivel plasmático de diversos antidepressivos, tricíclicos y fluoxetina (Greenhill, 1992), lo que incrementa sus efectos y el del propio MFD que también aumenta de nivel. La asociación MFD antidepressivos tricíclicos potencia los efectos de ambos, lo que explica el efecto de agresividad, labilidad emocional y confusión descrito en algunos casos con la asociación MFD-imipramina. El MFD también puede aumentar el nivel de antiepilépticos como la fenitoína y el fenobarbital, por lo que se debe incrementar la vigilancia de los niveles plasmáticos.

La ANF tiene un efecto anticonvulsivante sinérgico con los antiepilépticos antes citados, pero suele enlentecer su absorción intestinal. El efecto estimulante de la anfetamina puede ser disminuido por el litio.

## FENFLURAMINA

La fenfluramina es una amina simpático-mimética con acción anticolinérgica y liberadora de la serotonina que se emplea preferentemente en el



**Figura 8.2.** Estructura química de la fenfluramina.

tratamiento de la obesidad en el adulto. En los niños y adolescentes se ha ensayado en el trastorno hiperkinético, en el autismo infantil y en algunos síndromes que se acompañan de obesidad como el síndrome de Prader-Willi.

Es liposoluble, absorbiéndose bien en el tracto gastrointestinal. Su vida media es de unas 20 horas; los mayores efectos anorexígenos aparecen a las 2-4 horas de su ingesta, disminuyendo paulatinamente (Figura 8.2).

A principios de los años ochenta comienza a tratarse la obesidad del adulto con fenfluramina, bien sola o en combinación con terapia de conducta, obteniéndose pérdidas de peso de 14,5 kg y 15,4 kg, respectivamente, con dosis de 120 mg/día.

Los pacientes no desarrollan tolerancia y se recomienda el mantenimiento de la medicación durante períodos largos de tiempo, como en otras enfermedades crónicas (Stunkard y Wadden, 1993). La dexfenfluramina a dosis de 30-60 mg/día también obtiene una pérdida de peso significativa, sobre todo durante los seis primeros meses de tratamiento. La suspensión de la medicación se sigue de una rápida recuperación de peso, lo mismo que en el caso de la fenfluramina, por lo que se recomienda el tratamiento de larga duración (Guy-Grand *et al.*, 1989; Weintraub *et al.*, 1992).

En los niños la fenfluramina se ha utilizado en el síndrome de Prader-Willi, que se caracteriza por obesidad, retraso mental, talla corta, hipogonadismo, hiperfagia y trastornos de conducta. La prevalencia es de 1/10.000-15.000 nacimientos. La preocupación del paciente por la comida y la necesidad de comer tiene con frecuencia un carácter obsesivo y reiterativo, con voracidad irreprimible, que obliga a los padres a tener bajo candado la comida de la casa. La gravedad del trastorno ha llevado al ensayo de múltiples estrategias terapéuticas, tanto de tipo conductual como farmacológico, sin que se hayan obtenido resultados. Los neurolépticos, antidepresivos, litio, carbamacepina, metilfenidato y opiáceos han sido ineficaces, pasándose al empleo de la fenfluramina al ser un agente serotoninérgico. Su efecto estimulador sobre el núcleo ventromedial del tálamo parece ser el causante de la supresión del apetito.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, la fenfluramina mejora los trastornos del comportamiento y la hiperfagia, con descenso del peso y de la agresividad. No se observaron reacciones adversas. Otros trastornos de conducta como las autolesiones no experimentaron mejoría (Selikowitz *et al.*, 1990).

La fenfluramina no es eficaz en el tratamiento del déficit de atención con hiperactividad, ya que no mejora la inquietud ni los trastornos de conducta (Donnelly *et al.*, 1989). En 28 niños deficientes con trastorno hiperactivo se ha comparado en estudio doble ciego con metilfenidato y placebo; la fenfluramina a dosis de 1,5 mg/kg/día mejora significativamente la irritabilidad y la inquietud, pero no la atención (Aman *et al.*, 1993).

Por lo que se refiere al trastorno autista, el hecho de que la fenfluramina disminuya los niveles de serotonina hizo suponer que podría mejorar la sintomatología de los niños afectados de autismo o retraso mental con niveles altos de esta amina; sin embargo, los resultados no son alentadores (Stern *et al.*, 1990; Varley *et al.*, 1990).

Verglas *et al.*, (1988) realizan una revisión del tema indicando cierta mejoría en aquellos niños con hiperactividad más acusada y estereotipias; no obstante, un estudio doble ciego controlado con placebo de 28 niños autistas no detecta ventajas de la medicación sobre el placebo (Campbell *et al.*, 1988). Según estos autores sólo algunos niños autistas se podrían beneficiar del uso de la fenfluramina. Los síntomas que responden a su administración son la hiperactividad, las estereotipias y el retraimiento. Las dosis utilizadas en el autismo son de 1,250 a 2,068 mg/kg/día.

Las reacciones adversas de la fenfluramina son escasas; las más comunes son sequedad de boca, sedación, náuseas y pérdida de apetito. En comparación con la anfetamina no pierde el efecto anorexígeno y no produce euforia. Respecto al metilfenidato, la fenfluramina tiene menos efectos cardiovasculares y mayor potencia anorexígena (Aman *et al.*, 1993).

La fenfluramina potencia la acción sedante de los depresores del sistema nervioso y la hipotensora de algunos antihipertensores. Es incompatible con los IMAOs y no debe administrarse con antidepressivos serotoninérgicos. Está contraindicada en procesos depresivos.

Puede concluirse que las aplicaciones de la fenfluramina en este campo se encuentran en fase experimental.

## BIBLIOGRAFÍA

Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA *et al.*, Placebo-controlled effect of Ritalin side effects. *Pediatrics*, 1993; 91: 1101-1106.

- Alien RP, Safer D, Covi L. Effects of psychostimulants on aggression. *J Nerv Ment Dis*, 1975; 760: 138-145.
- Aman MG, Kern RA, McGhee DE *et al*. Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: clinical and side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 851-859.
- Amery B, Minichiello MD, Brown GL. Aggression in hyperactive boys: response to d-amphetamine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1984; 23: 291-294.
- Bachman DS. Pemoline-induced Tourette's disorder: A case report. *Am J Psychiatry*, 1981; 138: 1116-1117.
- Barkley RA, Karlsson J, Strzelecki E *et al*. Effects of age and ritalin dosage on mother-child interactions of hyperactive children. *J Consult Clin Psychol*, 1984; 52: 750-758.
- Barkeley RA, The effects of methylphenidate on the interaction of preschool ADHD children with their mothers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 336-341.
- Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS *et al*. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 1990; 86: 184-192.
- Barkley RA, Dupaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Clinical response to three dose levéis of metilphenidate. *Pediatrics*, 1991; 87: 519-531.
- Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CK *et al*. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 4: 546-557.
- Billiard M. The Klein-Levin syndrome. En: Roth T, Dement WC (eds.). *Principies andpractice ofsleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 1989; 377-378.
- Borcherding EJ, Rapoport JL, Keisor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res*, 1991; 36: 141-155.
- Bradley C. The behavior of children receiving Benezdrine. *AmJ Psychiatry*, 1937; 94: 577-585.
- Broughton RJ. Sleep disorders: Disorders of arousal. *Science*, 1968; 159: 1070-1078.
- Brown RT, Wynne ME, Slimmer LW. Attention deficit disorder and the effect of methylphenidate on attention, behavioral and cardiovascular functioning. *J Clin Psychiatry*, 1984; 45: 473-476.
- Brown RT, Sexson SB. A controlled trial of methylphenidate in black adolescents. *Clin Pediatr*, 1988; 27: 74-81.
- Burges SK, Tessel RE. Epinephrine is released from hypothalamus by depolarizing agents and amphetamine. *Brain Res*, 1990; 259-262.
- Byrmaher *et al*. Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 248-251.
- Campbell M, Geller B, Cohén IL. Current status of drug research and treatment eith autistic research. *J Ped Psychol*, 1977; 2: 153-161.
- Campbell M, González NM, Silva RR. The pharmacologic treatment of conduct disorders and rage outbursts. *Psychiatr Clin North Am*, 1992; 75(1): 69-85.



- Campbell M, Adams P, Small AM *et al.* Efficacy and safety of fenfluramine in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 434-439.
- Comings DE, Comings BD. A controlled study of Tourette's syndrome. I Attention deficit disorder, learned disorders and school problems. *American Journal of Human Genetics*, 1987; 41: 701-741.
- Conners CK. Recent drug studies with hyperkinetic children. *J Learn Disabil*, 1971; 4: 476.
- Conners CK. Psychological effects of stimulant drugs in children with minimal brain dysfunction. *Pediatrics*, 1972; 49: 702-708.
- Coons HW, Klorman R, Borgstedt AD. Effects of methylphenidate on adolescents with a childhood history of attention deficit disorder: II. Information processing. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 368-374.
- Crumrine PK, Feldman HM, Teodori J *et al.* The use of methylphenidate in children with seizures and attention deficit disorder. *Ann Neurol*, 1987; 22: 441-442.
- Cutts KK, Jasper HH. Effect of benzedrine sulfate and phenobarbital on behavior problem children with abnormal electroencephalograms. *Archs Neurol & Psychiat*, 1939; 41: 1138-1145.
- Chandler M, Gualtieri CT, Fahs II. Other psychotropic drugs: stimulants, antidepressants, the anxiolytics, and lithium carbide. En: Aman MG, Singh NN (eds.). *Psychopharmacology and the development disabilities*. New York: Springer-Verlag, 1988.
- Chatoor I, Wells KC, Conners CK *et al.* The effects of nocturnally administered stimulant medication on EEG sleep and behavior in hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1983; 22: 337-342.
- Denckla MB, Bemporad JR, MacKay MC. Tics following methylphenidate administration. *JAMA*, 1976; 215: 1349-1352.
- Donnelly M, Rapoport JL. Attention deficit disorders. En: Weiner JM (ed.). *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescent disorders*. New York: John Wiley & Sons, 1985.
- Donnelly M, Rapoport JL, Potter WZ *et al.* Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 205-212.
- Douglas VI, Barr KG, Aman K. Dosage effects and individual responsivity to methylphenidate in attention deficit disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 1988; 29: 453-5475.
- Dulcan MK. Comprehensive treatment of children and adolescents with attention deficit disorders: the state of the art. *Clinical Psychology Review*, 1986; 6: 539-570.
- Dulcan MK. Tratamiento de niños y adolescentes. En: Talbott JA (ed.). *Tratado de psiquiatría*. Barcelona: Ancora, 1989.
- Dupaul GJ, Rapport MD. Does Methylphenidate normalize the classroom performance of children with attention deficit disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 190-198.
- Eichseder W. Ten years of experience with 1000 hyperactive children in a private practice. *Pediatrics*, 1985; 76(2): 176-184.

- Eisenberg L, Lackman R, Molling PA *et al.* A psychopharmacologic experiment in training school for delinquent boys: methods, problems, findings. *J Orthopsychiat*, 1963; 33:431-447.
- Elia J. Drug treatment for hyperactive children. *Therapeutic Guidelines Drugs*, 1993; 46(5): 863-871.
- Elia J, Borcharding DG, Rapoport JL *et al.* Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res*, 1991; 36: 141-155.
- Erenberg G, Cruse DO, Rothner AD. Gilíes de la Tourette's syndrome: effect of stimulant drugs. *Neurology*, 1985; 35: 1346-1348.
- Evans RW *et al.* Methylphenidate and memory: dissociated effects in hyperactive children. *Psychopharmacology*; 90(2): 211-216.
- Evans RW, Gualtieri CT, Hicks RE. A neuropathic substrate for stimulants drug effects in hyperactive children. *Clin Neuropharmacol*, 1986; 9: 264-281.
- Evans RW, Gualtieri CT. Stimulant affects in closed head injury patients. En: Evans and Gualtieri (eds.). *International Neuropsychological Society Annual Meeting*. Washington DC: 1987.
- Feldman H, Crumrine P, Handen BL *et al.* Methylphenidate children with seizures and attention-deficit disorder. *AJDC*, 1989; 143: 1081-1085.
- Fernández Álvarez MA, Rodríguez-Ramos P, Coullaut Sáenz de SJA. La inquietud por perfilar la hipercinesia. *Rev Psiq Infantoj*, 1992; 2: 139-141.
- Fernández Álvarez MA, Monsalve T, Rodríguez-Ramos P. Escalas para los trastornos hipercinéticos. *Rev Psiq Infantoj*, 1993; 4: 261-269.
- Fine S, Johnston C. Drug and placebo side effects in methylphenidate-placebo trial for attention déficit hyperactivity disorder. *Child Psych Hum Develop*, 1993; 24(1): 25-30.
- Fischer M, Newby RF. Assesment of stimulant response in ADHD children using a refined multimethod clinical protocol. *J Clin Child Psychol*, 1991; 20: 232-244.
- Gadow KD, Nolan EE, Sverd J *et al.* Methylphenidate in agressive-hyperactive boys: I. Effects on peer agression in public school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 710-718.
- Gadow KD, Nolan ED, Sverd J. Methylphenidate in hyperactive boys with comorbil tic disorder: II Short-term behavioral effects in school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psych*, 1992; 31: 462-471.
- Gadow KD. Prevalence and efficacy of stimulant drug use with mentally retarded children and youth. *Psychophannacol Bull*, 1985; 21: 291-303.
- Gadow KD, Poling AG. *Pharmacotherapy and mental retardation*. Boston: Collehe-Hill Press, 1988.
- Geller B, Guttmacher LB, Blegg M. Coexistence of childhood onset pervasive development disorder and attention deficit disorder wkh hyperactivity. *Am J Psychiatry*, 1981; 138: 388-389.
- Gittelman R, Abikoff H, Pollak E *et al.* A controlled trial of behavior modification and methylphenidate in hyperactive children. En: Wallen CK, Henker B (eds.). *Hyperactive children*. New York: Academic Press, 1980.

- Gittelman-Klein R, Klein D, Katz S *et al.* Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperkinetic children. *Arch Gen Psychiatry*, 1976; 33: 1217-1231.
- Gittelman-Klein R, Landa B, Mattes JA *et al.* Methylphenidate and growth in hyperactive children: A controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry*, 1987; 45: 1127-1130.
- Gittelman R, Mannuzza S. Hyperactive boys almost grow up: III Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 1131-1134.
- Golden GS. The effect of central nervous system stimulants of Tourette syndrome. *AnnNeurol*, 1977; 2: 69-70.
- Greenhill LL. Stimulant related growth inhibition in children: a review. En: Gittelman M, Sharp ME (eds.). *Strategic interventions for hyperactive children*. New York: 1981.
- Greenhill LL, Puig-Antich J, Novacenko H *et al.* Prolactin, growth hormone and growth response in boys with attention déficit disorder and hyperactivity treated with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1984; 23: 58-67.
- Greenhill LL. Pharmacologic treatment of attention déficit hyperactivity disorder. *Psych Clin North Am*, 1992; 75: 1-27.
- Gross M. Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine or imipramine/desipramine. *Pediatrics*, 1976; 58: 423-431.
- Gualtieri CT. Pharmacotherapy and neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Brain Injury*, 1988; 2: 101-129.
- Gualtieri CT y Hicks RE. The neuropharmacology of methylphenidate and a neural substrate of childhood hyperactivity. *Psych Clin North Am*, 1986; 8(4): 875-892.
- Gualtieri CT, Evans RW. Stimulant treatment for the neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Brain injury*, 1988; 2(4): 273-290.
- Guilleminault C. Narcolepsy syndrome. En: Kryser Mh, Roth T, Demment WC (eds.). *Principies and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989.
- Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G *et al.* International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet*, 1989; 2: 1142.
- Halperin JM, Sharma V, Siever LJ *et al.* Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention déficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 243-248.
- Handen BL, Breaux AM, Janosky J *et al.* Effects and noneffects of methylphenidate in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31(3): 455-461.
- Handford HA, Matisson RE, Kalesa A. Sleep disturbances and disorders. En: Lewis M (ed.) *Child and adolescent psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; págs. 715-725.
- Hastings JE, Barkley RA. A review of the psychophysiological research with hyperkinetic children. *J Abnorm Child Psychol*, 1978; 6: 413-414.
- Hetchman L, Weiss G, Perlman T. Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1984; 23: 261-269.

- Hoshimo Y, Kumashiro H, Kaneko M *et al.* The effects of methylphenidate on early infantile autism and its relation to serum serotonin levels. *Folia Psychiatri Neurol Jpn*, 1977; 31: 605-614.
- Jacobovitz D, Sroufe La, Stewart M, Leffert N. Treatment of attentional and hyperactivity problems in children with sympathomimetic drugs: A comprehensive review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 677-688.
- Jensen H, Garfinkel MC. Neuroendocrine aspects of attention deficit hyperactivity disorder. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1988; 17: 111-127.
- Kales A, Cadieux RJ, Soldatos CR *et al.* Narcolepsy-cataplexy, I: Clinical and electrophysiological characteristics. *Arch Neurol*, 1982; 39: 164-168.
- Kales A, Vela-Bueno A, Kales JD. Sleep disorders: sleep apnea and narcolepsy. *Ann Int Med*, 1987; 706: 433-443.
- Kanner L. *Child psychiatry*, Springfield: Charles C. Thomas, 1935, pág. 133.
- Kelly KL, Rapport MD, Du Paul GJ. Attention deficit disorder and methylphenidate: a multi-step analysis of dose-response effects on children's cardiovascular functioning. *Intern Clin Psychoph*, 1988; 5: 167-181.
- Klein D. Treatment of anxiety, personality, somatoform and factitious disorders. En: Klein D, Gittelman R, Quintín F, Rifkin A (eds.). *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: Adults and children*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980; págs. 539-573.
- Klein RG. Pharmacotherapy of childhood hyperactivity: An update. En: Metzger HY (ed.). *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; págs. 1215-1224.
- Klein R, Landa B, Mattes JA *et al.* Methylphenidate growth in hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 1127-1130.
- Klein R, Mannuzza S. Hyperactive boys almost grown up: III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 1131-1134.
- Klein RB. Clinical efficacy of methylphenidate in children and adolescent. *L'Encephale*, 1993; XIX: 89-93.
- Klinkerfuss GH, Lange PH, Weinberg WA *et al.* Electroencephalographic abnormalities of children with hyperkinetic behavior. *Neurology*, 1965; 75: 883-891.
- Klorman R, Coons HW, Borgstedt AD. Effects of Methylphenidate on adolescents with a childhood history of attention deficit disorder: I. Clinical findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 363-367.
- Klorman R, Brumaghim JT, Salzman LF *et al.* Effects of methylphenidate on attention deficit hyperactivity disorder with and without aggressive/non compliant features. *J Abnorm Psychol*, 1988; 97: 413-422.
- Klorman R, Brumaghim JT, Fitzpatrick PA *et al.* Clinical effects of a controlled trial of methylphenidate on adolescents with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 702-709.
- Klove H. Activation arousal and neuropsychological rehabilitation. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1987; 9: 297-309.
- Knell ER, Comings DE. Tourette's syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for a genetic relationship. *J Clin Psychiatry*, 1993; 54: 331-337.

- Kohlmann T, Rett A. Über den Einfluss sogenannter Psychoenergizer auf die klinische und psychische Situation geringgeschädigter Kinder. *Viena Med Wschr*, 1964; 113: 356.
- Kupferberg HJ, Jeffrey W, Hunninghake DB. Effect of methylphenidate on plasma anticonvulsant levéís. *Clin Pharmacol Ther*, 1972; 13: 201-204.
- Laufer M, Denhoff E, Solomons G. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med*, 1957; 19: 38-49.
- Lennox W. The petit mal epilepsies: their treatment with tridione. *JAMA*, 1945; 729: 1069-1074.
- Litton GJ, Knobel M. Diagnosis and treatment of behavior disorders in children. *Dis NervSyst*, 1959; 20: 334.
- Livingston S, Kajdi L, Bridge EM. The use of benzedrine an dexedrine sulfate in treatment of epilepsy. *J Pediatr*, 1948; 32: 490-494.
- Lowe TL, Cohén DJ, Detlor J *et al*. Stimulant medication precipitate Tourette's syndrome. *JAMA*, 1982; 247: 1729-1731.
- Malone MA, Swanson JM. Effects of methylphenidate on impulsive responding in children with attention. déficit hyperactivity disorder. *J ChildNeurol*, 1993; 8: 157-163.
- Mann EM, Ikeda Y, Mueller CW *et al*. Cross-cultural differences in rating hyperactive-disruptive behaviors in children. *Am J Psychiatry*, 1992; 149: 1539-1542.
- Mardomingo Sanz MJ. Trastornos hiperkinéticos. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos, 1994; págs. 415-450.
- Mathes JA, Gittelman R. Grouth of hyperative children on mantenance régime of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*, 1983; 40: 317-321.
- McBride MC, Wang DD, Torres C. Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizure threshold. *Aun Neurol*, 1986; 20: 428.
- Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical and biochemical basis of attention déficit disorder with hyperactivity in children: A defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med Hypotheses*, 1989; 29: 33-42.
- Mendiguchia Quijada FJ. *Concepto y crítica del déficit de atención según el DSM-III*. Madrid: Lección Magistral. Sociedad Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil, 1988.
- Meyerhoff JL, Snyder SH. Gilíes de la Tourette's disease and minimal brain dysfunction: anphetamine isomers reveal catecholamine correlates in an affected patient. *Psychopharmacologia*, 1973; 29: 211-220.
- Millichap JG, Fowler GW. Treatment of «minimal brain dysfunction» syndromes. *Ped Clin N Amer*, 1967; 14: 767.
- Mirkin BL, Wright F. Drug interactions: effects of methylphenidate on the disposition of diphenylhydantoin in man. *Neurology*, 1971; 21: 1123-1128.
- Mises R. Medication psycho-stimulante chez l'enfant. *Med et Hyg*, 1979; 37: 3664-3666.
- Mitchell E, Matthews KL. Gilíes de la Tourette's disorder associated with pemoline. *Am J Psychiatry*, 1980; 137: 1618-1619.
- Molitch M, Eccles AK. The effect of Benzedrine sulfate on the intelligence scores of children. *Am J Psychiatry*, 1937; 94: 587-590.

- Murphy DA, Pelham WE, Lang AR. Aggression in boys with attention deficit-hyperactivity disorder: methylphenidate effects on naturalistically observed aggression, response to provocation, and social information processing. *J Abnorm Child Psychol*, 1992; 20(5): 451-466.
- Orlovsky MJ. The Klein-Levin syndrome: a review. *Psicosomatics*, 1982; 23(6): 609-617.
- Ounsted C. Hyperkinetic syndrome in epileptic children. *Lancet*, 1955; 2: 803-811.
- P.D.R. (Physicians' Desk Reference). Oradell NJ (ed. 45). *Medical Economics Data*, 1991; 865-866.
- Pascual Pascual SI. Aspectos biológicos y tratamiento de los déficit de atención en la infancia. *Farmacología del SNC*, 1989; 3: 22-29.
- Pataki CS, Carlson GA, Kelly KL *et al.* Side effects of methylphenidate and desipramine alone and in combination in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 1065-1072.
- Peloquin LJ, Klorman R. Effects of methylphenidate on normal children's mood event-related potentials and performance in memory scanning and vigilance. *J Abnorm Psychol*, 1986; 95: 88-98.
- Pelham WE. The effects of stimulants on academic achievement in hyperactive and learning-disabled children. *Thalamus*, 1983; 3: 1-47.
- Pelham WE, Bender M. Peer relations in hyperactive children: Description and treatment. En: Gadow K, Slater I (ed.). *Advances in learning and behavioral disabilities* (vol. 1). Greenwich: JAI Press, 1982.
- Pizzi WJ, Rodé EC, Barhnart JE. Differential effects on methylphenidate on the growth of neonatal and adolescent rats. *Neurotoxicol Teratol*, 1987; 9: 107-111.
- Pollack MA, Cohén NL, Friedhoff AJ. Gilies de la Tourette's syndrome, familiar occurrence and precipitation by methylphenidate. *Arch Neurol*, 1977; 34:630-632.
- Porrino L, Rapoport JL, Ismond D *et al.* Twenty-four hour motor activity in hyperactive children and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 1983; 40: 681-687.
- Price RA, Leckman JF, Pauls DL *et al.* Gilies de la Tourette's syndrome: tics and central nervous system stimulants in twins and no-twins. *Neurology*, 1986; 36: 232-237.
- Rapoport JL *et al.* Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal adult males. *Arch Gen Psychiat*, 1981; 37: 933-943.
- Rapport MD, Dupaul GJ, Stoner G, Jones JT. Comparing classroom and clinic measures of Attention Déficit Disorder: Differential, idiosyncratic and dose-response effects of methylphenidate. *J Consulting Clinical Psychology*, 1986; 54: 334-341.
- Rochet T, Revol O, Maillet J, Villard R. Les psychotropes en psychiatrie de l'enfant et le l'adolescent. *Ann Pédiatr* (Paris), 1993; 40(9): 555-563.
- Rodríguez-Ramos P. Tratamiento de los trastornos psíquicos en niños y adolescentes epilépticos. En: Ciba-Geigy (ed.). *Epilepsia y psiquiatría*. Barcelona: Expaxs, 1989; págs. 93-123.
- Rodríguez-Ramos P, Asenjo E, Arena JM *et al.* En busca de una brújula para los trastornos hipercinéticos. *Rev Psiquiatría Infantojuvenil*, 1993; i: 196-197.

- Rodríguez-Ramos P, Fernández Álvarez MA. De la ambigua relación entre el tratamiento con estimulantes y los tics. *Rev Psiquiatría Infantojuvenil*, 1995; 2: 103-109.
- Safer D, Alien R, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *New Engl J Med*, 1972; 287: 217-220.
- Safer DJ, Alien RP. Stimulant drug treatment of hyperactive adolescents. *Dis Nerv System*, 1915; 36: 454-451.
- Sallee FR, Stiller RL, Perel JM. Pharmacodynamics of Pemoline in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 244-251.
- Satterfield JH, Cantwell DP, Schella A *et al*. Growth of hyperactive children with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*, 1979; 36: 212-217.
- Schleifer N, Weiss G, Cohén N *et al*. Hyperactivity in preschoolers and the effect of methylphenidate. *Am J Orthopsychiatry*, 1975; 45: 38-50.
- Selikowitz M, Sunman J, Pendergast A *et al*. Fenfluramine in Praderwilli syndrome: A double-blind, placebo controlled trial. *Arch Dis Child*, 1990; 65: 112-114.
- Shenken A. The mechanism of action of drugs used to treat attention-deficit hyperactivity disorder: Focus on catecholamine receptor pharmacology. *Advances in Pediatrics*, 1992; 39: 337-382.
- Simeon JG, Wiggins DM. Pharmacotherapy of attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Can J Psychiatry*, 1993; 38: 443-448.
- Sleator EK. Deleterious effects of drugs used for hyperactivity on patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Pediatr (Phyla)*, 1980; 19: 453-454.
- Solanto MV. Behavioral effects of low-dose methylphenidate in childhood attention deficit disorder: Implications for a mechanism of stimulant drug action. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1986; 25: 96-101.
- Sostek AJ, Buschbaum MS, Rapoport JL. Effects of amphetamine on vigilance performance in normal and hyperactive children. *J Abnormal Child Psychology*, 1980; 8:491-500.
- Sroufe R, Stewart MA. Treating problem children with stimulant drugs. *N Engl J Med*, 1973; 289: 407-413.
- Stern LM, Walker MK, Sawywe MG, Oades RD. A controlled crossover trial of fenfluramine in autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 1990; 57: 569-572.
- Stevenson RD, Wolraich ML. Stimulant medication therapy in the treatment of children with ADHD. *Pediatr Lin North Am*, 1989; 36: 1183-1197.
- Stewart MA, Cummings C, Singer S, Deblois CS. The overlap between hyperactive and unsocialized aggressive children. *J Child Psychology Psychiatry*, 1981; 21: 283-292.
- Strayhorn *et al*. Randomized trial of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 244-247.
- Stunkard AJ, Wadden TA (eds.). *Obesity: Theory and therapy*. New York: Raven Press, 1993.
- Sverd J, Gadow KD, Paolicelli LM. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in boys with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989; 28: 574-579.

- Swanson JM, Cantwell D, Lerner M *et al.* Effects of stimulant medication on learning in children with ADHD. *J Learning Disabil*, 1991; 24: 219-230.
- Taylor E. Drug response and diagnostic validation. En: Rutter M (ed.). *Developmental neuropsychiatry*. New York: Guilford Press, 1983; págs. 348-368.
- Taylor E. Attention deficit and conduct disorder syndromes. En: Rutter M, Turna AH, Land IS (eds.). *Assesment and diagnosis in child psychopathology*. New York: Guilford Press, 1988.
- Taylor E, Wieselberg M, Thorley G *et al.* Changes in family functioning and relationships in children who respond to methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 728-732.
- Varley CK. Effects of methylphenidate in adolescents with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1983; 22: 351-354.
- Varley CK, Trupin EW. Double-blind assesment of stimulant medication for attention deficit disorder: A model for clinical application. *Am J Orthopsychiatry*, 1983; 55:542-547.
- Varley CK, Holm VA. A two-year follow-up of autistic children treated with fenfluramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 137.
- Verlag G Du, Banks SR, Guyer KE: Clinical effects of fenfluramine on children with autism: A review of the research. *J Autism Dev Diso*, 1988; 18: 297-308.
- Vicent J, Varley CK, Leger P. Effects of methylphenidate on early adolescent growth. *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 501-502.
- Whalen *et al.* A social etiology of hyperactive boys: medication effects in structured classroom environments. *J Appl Behav Anal*, 1979; 12: 65-81.
- Wallen C, Henker B, Buhrmester D *et al.* Does stimulant medication improve the per status of hyperactive children? *J Consult Clin Psychol*, 1989; 57: 545-549.
- Weiner JM. Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines. En: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (ed.). *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan, 1980.
- Weingartner H, Rapoport JL, Buschbaum, MS *et al.* Cognitive processes in normal and hyperactive children and their responses to amphetamine treatment. *J Abnormal Psychology*, 1980; 89: 25-37.
- Weintraub M, Sundaesan PR, Madan M *et al.* The enhancement of behavior modification, caloric restriction, and exercise by fenfluramine plus phentermine versus placebo. *Clin Pharmacol Ther*, 1992; 57: 586.
- Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. En: Lewis M (ed.). *Child and adolescent psychiatry*. Baltimore: William & Wilkins, 1991; págs. 544-561.
- Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychi Clin NorthAm*, 1992; 75: 191-222.
- Zametkin AJ, Rapoport J. Neurobiology of attention deficit disorder: Where have we come in 50 year? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1986; 26: 676-686.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M *et al.* Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1361-1366.
- Zimmerman y Buegemeninster. Action of Methylphenidate and reserpine in behaviour disorders in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 1958; 775: 323-328.







# 9

# ANTIEPILÉPTICOS Y ANTICONVULSIVANTES

Prudencio Rodríguez-Ramos

## INTRODUCCIÓN

Una observación incidental de Hauptmann (1912), en referencia a la capacidad antiepiléptica del fenobarbital, abrió el camino de la terapia anticonvulsiva racional vislumbrado en el siglo XIX con los bromuros.

En la década de los años treinta se introdujeron la primidona (Putnam y Merrit, 1937) y la fenitoína (Merrit y Putnam, 1938). Durante los cuarenta y cincuenta se fueron elaborando tests de laboratorio para inducir convulsiones mediante agentes químicos y eléctricos; con ellos se estudiaron las propiedades anticóncias de diversas sustancias y fueron surgiendo nuevos fármacos para el tratamiento de la epilepsia. Las benzodiazepinas, la carbamazepina y el ácido valproico son las sustancias claves de esa época.

La síntesis de fármacos diseñados específicamente para que actúen según los teóricos mecanismos anticonvulsivantes, y que luego son evaluados, constituye la fuente actual de nuevos medicamentos anticonvulsivos; así han sido creados el gamma-vinil-gaba, la lamotrigina, el gabapentin y el progabide.

La costumbre de utilizar medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de trastornos psíquicos se apoya en varios argumentos. Primero, la idea teórica de que muchos trastornos psíquicos eran debidos a disfunciones neurofisiológicas, unas veces sin manifestaciones epilépticas asociadas y otras relacionadas con la presencia de crisis; así, se denominaba como «equivalentes epilépticos» a síntomas diversos que dudosamente son causados siempre por alteraciones electroclínicas de carácter epiléptico. En segundo lugar, la evidencia empírica de mejorías psíquicas en pacientes epilépticos tratados con anticonvulsivantes, aunque en ocasiones ocurra lo contrario. Una tercera argumentación se apoyaba en la brusca y episódica presentación de algunas alteraciones psíquicas, como las explosiones de descontrol agresivo o los episodios bipolares de ciclo rápido, que se atribuyen a anomalías electroclínicas fundamentalmente del lóbulo temporal.

Los estudios experimentales han puesto en evidencia la falta de fundamento en la utilización indiscriminada de los fármacos antiepilépticos como tratamiento de los trastornos psíquicos en la infancia y la adolescencia. Su comprobada eficacia en determinados trastornos requiere todavía estudios controlados.

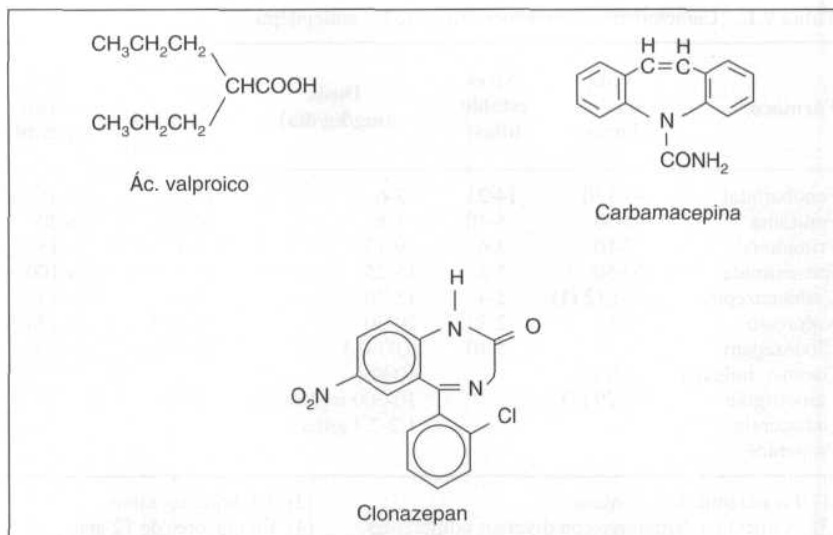
## **CLASIFICACIÓN**

Los fármacos antiepilépticos son compuestos heterogéneos, con distintas propiedades químicas y variados mecanismos de acción, cuyo común denominador es la propiedad anticósmica, ya sea por inhibir las descargas neuronales excesivas o su propagación. Incluso difieren entre sí por el tipo de descargas que inhiben y por las zonas cerebrales en las que son capaces de controlar tales descargas.

La composición química y fórmula estructural de los habitualmente utilizados queda recogida en la Figura 9.1.

## **FARMACOCINÉTICA**

Cada antiepiléptico tiene unas propiedades diferentes, tanto en su absorción, como en su distribución y metabolismo. La Tabla 9.1. recoge los datos farmacocinéticos de estos fármacos, las dosis, los niveles plasmáticos óptimos y los tóxicos.



**Figura 9.1.** Estructura química de los antiepilépticos de uso en trastornos psíquicos.

### Fenobarbital (PB)

Es el barbitúrico con más capacidad anticomicial en comparación con la sedante (Flórez, 1983). Por su liposolubilidad se absorbe por el estómago en forma no iónica, y por el intestino delgado en forma iónica. En niños se ha observado una concentración máxima a las 9-12 horas de su administración oral, y a las 4 horas de inyección intramuscular. Su volumen de distribución es muy variable (47-105 por 100), ligándose a proteínas plasmáticas. Su principal metabolito es el p-hidroxifenobarbital, y se excreta como PB, como metabolito, o conjugado (Porter y Penry, 1980).

### Fenitoína

La difenilhidantoína (DFH) es un ácido orgánico débil de pH 8,2 que se disuelve poco en agua, lo que disminuye su absorción por vía oral. Se metaboliza por varias vías en compuestos sin actividad anticonvulsiva.

**Tabla 9.1.** Características farmacocinéticas de los antiepilépticos

Fármaco	Vida media (horas)	Nivel estable (días)	Dosis (mg/kg/día)	Nivel plasmático óptimo (mcg/ml)	Nivel tóxico (mcg/ml)
Fenobarbital	40-120	14-21	3-6	15-40	> 45
Fenitoína	12-50	5-10	5-8	10-20	> 20
Primidona	7-10	3-6	9-15	5-12	> 15
Etosuximida	30-50	5-8	15-25	40-80	> 100
Carbamazepina	35 ; 12 (1)	2-4	15-20	4-12	> 14
Valproato	8-15	2-3	20-30	10-120	> 130
Clonazepam	25-35	5-10	0,07-0,3	0,03-0,06	> 0,1
Gammavínigaba	5-9 (2)		40-80		
Lamotrigine	24-29 (3)		10-300 mg/día (4)	1-3	
Gabapentín			1,2-2,4 g/día		
Progabide					

(1) En tratamientos crónicos.

(2) 5-6 horas en niños.

(3) Aumenta o disminuye con diversas politerapias.

(4) En mayores de 12 años.

### Primidona (PRM)

Derivado del PB por sustitución. En el organismo se metaboliza rápidamente a feniletilmalonamida que también tiene propiedades anticonvulsivas, y más lentamente a PB. Su metabolismo varía si interactúan otros fármacos como la DFH, que favorece la transformación en PB. Cuando se analiza su concentración plasmática también debe analizarse la de PB.

### Etosuximida (ETX)

Se absorbe de forma completa pero con cierta lentitud. Su metabolismo hepático es por hidroxilación, dando cinco derivados que se excretan por orina junto a un 20 por 10,0 de la ETX absorbida que no es metabolizada.

### Carbamazepina (CBZ)

Derivado del iminostilbeno, tiene similitud estructural a los antidepresivos tricíclicos. Es insoluble en agua y se absorbe con relativa lentitud; a las

4-6 horas alcanza su pico plasmático. Ligada a la albúmina en un 70-93 por 100 se concentra en el cerebro en la misma proporción que en plasma. Su metabolismo se acelera tras la administración regular, lo que exige ajustar dosis al mes de tratamiento. Su principal metabolito 10-11-epoxicarbamazepina tiene también propiedades anticonvulsivas, siendo su concentración plasmática menos de la mitad que la de la CBZ.

### **Valproato sódico (VPA)**

Es un ácido carboxílico que se ioniza completamente en el organismo. Se absorbe rápidamente por vía oral y a las 0,5-2 horas alcanza su pico plasmático en los niños (Johannessen, 1977). Ligado a proteínas en un 80-94 por 100, se metaboliza por hidroxilación sin que sus metabolitos parezcan tener propiedades anticonvulsivantes.

### **Benzodiazepinas**

Como grupo se estudian en el capítulo correspondiente de este libro. Aquí se trata exclusivamente del clonazepam (CNZ). Se absorbe bien por vía oral, alcanzando en 2 horas su pico plasmático. Se une a proteínas plasmáticas en un 50 por 100, y tiene diversos metabolitos activos cuya concentración es menor que la del CNZ.

### **Gammavinilgaba (GVG) o Vigabatrín**

De sus enantiómeros la única forma activa es la +. Se absorbe bien por vía oral y a las 2 horas alcanza su pico plasmático. No se une a proteínas plasmáticas, eliminándose sin modificaciones por orina; su vida media de eliminación es de unas 7-9 horas. Sus concentraciones plasmáticas tienen gran variación interindividual.

### **Lamotrigina (LTG)**

Se absorbe bien y completamente, alcanzando el pico plasmático en 1 - 3 horas. Se une a proteínas en un 55 por 100. Se metaboliza en el hígado a sustancias inactivas que son excretadas por los riñones, principalmente glucurónido.

## **Gabapentin (GBP)**

Se absorbe bien por vía oral. No se une a proteínas plasmáticas ni se metaboliza en el organismo, excretándose por orina en su totalidad. Su vida media permite la administración cada 12 horas.

## **Prograbide (PGB)**

Por vía oral se absorbe bien; se metaboliza en su totalidad.

## **FARMACODINÁMICA**

Todavía no se conoce en profundidad el mecanismo de acción de ningún antiepiléptico, ni las razones por las que cada uno resulta más eficaz frente a distintos tipos de crisis. Se admite que cada fármaco puede tener más de un mecanismo de acción, y que sus propiedades farmacodinámicas pueden variar dependiendo tanto de las dosis como de que el tratamiento sea agudo o crónico. En cuanto al mecanismo de sus propiedades psicoactivas todavía resulta mayor el grado de incertidumbre.

Estos fármacos pueden inhibir las descargas del foco o, lo que es más habitual, impedir su propagación. Lo hacen de forma directa por estabilización de la membrana o indirecta, potenciando mecanismos inhibidores o inhibiendo mecanismos potenciadores. Los mecanismos que actualmente se consideran más probables son: 1) Inhibición del canal de sodio. 2) Inhibición del canal T del calcio. 3) Facilitación de la acción gabaérgica. 4) Inhibición de la acción glutaminérgica (Armijo, 1992). Sobre esta base se ha propuesto una clasificación en tres grupos (McDonald y Meldrum, 1989):

Tipo I. Reductores de descargas repetitivas de alta frecuencia, que no facilitan la corriente T del calcio ni la acción gabaérgica: DPH y CBZ.

Tipo II. Reducen descargas repetitivas de alta frecuencia y facilitan la acción gabaérgica, pero no modifican la corriente T del calcio: PB, VPA y CNZ.

Tipo III. Sólo inhiben la corriente T del calcio: ETX.

Entre los nuevos antiepilépticos, el GVG actúa como agonista directo del sistema GABA junto a sus metabolitos, mientras que el GBP es homólogo del GABA, pero no actúa sobre sus receptores, sino que tiene lugares específicos de acción en hipocampo y neocórtex. La LTG es antagonista indirecto glutaminérgico por inhibición de liberación del ácido glutámico e

inhibe la corriente del calcio. El PGB es agonista directo del GABA, como algunos de sus metabolitos.

Tanto la *CBZ* como su metabolito activo tienen diferentes efectos según concentraciones plasmáticas. En niveles de 4,2 mcg/ml inhiben las descargas de alta frecuencia actuando sobre el canal de sodio, pero a mayores concentraciones reduce la entrada presináptica de calcio y disminuye la liberación de neurotransmisores (McDonald, 1989). No se conoce la relación entre sus distintos mecanismos de acción y sus efectos psicótropos.

El *VPA* también tiene diversos mecanismos, por lo que resulta difícil conocer a cuál se deben sus acciones psicótropas, o si las produce alguno de sus metabolitos. Bloquea las descargas repetitivas de alta frecuencia, activa la síntesis del GABA e inhibe su metabolización, y facilita la acumulación de GABA en la sustancia negra con resultados inhibidores sobre circuitos neuronales relacionados con ella (Fariello y Smith, 1989).

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas se trata en el capítulo correspondiente, no conociéndose datos farmacodinámicos diferenciales que expliquen los efectos psicótropos atribuidos en exclusiva al CNZ. Algunos estudios proponen que tiene efectos sobre el sistema serotoninérgico.

## INDICACIONES

Las indicaciones para las epilepsias de la infancia y la adolescencia se resumen en la Tabla 9.2. Revisiones pormenorizadas sobre el tratamiento de las epilepsias en menores pueden encontrarse en O'Donohoe (1982), Flórez (1983), Díez Cuervo (1979) o Herranz y Armijo (1992), así como en Rodríguez Ramos *et al.* (1990) para una perspectiva psiquiátrica de las epilepsias y sus complicaciones.

### **Antiepilépticos y trastornos psíquicos episódicos en niños y adolescentes que padecen epilepsia o actividad EEG epileptiforme**

Existe una situación puente entre la epilepsia y la psiquiatría: es la presentación de trastornos psíquicos en niños con epilepsia. Estos casos requieren un estudio pormenorizado teniendo en cuenta aspectos sociales, pedagógicos, familiares, psíquicos y biológicos.

La frecuencia de trastornos psíquicos entre los menores que padecen epilepsia es más alta que entre la población general, pareciendo que aque-



**Tabla 9.2.** Indicaciones de fármacos para diversas formas de epilepsia en la infancia y la adolescencia

Tipo de crisis	Monoterapia	Politerapia
Ausencias simples	Valproato, etosuximida	Etosuximida + fenobarbital, etosuximida + valproato, + lamotrigina.
Ausencias complejas	Valproato ?, clonazepam ?	Valproato + etosuximida, valproato + clonazepam, etosuximida + clonazepam.
Mioclónicas	Valproato ?, etosuximida ?, clonazepam ?	Valproato + pirimidona, clonazepam + primidona, clonazepam + valproato, + lamotrigina.
Crisis tonicoclónicas	Valproato, fenobarbital o primidona (despertar), fenitoína (sueño), lamotrigina ?*	Valproato + fenitoína, fenobarbital + fenitoína, fenitoína + primidona, clonazepam + valproato*, + lamotrigina*
Parciales	Monoterapia	Politerapia
Con sintomatología elemental	Carbamazepina, valproato, fenitoína	Carbamazepina + primidona, carbamazepina + fenitoína, carbamazepina + valproato, + lamotrigina, + gammavilgaba, + gabapentin.
Con sintomatología compleja	Carbamazepina	Carbamazepina + fenitoína, carbamazepina + clonazepam, + lamotrigina, + gammavilgaba, + gabapentin.
Automatismo psicomotores	Carbamazepina	Carbamazepina + fenitoína, carbamazepina + fenobarbital, + gammavilgaba, + lamotrigina, + gabapentin.
Secundariamente generalizadas	Fenobarbital, valproato, primidona	Primidona + fenitoína, primidona + carbamazepina, + gammavilgaba, + lamotrigina, + gabapentin.

\* Fotosensibles.

líos con epilepsia focal corren mayor riesgo de padecer complicaciones psiquiátricas que los que sufren epilepsias generalizadas. Pero son muy diversas las causas de trastornos psíquicos en los epilépticos, por lo que es necesaria una cuidadosa evaluación de cada caso analizando los distintos factores de riesgo (psicosociales, biológicos y farmacológicos) que pueden influir en la aparición y el mantenimiento de la patología psiquiátrica (Rodríguez-Ramos, 1989).

En los casos en que aparezcan problemas de conducta claramente atribuibles a efectos adversos de los fármacos antiepilépticos más que a problemas reactivos, como pueden ser cuadros hiperactivos, reacciones impulsivas o trastornos cognitivos al utilizar PB o DFH, se considerará el cambio a VPA o CBZ (ver Figura 9.2). El tratamiento de los trastornos psíquicos en la epilepsia deben basarse en una prescripción racional de estos fármacos, pero en ningún caso está justificado que se reduzca a la farmacoterapia, ya que sus causas son multifactoriales.

En un estudio abierto, Schain *et al.* (1977) trataron 45 niños y adolescentes con epilepsia y trastornos psíquicos como impulsividad, hiperactividad, hipoatención y bajo rendimiento escolar. Un explorador ciego al tipo de tratamiento estudió el rendimiento antes y a los seis meses del tratamiento con CBZ; las diferencias fueron altamente significativas, así como las escalas de atención de padres y profesores.

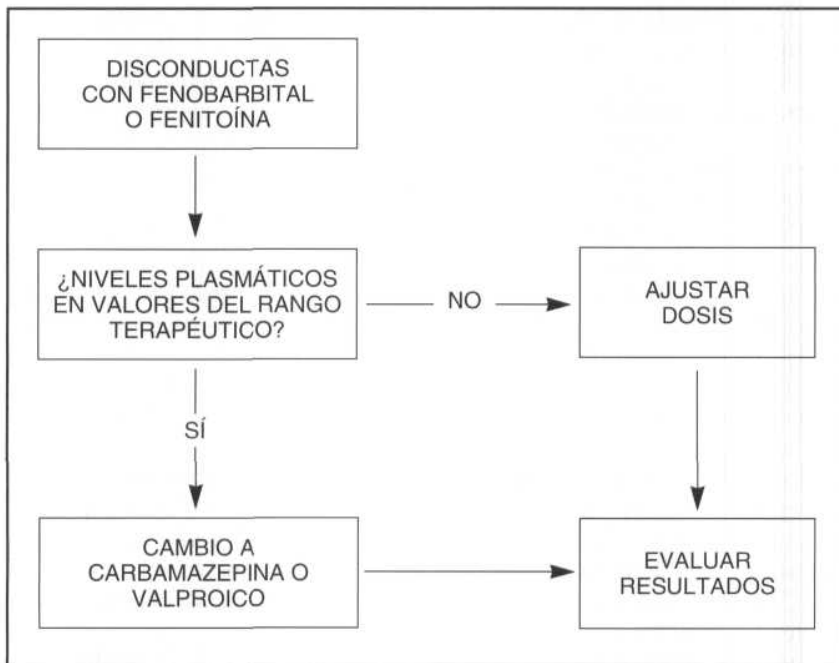
Algunos niños presentan disminuciones episódicas de su rendimiento cognitivo coincidentes con descargas en el EEG, sin que se asocien a otros síntomas que permitan interpretarse como crisis epilépticas (Kasterleijn-Nolst *et al.*, 1990). Éstos y otros autores han observado empeoramientos en tareas visoespaciales o verbales debidas a descargas en el hemisferio derecho o izquierdo respectivamente (Aarts *et al.*, 1984). Este tipo de «descargas subclínicas» asociadas a mermas en el rendimiento cognitivo constituyen un argumento de peso a favor del uso de antiepilépticos en casos muy concretos.

Algunas consideraciones pueden ayudar a la correcta utilización de estos fármacos en estas circunstancias.

### **Valor del EEG**

Los hallazgos electroencefalográficos dan lugar a conflictos en su aplicación. Un EEG normal no excluye la presencia de epilepsia ni la posibilidad de que los trastornos puedan tener un origen disfuncional; pero un EEG patológico tampoco asegura la causa neurofisiológica de un trastorno psíquico.

Para conseguir fundamentar el origen electroclínico de unos trastornos psíquicos es imprescindible comprobar una relación coincidente en el



**Figura 9.2.** Utilización de carbamazepina o valproato en los trastornos psíquicos secundarios al uso de otros fármacos antiepilépticos.

tiempo entre la sintomatología activa del trastorno y la anomalía EEG. Mientras que los estudios EEG de laboratorio son muy limitados en tiempo y condiciones ambientales, las técnicas de EEG ambulatorio tipo Holter permiten una exploración más flexible tanto de crisis epilépticas atípicas como de conductas presuntamente debidas a paroxismos electroclínicos (Díez Cuervo *et al.*, 1988), lo que se traducirá en una correcta prescripción farmacológica.

### **Selección de los casos**

La conducta o las funciones cognitivas alteradas de forma episódica deberían ser exploradas con técnicas (EEG ambulatorio, vídeo, tests...) que, debidamente sincronizadas, permitieran asociar la descarga y la alteración cognitiva o del comportamiento por una parte frente a la normalidad EEG y el comportamiento normal en otros momentos. Algunos grupos de traba-

jo utilizan estas técnicas para valorar los menores que podrían beneficiarse del uso de fármacos antiepilépticos (Rugland, 1990).

### **Selección del fármaco**

Aunque ninguno de los fármacos antiepilépticos carece de efectos adversos sobre el funcionamiento mental, sí hay una progresiva evidencia de que: *a)* la monoterapia y el control de los niveles plasmáticos disminuyen los efectos no deseados de los antiepilépticos (Díez Cuervo *et al.*, 1983; Cull y Trimble, 1989), y *b)* algunos de estos fármacos, como el VPA y la CBZ no suelen producir sedación ni otros efectos nocivos sobre el funcionamiento cognitivo o el rendimiento escolar (Callaghan *et al.*, 1985; Williams *et al.*, 1989; Stores *et al.*, 1992). El VPA combate mejor alteraciones EEG de tipo generalizado y focal; la CBZ actúa preferentemente sobre las focales.

### **Valoración del tratamiento**

Medir e interpretar cambios en la conducta o las funciones cognitivas resulta complejo; pero es necesario valorar los efectos del fármaco, y a veces de varios de ellos, de forma sistemática; las mismas técnicas de diagnóstico han de compararse antes y durante el tratamiento, además de la información del propio paciente, su familia y sus profesores.

Las mejorías intensas e inmediatas son muy sugerentes de que la prescripción es adecuada, pero *a)* existen otros factores no farmacológicos que pueden ser responsables de la mejoría, y *b)* la falta de respuesta inicial no descarta inmediatamente la eficacia del tratamiento (Deonna, 1993). Pueden existir mejorías paulatinas o ser necesarios sucesivos ajustes de la medicación hasta obtener la dosis terapéutica para las alteraciones psíquicas, que puede ser superior a la antiepiléptica.

## **Antiepilépticos en trastornos mentales**

El uso racional de los antiepilépticos en trastornos psiquiátricos de la infancia y la adolescencia está poco fundamentado, y todavía espera una metódica investigación (Rochet *et al.*, 1993).

Pocas dudas quedan ya de que el uso de la fenitoína (DPH) en los trastornos de conducta con agresividad no está justificado, ya que no muestra diferencias con el placebo (Lefkowitz, 1969; Looker y Connors, 1970; Connors *et al.*, 1971). Aunque algunos niños no epilépticos hayan mejorado espectacularmente con su uso se trata de casos aislados que ni siquiera pueden relacionarse con anomalías EEG asociadas.

El PB, la ETX y la PRM, incluso a niveles plasmáticos óptimos, pueden facilitar la aparición de alteraciones de conducta e hiperactividad, disminuir el rendimiento cognitivo (McLeod *et al.*, 1978) y provocar reacciones maniformes en el caso de la ETX. Por ello tampoco está justificado su uso fuera de la epilepsia.

La elección de un antiepiléptico suele deberse a la existencia de alguno de los siguientes factores: 1) Presencia de anomalías EEG. 2) Sospechas de trastorno bipolar atípico. Diagnóstico principal de 3) Trastorno profundo del desarrollo, o 4) Retraso mental, con alteraciones secundarias del humor o el comportamiento. 5) Discontrol episódico o trastorno explosivo intermitente. 6) Fracaso de otras terapéuticas.

Los trastornos no comiciales en los que podrá estar justificado el uso de carbamazepina, valproato o clonazepam son:

1. Trastornos de conducta que cursan con brotes de agresividad explosiva (CBZ, GBP).
2. Manía y prevención de trastornos bipolares (CBZ, VPA, CNZ).
3. Crisis de pánico y otras formas de ansiedad (CNZ).

Referencias aisladas de tratamientos con éxito existen en casos de:

1. Terrores nocturnos (CBZ, CNZ).
2. Enuresis (CBZ).
3. Trastorno obsesivo compulsivo (CNZ).
4. Tics (CNZ).

### ***Trastornos de conducta con agresividad explosiva***

La diversidad etiopatogénica de los trastornos de conducta y sus variadas formas sintomáticas han de considerarse detenidamente antes de cualquier decisión terapéutica, que siempre debe ser multimodal. Los actos agresivos de aspecto más episódico, impulsivo e impremeditado, carentes de contingencia y realizados en solitario pueden considerarse como los de mayor componente biológico en su etiología; también serían los que cuentan con mayor justificación para una tentativa farmacológica.

En la epilepsia del lóbulo temporal con agresividad explosiva se ha mostrado eficaz la carbamazepina, así como en episodios de descontrol (Tunks y Dermer, 1977; Post, 1987). Una amplia y pormenorizada revisión del efecto de la CBZ en menores con problemas de conducta sin epilepsia (Renschmidt, 1976) sugiere que los síntomas sensibles a este fármaco son la labilidad emocional, la impulsividad y la agresividad.

La CBZ tiene algunas ventajas sobre otros fármacos usados en estos casos. Frente a los neurolépticos por su falta de efectos antidopaminérgicos,

sedantes y parkinsonianos, así como por no provocar discinesias tardías; frente al litio tiene menos dificultades de mantenimiento.

Los estudios controlados son muy escasos; la mayoría son de caso único, carecen de criterios diagnósticos o se basan en deficientes metodologías (Campbell *et al.*, 1992). En la Tabla 9.3 se resumen algunos de los más significativos.

Los 10 casos de Kafantaris *et al.* eran de edades entre 5 y 10 años y fueron valorados, mediante diversas escalas y en diversos ambientes, durante una semana antes y a las tres semanas del tratamiento con CBZ. Los cambios clínicos favorables fueron estadísticamente significativos en agresividad e impulsividad explosiva. Los niveles plasmáticos medios oscilaban entre 4,8 y 10,4 mcg/ml. Sus resultados coinciden con otros autores que sugieren que en pocos días o en las dos primeras semanas deberían aparecer los cambios favorables; aunque pueden demorarse o no aparecer si, como algunos proponen (Tunks y Dermer, 1977), es necesario alcanzar niveles plasmáticos de CBZ superiores a los 6 mcg/ml.

El GBP ha sido utilizado con buen resultado en un adolescente con trastorno explosivo intermitente que no respondía a diversos fármacos como litio, CBZ, AVP, clonidina o imipramina. A dosis de 900 mg/día desaparecieron los episodios explosivos (Ryback, 1995).

### **Manía y prevención en trastornos bipolares**

Estos cuadros, poco frecuentes y de difícil diagnóstico en la infancia y la adolescencia, requieren un profundo diagnóstico diferencial con otras entidades médicas y psiquiátricas antes de iniciar su tratamiento. Con frecuencia los cuadros maniacos de la adolescencia son formas mixtas, de ciclo rápido, con prominencia de la irritabilidad y síntomas psicóticos

**Tabla 9.3.** Estudios abiertos de carbamazepina en conductas agresivas de niños y adolescentes

Autor y año	Casos	Resultados	Dosis mg/día
Kuhn-Gebhart (1976)	50	+ 60-70 % (1)	
Puente (1976)	56	Mejoría 60 %	300-600
Ohtahara (1978)	84	+33,345,2 % (2)	100-400
Kafantaris (1992)	10	+ 40-80 % (3)	600-800

(1) 60 % Respuesta muy buena y buena. 10 % Mejoría discernible.

(2) 33,3 % Buena respuesta. 45,2 % Buena y excelente.

(3) 40 % Mejoría marcada. 40 % Mejoría moderada.

(Mardomingo, 1994). En los estudios retrospectivos parece que el trastorno bipolar, en un tercio de los casos, tiene sus primeros episodios en la adolescencia (Loranger y Levine, 1978); pero el diagnóstico puede tardar años en establecerse, precisamente en estos casos precoces que parecen cursar con mayor morbilidad.

El uso de algunos antiepilépticos (CBZ, VPA y CNZ) para el tratamiento agudo y la prevención del trastorno bipolar ha venido incrementándose en los últimos años, inicialmente como sustitutos del litio en personas que no lo toleraban o que no respondían a él. También porque el fenómeno del autoencendido (kindling) sirve teóricamente como explicativo de la patofisiología del trastorno bipolar (Barcia *et al.*, 1978; Post, 1987).

Por el momento son muy pocos los estudios controlados necesarios para apoyar, o no, su eficacia preventiva sobre los episodios maníacos y también depresivos, lo que justificaría plenamente su uso como terapia profiláctica de mantenimiento. La revisión sobre niños y adolescentes de Kafantaris *et al.* (1995) insiste en la falta de estudios controlados con CBZ y VPA, pero recomienda su uso cuando existen resistencias al litio, en formas maníacas atípicas y en cicladores rápidos.

La CBZ se ha comparado repetidamente con litio en estudios doble ciego, y los resultados lo presentan igual de efectivo y con menos efectos secundarios en la prevención del trastorno afectivo bipolar (Placidi *et al.*, 1986; Coxhead *et al.*, 1992).

El estudio de Hsy (1986) ofrece buenos resultados en episodios maníacos adolescentes con falta de respuesta o intolerancia al litio. En formas maníacas o bipolares, de 19 adolescentes resistentes al litio, Garfinkel *et al.* (1985) han referido buenos resultados con la asociación de carbamazepina al litio.

En depresiones resistentes, con agresividad como síntoma añadido, Alessi (1993) recomienda el uso de carbamazepina asociada a antidepresivos y litio, incluyéndolo en el árbol de decisión para la selección farmacológica en depresiones refractarias de la infancia y la adolescencia.

En estudios controlados el VPA se ha mostrado rápida y significativamente efectivo a corto plazo en el tratamiento de la manía (Pope *et al.*, 1991). En estudios abiertos se ha observado que reduce la frecuencia y la intensidad de las recaídas maníacas y de los episodios depresivos (Barcia *et al.*, 1978; Lesur, 1987). Parece que el VPA es más eficaz que el litio en pacientes bipolares cicladores rápidos, en formas maníacas mixtas o disfóricas y en aquellos que tienen anomalías neurológicas (McElroy y Keck, 1993).

El VPA ha sido utilizado con buenos resultados en adolescentes con episodios maníacos, obteniendo mejorías marcadas tras ocho semanas de

tratamiento asociado a neurolépticos (Papatheodorou y Kutcher, 1993). West *et al.* (1994) han obtenido resultados similares en un estudio abierto de adolescentes con manía aguda. También se ha usado con buenos resultados en deficientes mentales con trastornos del humor (Kastner *et al.*, 1990; Kastner y Friedman, 1992). El VPA puede darse como monoterapia o asociado a litio, carbamazepina, neurolépticos, antidepresivos u hormonas tiroideas.

También el CNZ está siendo utilizado en episodios maníacos, principalmente de adultos (de la Gándara *et al.*, 1991). Comparado doble ciego con placebo se muestra significativamente eficaz como antimaniaco, pero no para los síntomas psicóticos acompañantes (Edwards *et al.*, 1991).

En pacientes bipolares cicladores rápidos refractarios al litio y a la CBZ se sugiere el uso de VPA o CNZ, pero teniendo en cuenta que estos fármacos no resultan útiles en la fase depresiva aunque sí en la maniaca (Post, 1993).

### ***Crisis de pánico y otras formas de ansiedad***

El diagnóstico diferencial de las crisis de pánico debe incluir la epilepsia, ya que, sobre todo en la adolescencia, pueden confundirse con crisis parciales complejas que responderían bien a la CBZ (Laidlaw y Khin, 1993). La dificultad para distinguir crisis de pánico y crisis parciales complejas puede ser muy complicada en los casos con EEG anómalo en el lóbulo temporal; estos casos fronterizos responden bien al CNZ según McNamara y Fogel (1990).

El CNZ resulta atractivo por el éxito que parece mostrar en diversos trastornos ansiosos de los adultos, y especialmente en crisis de pánico donde se muestra significativamente superior al placebo (Tesar *et al.*, 1991); además su vida media semilarga, así como su escasez de efectos adversos sistémicos, sus pocas interacciones con otros fármacos y su presunta acción sobre el sistema serotoninérgico, son características interesantes (Biederman, 1990).

En un estudio piloto doble ciego de cuatro semanas con 15 niños entre 7 y 13 años, el CNZ ha mostrado mejorías clínicas que no han llegado a alcanzar significación estadística (Graae *et al.*, 1994). Los diagnósticos eran de ansiedad a la separación en 14 casos, y las dosis de hasta 2 mg/día.

### ***Terrores nocturnos***

Se trata de otro tipo de trastornos que pueden confundirse con crisis parciales complejas de la infancia, sobre todo algunas formas de epilepsia benigna de presentación nocturna. En general los terrores nocturnos son evolutivos, no requiriendo tratamiento farmacológico sino información a la



familia. Sólo en los casos más severos puede estar justificada la prescripción de fármacos.

Antes de iniciar el tratamiento conviene recoger una detallada anamnesis y realizar un EEG que descarte anomalías focales, y esto por dos razones: 1) profundizar en el diagnóstico diferencial con crisis epilépticas, y 2) prevenir crisis yatrogénicas si se utilizan antidepresivos. Las benzodiazepinas, incluido el clonazepam y el clobazam, son fármacos adecuados para los terrores nocturnos más severos.

En su estudio con carbamacepina, Puente (1976) obtuvo una respuesta positiva en los 6 casos de terrores nocturnos tratados, como también en 16 de los 17 pacientes que presentaban otros trastornos del sueño.

Excepto en formas graves, resistentes y con fundamentados indicios de patología electroclínica, no parece justificado acudir a la CBZ en el tratamiento de los trastornos del sueño.

### **Enuresis**

El tratamiento farmacológico en la enuresis funcional no suele ser la primera elección, y menos el uso de CBZ. Cuando se utilizan fármacos suelen ser antidepresivos, y dentro de un plan de tratamiento que incluye técnicas de higiene y modificación de conducta.

En el estudio antes citado Puente (1976) obtuvo un éxito, ¿a corto plazo?, con CBZ en 8 de 9 casos de enuresis. Cuando la enuresis es causada por crisis parciales durante el sueño sí está justificado utilizar CBZ. En formas resistentes a diversas técnicas, y no atribuibles a trastornos emocionales, puede estar indicado explorar alteraciones neurofisiológicas que apoyen el uso de CBZ.

### **Trastorno obsesivo compulsivo**

El CNZ es uno de los pocos fármacos que sin ser claramente serotoninérgicos parece mostrar una llamativa capacidad antiobsesiva en mono y politerapia. Al menos un estudio controlado en adultos, incluidos menores de 20 años, lo postula como una alternativa útil (Hewlett *et al.*, 1992). No sólo un 40 por 100 de los pacientes que no respondían a la clomipramina sí lo hacían al CNZ, sino que esta benzodiazepina era significativamente más efectiva en las tres primeras semanas del tratamiento.

Estudios de casos encuentran beneficios antiobsesivos en adolescentes (Ross y Piggott, 1993; Leonard *et al.*, 1994). Cuando los habituales antiobsesivos no responden, en mono ni en biterapia, puede valorarse la asociación de CNZ, porque sus riesgos e interacciones son escasos y los beneficios sugerentes.

### Tics

Como monoterapia no se ha estudiado la eficacia del CNZ en los tics. Steingard *et al.* (1994) refieren su eficacia en siete niños diagnosticados de trastorno hiperkinético con tics. La hipercinesia respondía bien a la clonidina, pero los tics no mejoraron; añadiendo CNZ se obtuvo una notable reducción de la frecuencia e intensidad de los tics sin empeorar la hipercinesia.

## PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES

### Medidas previas

El tratamiento con algunos anticonvulsivantes requiere distintos estudios previos y de seguimiento según el fármaco. En la Tabla 9.4 se resumen las pruebas de hematología y bioquímica necesarias al inicio y a lo largo del tratamiento.

### Dosis, preparados y vías de administración

En psiquiatría se utilizan habitualmente por vía oral. En casos de estatus epilépticos pueden usarse por vía intramuscular (PB, DPH, benzodiazepinas) o vía endovenosa. La administración debe acompañarse a los horarios nece-

**Tabla 9.4.** Recomendaciones de análisis de hematología y bioquímica durante el tratamiento con anticonvulsivantes

Fármaco	Células sanguíneas	Bioquímica/F. hepática
Fenobarbital	Sólo en caso de indicación clínica.	Sólo en caso de indicación clínica.
Fenitofna	Cada 3 meses.	Sólo en caso de indicación clínica.
Etosuximida	Cada 3 meses.	Sólo en caso de indicación clínica.
Carbamazepina	A la 2. <sup>a</sup> y 3. <sup>a</sup> semanas, al 3. <sup>er</sup> mes y cada 3-6 m.	A la 2. <sup>a</sup> y 4. <sup>a</sup> semanas, al 3. <sup>er</sup> mes y cada 3-6 m.
Valproato	Al mes y cada 6 meses.	Al mes y cada 6 meses.
Benzodiazepinas	Sólo en caso de indicación clínica.	Sólo en caso de indicación clínica.

sarios para mantener un nivel plasmático estable, con independencia de las comidas si se considera necesario; así se pueden administrar en dos o tres tomas diarias.

Las dosis por kilo y día quedan recogidas en la Tabla 9.1. Cuando sea posible conviene comenzar por la mitad de dosis para evitar la sedación excesiva y otros efectos adversos de los primeros días; pero la sedación puede ser un efecto deseado, por ejemplo, en los episodios maníacos. Cada 3-5 días, según cada fármaco, se aumentará la dosis. El PB, la DPH y la PRM tardan semanas en alcanzar su estado estable; por ello no se deben realizar incrementos cada pocos días ni estudios de niveles plasmáticos en las primeras dos semanas (ver Tabla 9.1).

El VPA puede administrarse en dos o tres tomas diarias. A los 5 días de dosificación estable debe analizarse el nivel plasmático de ácido valproico antes de la primera toma de la mañana. Los sucesivos ajustes de dosis hasta obtener el nivel plasmático óptimo deben ser contrastados igualmente cada 4-7 días hasta obtener dos niveles similares en dos semanas. Si tras varias semanas con niveles plasmáticos de 80-100 mcg/ml no se obtienen resultados puede pasarse a biterapia o retirar el fármaco.

En el caso de la CBZ también conviene administrarla cada 12-8 horas aproximadamente, con mitad de dosis los primeros días. Los análisis de niveles pueden hacerse a los cinco días de una dosis estable que se suponga terapéutica. Tras varias semanas con niveles superiores a 8-14 mcg/ml no está justificado mantener la CBZ si no se aprecian resultados favorables, a no ser que se asocien nuevos fármacos.

El CNZ puede darse en dos o tres tomas diarias y tiene un rango terapéutico muy amplio, por lo que en muy pocos casos está justificado el estudio de sus niveles plasmáticos. Si la sedación inicial es muy severa puede partirse de dosis más bajas de la mitad, con discretos incrementos cada 3-4 días hasta la dosis óptima según la respuesta terapéutica y la tolerancia de cada caso.

## **Mantenimiento de la medicación**

Los tratamientos con anticonvulsivantes suelen ser prolongados y su retirada ha de ser muy paulatina, coordinándola con las observaciones clínicas. En los tratamientos prolongados es obligado insistir en el cumplimiento de las directrices terapéuticas, disminuyendo así los riesgos del mal cumplimiento.

Los niveles de VPA no suelen variar con el paso del tiempo, pero el nivel de CBZ suele disminuir, tras unas pocas semanas de aparente estabi-

lidad, debido a un fenómeno de inducción enzimática que acelera su catabolismo. Por ello conviene ajustar la dosis a partir de los niveles plasmáticos obtenidos al mes y a los dos meses de la primera dosificación con niveles óptimos.

La CBZ y el VPA no parece perder efectividad en tratamientos prolongados. En el caso del CNZ sí existe un porcentaje de pacientes epilépticos que vuelven a presentar crisis después de éxitos prolongados, sin que incrementos de dosis consigan volver a controlar las crisis. Estos probables cambios farmacodinámicos no se han descrito todavía en su uso psiquiátrico. La alternativa a este «efecto escape» del CNZ puede ser otra benzodiazepina como el clobazam, que no está estudiado en los trastornos psíquicos.

En este tipo de tratamientos prolongados también se corre un riesgo de mala práctica, consistente en mantenerlos definitivamente como único o principal tratamiento y olvidar otras medidas terapéuticas alternativas que podrían disminuir su dosis, permitir vacaciones terapéuticas o incluso retirarlos definitivamente.

Durante el tiempo en que se mantengan estos fármacos son necesarias medidas analíticas diferentes para cada fármaco, según se especifica en la Tabla 9.4.

## EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

Algunos efectos pasajeros durante el comienzo del tratamiento deben ser bien conocidos para evitar el rechazo al fármaco. Inicialmente es frecuente que causen sedación de intensidad variable hasta somnolencia, sobre todo a dosis altas; más el CNZ, algo menos la CBZ, y poco el VPA. La intensidad de la sedación depende también de factores individuales, de la dosis y de la politerapia. La intolerancia gástrica con náuseas y vómitos es frecuente con el VPA en la primera semana, y tanto más cuanto mayor sea la dosis inicial.

Una serie de efectos adversos sobre el sistema nervioso central son comunes a la gran mayoría de los antiepilépticos, y suelen ser dosis-dependientes: 1) sedación y mareos, 2) temblor, 3) confusión, 4) debilitamiento de la atención y la concentración, 5) retardo psicomotor (Coullaut, 1982). Si se presentan después de los primeros días ha de medirse el nivel plasmático del fármaco y ajustar la dosis.

Con la *carbamazepina* en algunos casos puede aparecer ataxia diplopia y disartria que ceden al disminuir la dosis. Las reacciones cutáneas alérgicas, aunque aisladas, son un efecto que en ocasiones obliga a su retirada.

Alteraciones sanguíneas como leucopenia, agranulocitosis, anemia y trombocitopenia, se han descrito en muy contados casos; si son intensas o empeoran en dos analíticas mensuales consecutivas obligan a la retirada del fármaco. La función hepática debe controlarse regularmente.

En algunos adolescentes tratados por trastornos de conducta pueden surgir alteraciones psíquicas con la CBZ. Al contrario de lo pretendido pueden empeorar los síntomas de irritabilidad y agresividad, insomnio, labilidad emocional o impulsividad entre otros (Bhatia *et al.*, 1987; Evans *et al.*, 1987; Pleak *et al.*, 1988).

La capacidad antidepresiva de la CBZ puede explicar las reacciones o exacerbaciones de tipo maniaco observadas por varios autores en adolescentes (Reis y O'Donnell, 1984; Pleak *et al.*, 1988; Myers y Carrera, 1989).

La intoxicación cursa con afectación neurológica (ataxia, temblores) y del estado de conciencia, desequilibrios respiratorios cardiovasculares y gastrointestinales. Se combate evacuando el fármaco ingerido y con medidas de vigilancia en UCI.

El *valproato* ocasionalmente puede dar lugar a alteraciones de la conducta con hiperactividad e irritabilidad.

La menor edad, la encefalopatía y la politerapia exigen una vigilancia regular para detectar alteraciones hepáticas. Astenia, anorexia, somnolencia y vómitos, sobre todo si surgen repentinamente y fuera del inicio del tratamiento, requieren analítica de función hepática que incluya protrombina.

La caída del cabello y el temblor fino son efectos reversibles descritos ocasionalmente con el uso de AVP.

La intoxicación cursa con coma de profundidad variable, hipotonía y depresión respiratoria. Se combate con evacuación del fármaco ingerido y medidas de vigilancia en UCI, mientras se favorece su eliminación.

El *clonazepam* suele producir inicialmente somnolencia, letargo y astenia; se pueden mitigar comenzando por dosis bajas. En niños se han descrito broncorrea e hipersalivación. Los efectos de hipotonía muscular, temblor, disartria y ataxia también están descritos en las benzodiazepinas, siendo más comunes a dosis altas.

Con el uso de CNZ en psiquiatría se han descrito algunos casos de alteraciones del comportamiento como irritabilidad, oposicionismo y desinhibición con reacciones de cólera (Reiter y Kutcher, Commander *et al.*, 1991).

La intoxicación con CNZ cursa con afectación neurológica progresiva hasta coma y depresión respiratoria. Debe evacuarse la medicación en las primeras horas y aplicar medidas de vigilancia según la gravedad. Pueden utilizarse antagonistas de las benzodiazepinas.

## CONTRAINDICACIONES

La hipersensibilidad a cualquiera de estos fármacos, o formas químicas similares, es una contraindicación absoluta.

Las alteraciones hepáticas, renales o sanguíneas requieren interconsulta antes de iniciar el tratamiento.

## INTERACCIONES

Son diversas las asociaciones entre fármacos antiepilépticos que modifican sus concentraciones plasmáticas debido a influencias entre sus sistemas metabólicos. En la Tabla 9.5 se recogen las más estudiadas.

Diversos fármacos de uso general sufren una disminución en su concentración, o su efecto, cuando se asocian a distintos antiepilépticos y sus vías metabólicas están relacionadas o hay efectos de inducción enzimática; los

**Tabla 9.5.** Principales interacciones de los anticonvulsivantes

Droga	Concentración aumentada por	Concentración disminuida por
Fenobarbital	Valproato, fenitoína, carbamazepina, diazepóxidos, etosuximida, primidona.	Diazepóxidos, fenitoína, anfetaminas.
Fenitoína	Fenobarbital, diazepóxidos, valproato, etosuximida, cloramfenicol, metilfenidato, dicumarinas, fenilbutazona, clorpromazina, isoniazida.	Fenobarbital, primidona, valproato, carbamazepina, clonazepam, vigabatrin, salicilatos.
Primidona	Carbamazepina, clonazepam, valproato.	Fenitoína, nitrazepam, valproato, fenobarbital.
Carbamazepina	IMAOs, propoxifeno, valproato*, fluoxetina, lamotrigina.	Fenobarbital, fenitoína, primidona.
Valproato	Cimetidina.	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.
Clonazepam	Valproato.	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.
Vigabatrin	Valproato.	Valproato.
Lamotrigina	Valproato.	Fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina.
Prograbide Gabapentin		

\* Aumentan niveles de su metabolito activo 10-11 CBZ-Epóxido.

más importantes son: anticonceptivos orales (disminuidos por todos menos por ETX, AVP, GVG y GBP). Digoxina (disminuida por DPH). Cumarinas (disminuidas por PB, DPH, PRM y ETX). Cortisol (disminuido por DPH y PRM). Dexametasona (disminuida por DPH y CBZ). Tiroxina (disminuida por DPH y CBZ). Griseofulvina (disminuida por PB). Furosemida (disminuida por PB y DPH).

La asociación de los distintos anticonvulsivantes con fármacos psicotropos, excepto en las reseñadas en la Tabla 9.5, no suele presentar influencias farmacocinéticas significativas; pero sí pueden presentar incremento de sedación u otros efectos potenciados por su acción sinérgica. Estas asociaciones requieren seguimientos rigurosos de eficacia y tolerancia.

El alcohol potencial los efectos sedantes de los anticomiciales.

La CBZ puede disminuir la vida media del haloperidol (Green, 1991), y tiene interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con el litio que son referidas en el Capítulo 6. Está contraindicado utilizar IMAOs asociados a la CBZ en las dos semanas previas a su uso.

El VPA tiene efectos inhibitorios sobre la agregación plaquetaria, por lo que ha de asociarse con precaución a los anticoagulantes y al ácido acetilsalicílico.

## CONCLUSIONES

En excesivas ocasiones el uso de anticonvulsivantes para trastornos psiquiátricos del niño y del adolescentes ha constituido una práctica carente de fundamentos científicos. No es suficiente descubrir una anomalía EEG para prescribirlos sino que es obligado analizar pormenorizadamente cada caso en su relación con las anomalías neurofisiológicas detectadas (Rugland, 1990).

Generalmente, los anticonvulsivantes deben considerarse como fármacos de segunda elección, cuando han fracasado otros mejor experimentados en psiquiatría y cuando exista un fundamento experimental que avale su utilización.

Únicamente la carbamazepina, el valproato y el clonazepam ofrecen resultados que justifiquen su utilización en psiquiatría de la infancia y la adolescencia; el fenobarbital, la fenitoína y la etosuximida han fracasado en diversas indicaciones psiquiátricas. Los anticomiciales de más reciente aparición aún están por experimentarse en los trastornos psíquicos.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Aarts JHP, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalised epileptiform EEG activity. *Brain*, 1984; 707: 293-308.
- Alessi NE. Trastornos depresivos refractarios de la infancia desde una perspectiva farmacoterapéutica. En: Amsterdam JD (ed.)- *Depresión refractaria*. Barcelona: Editorial JIMS, 1993; págs. 59-69.
- Armijo JA. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilepticos. En: Herranz JL, Armijo JA (eds.). *Actualización de las epilepsias (II)*. Barcelona: SANOFI, 1992.
- Bhatia MS, Singhal PK, Kaur N. Psychosis associated with anticonvulsant toxicity. *Indian Pediatr*, 1987; 24: 516-519.
- Biederman J. The diagnosis and treatment of adolescent anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*, 1990; 57: 440.
- Callaghan N, Kenny RA, Crowley M, et al. A prospective study between carbamazepine and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985; 48: 639-644.
- Campbell M, González NM, Silva RR. The pharmacologic treatment of conduct disorders and rage outbursts. *Psych Clinics North America*, 1992; 75: 69-84.
- Commander M, Green SH, Prendergast M. Behavioural disturbances in children treated with clonazepam. *Dev Med Child Neurol*, 1991; 33: 362-363.
- Coullaut S, de Sicilia JA. Efectos secundarios de los fármacos antiepilepticos. En: *Epilepsia y conducta*. Barcelona: Labaz-Sanofi, 1982; págs. 211-237.
- Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1992; 85: 114-118.
- Culi CA, Trimble MR. Change in anticonvulsant drug regimen and cognitive function in children with epilepsy. En: *Advances in epileptology*. Vol. 17. New York: Raven Press, 1989; págs. 392-395.
- Deonna T. Annotation: Cognitive and behavioural correlates of epileptic activity in children. *J Child Psychol Psychiatry*, 1993; 34: 611-620.
- Díez Cuervo A. Criterios básicos para la mono y politerapia en las epilepsias. En: *Actualidades médicas en epilepsia*. Barcelona: Labaz, 1979.
- Díez Cuervo A, García de León M, Rodríguez-Ramos P et al. Utilidad clínica de la monitorización EEG ambulatoria prolongada. *Rev Española de Epilepsia*, 1988; i: 15-25.
- Díez Cuervo A, Coullaut JA, Rodríguez-Ramos P et al. Valoración de la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos antiepilepticos en pacientes graves hospitalizados. En: Serv. de Neurología del Hospital Santa Creu i Sant Pau (ed.). *Neurología en España*. Barcelona: 1983; págs. 391-396.
- Edwards R, Stephenson U, Flewett T. Conazepam in acute mania: a double-blind trial. *Aust N Zeland J Psychiatry*, 1991; 25: 238-242.
- Evans RW, Clay TH, Gualtieri CT. Carbamazepine in pediatric psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1987; 26: 2-8.



- Fariello R, Smith MC. Valproate: Mechanism of action. En: Levy R, Mattson R, Meldrum B, *et al.* (eds.). *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1989; págs. 567-575.
- Flórez J. Fármacos antiepilépticos: Mecanismos de acción. En: Flórez J, Martínez-Lage, M (eds.). *Neurofarmacología fundamental y clínica*. Pamplona: Eunsa, 1993; págs. 169-204.
- Gándara JJ de la, de Dios A, López-Gómez I *et al.* Tratamiento de trastornos afectivos con clonacepam. *Actas Luso Esp Neurol Psychiatr*, 1991; 19: 88-96.
- Garfinkel M, Garf L, Himmelhoch J *et al.* Lithium carbonate and carbamacepine: an effective treatment for adolescent manic or mixed bipolar patients. *Scientific Proceedings, Annual Meeting of the Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41-42.
- Graae F, Milner J, Rizzotto L *et al.* Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 372-376.
- Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. *Munch Med Wochenschr*, 1912; 59: 1907-1909.
- Herranz JL, Armijo JA (eds.). *Actualización de las epilepsias (II)*. Barcelona: Sanofi-Winthrop, 1992.
- Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1992; 12: 420-430.
- Hsy LK. Lithium-resistant adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1986; 25: 280-283.
- Johannessen SI. Preliminary observations on valproic acid kinetics in patients with epilepsy. *Arzneim Forsch*, 1977; 27: 1083-1085.
- Kafantaris V, Campbell M, Padrón-Gayol MV *et al.* Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorders children: A pilot study. *Psychopharmacol Bull*, 1992; en prensa.
- Kafantaris V *et al.* *JAACHAP*, 1995.
- Kasterleijn-Nolst DGA, Smit AM, Velis D *et al.* On-line detection of transient neuropsychological disturbances during EEG discharges in children with epilepsy. *Developmental Medicine Child Neurology*, 1990; 32: 46-50.
- Keck PE, McElroy SL, Nemeroff CB. Anticonvulsivants in the treatment of bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992; 4: 395-405.
- Kuhn-Gebhart V. Behavioural disorders in non-epileptic children and their treatment with carbamacepine. En: Birkmayer W (ed.). *Epileptic seizures-behaviour-pain*. Vienna: Hans Huber, 1976; págs. 264-267.
- Laidlaw JD, Khin MZ. Epilepsy mistaken for panic attacks in adolescent girl. *Brit MedJ*, 1993; 306: 709-710.
- Lefkowitz MM. Effects of diphenylhydantoin on disruptive behavior: Study of male delinquent. *Arch Gen Psychiatry*, 1969; 20: 643-651.
- Leonard HL, Topol D, Buckstein O *et al.* Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 792-794.
- Loranger AW, Levine PM. Age at onset of bipolar affective illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1978; 55: 1345-1348.

- McLeod CM, Dakaban AS, Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects on phenobarbital concentration. *Science*, 1978; 202: 1102-1104.
- Mardomingo Sanz MJ. Trastornos del estado de ánimo. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Ed. Díaz de Santos, 1994.
- McElroy SL, Keck PE. Treatment guidelines for Valproate in bipolar and schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry*, 1993; 38: 62S-66S.
- McDonald RL. Carbamazepine. Mechanisms of action. En: Levy R, Mattson R, Meldrum B *et al.* (eds.). *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1989; págs. 447-455.
- McDonald RL, Meldrum BS. Principles of antiepileptic drug action. En: Levy R, Mattson R, Meldrum B *et al.* (eds.). *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1989; págs. 59-83.
- McNamara ME, Fogel BS. Anticonvulsant-responsive panic attacks with temporal lobe EEG abnormalities. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1990; 2: 193-196.
- Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenylhydantoinate in treatment of convulsive disorders. *JAMA*, 1938; 111: 1068-1073.
- Myers WC, Carrera FI. Carbamazepine-induced mania with hypersexuality in a 9-year-old boy. *Am J Psychiatry*, 1989; 146: 400.
- O'Donohoe NV. *Epilepsias en la infancia*. Barcelona: Ed. Doyma, 1982.
- Ohtahara S. The aggressive child. En: Nissen G (ed.). *The role of drugs in the treatment of behavioural disorders in children*. Berna: Hans Huber Pubs, 1978; págs. 38-50.
- Papatheodorou G, Kutcher SP. Divalproex sodium treatment in late adolescent and young adult acute mania. *Psychopharmacol Bull*, 1993; 29: 13-21.
- Placidi GF, Lenzi A, Lazzareni F. The comparative efficacy and safety of carbamazepine vs lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry*, 1986; 47: 490-494.
- Plcak RR, Birmaher B, Gavrilescu A *et al.* Mania and neuropsychiatric excitation following carbamazepine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 500-503.
- Pope HG, McElroy SL, Keck PE *et al.* Valproate in the treatment of acute mania: A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 62-68.
- Porter RJ, Penry JK. Phenobarbital: Biopharmacology. En: Glaser G, Penry J, Woodbury, D (eds.). *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1980.
- Post RM. Mechanisms of action of carbamazepine and related anticonvulsants in affective illness. En: Metzger HY (ed.). *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; págs. 567-576.
- Post RM. Los anticonvulsivantes como coadyuvantes o alternativas al litio en la enfermedad bipolar refractaria. En: Amsterdam JD (ed.). *Depresión refractaria*. Barcelona: Editorial Jims, 1993; págs. 167-177.
- Puente RM. The use of carbamazepine in the treatment of behavioural disorders in children. En: Birkmayer W (ed.). *Epileptic seizures-behaviour-pain*. Vienna: Hans Huber, 1976; págs. 243-247.
- Putnam TJ, Merritt HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science*, 1937; 85: 525-526.

- Reiss AL, O'Donnell DJ. Carbamazepine-induced manía in two children: Case report. *J Clin Psychiatry*, 1984; 45: 212-21 A.
- Reiter S, Kutcher SP. Desinhibition and anger outbursts in adolescent treated with clonazepam. *J Clin Psychopharmacol*, 1991; 11: 268.
- Remschmidt H. The psychotropic effect of carbamazepine in non-epileptic patients, with particular reference to problems posed by clinical studies in children with behavioural disorders. En: Birkmayer W (ed.)- *Epileptic seizures-behaviour-pain*. Vienna: Hans Huber, 1976; págs. 253-258.
- Rochet T, Revol O, Maillot J, Villard R. Les psychotropes en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Ann Pediatr Paris*, 1993; 40: 555-563.
- Rodríguez-Ramos P. Tratamiento de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes epilépticos. En: Ciba-Geigy (ed.). *Epilepsia y psiquiatría*. Barcelona: Espaxs, 1989; págs. 93-123.
- Rodríguez-Ramos P, Coullaut Sáenz de Sicilia JA, Díez Cuervo A. Psicofarmacología en las epilepsias infanto-juveniles y en los trastornos psíquicos asociados. *Rev Psiq Infantoj*, 1990; 1: 40-57.
- Ross DC, Piggott LR. Clonazepam for OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 470-471.
- Rugland AL. Subclinical epileptogenic activity. En: Sillampaa M, Johannessen SI, Blennow G (eds.). *Pediatria epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1990; págs. 217-224.
- Ryback R. Gabapentin for behavioral dyscontrol. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 1399.
- Schain RJ, Ward JW, Guthrie D. Carbamazepine as an anticonvulsant in children. *Neurology*, 1977; 27: 476-482.
- Steingard RJ, Goldberg M, Lee D, Demaso DR. Adjunctive clonazepam treatment of tic symptoms in children with comorbid tic disorders and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 394-399.
- Stores G, Williams PL, Styles E *et al*. Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child*, 1992; 67: 1330-1337.
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH *et al*. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 1991; 52: 69-76.
- Tunks ER, Dermer SW. Carbamazepine in the dyscontrol syndrome associated with limbic system dysfunction. *J Nerv Ment Dis*, 1977; 164: 56-63.
- West SA, Keck PE, McElroy SL *et al*. Open trial of valproate in the treatment of adolescent mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1994; 4: 263-267.
- Williams P, Stores G, Styles E. A controlled study of the cognitive effects of carbamazepine and sodium valproate as single treatment in children with epilepsy. En: *Advances in epileptology*. Vol. 17. New York: Raven Press, 1989; págs. 150-156.



# 10

## ALFAAGONISTAS Y BETABLOQUEANTES

Prudencio Rodríguez-Ramos

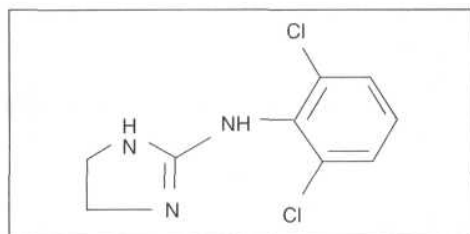
### AGONISTAS ALFAADRENÉRGICOS

#### Introducción

En 1962, mientras se estaba estudiando la capacidad descongestiva nasal de la clonidina, un incidente puso en evidencia sus efectos sedantes e hipotensores. Desde entonces se utiliza como hipotensor, y también para el tratamiento de trastornos tan variados como algunos síndromes de abstinencia, colitis ulcerosa, narcolepsia, estímulo del crecimiento en niños, náuseas, glaucoma, acatisia yatrogénica, y en algunos trastornos psíquicos específicos de la infancia y la adolescencia.

#### Clasificación

La clonidina es un derivado imidazólico con efectos vasoconstrictores periféricos e hipotensores centrales. La fórmula estructural de la clonidina se recoge en la Figura 10.1.



**Figura 10.1.** Estructura química de la clonidina.

La guanfacina y el guanabenz son derivados estructurales de la clonidina; se diferencian de ella en aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y en sus efectos colaterales.

## Farmacocinética

La *clonidina* se absorbe por vía oral hasta un 75 por 100 del total ingerido, alcanzando su pico plasmático a las 1-3 horas de administrada. La vida media es menor a menor edad; mientras que en adultos puede llegar a 12-16 horas en los adolescentes es de unas 8-12 horas y en niños de 4 a 6 horas (Leckman *et al.*, 1985). La mitad de la clonidina ingerida se metaboliza en el hígado a diversas sustancias inactivas y se excreta por la orina en forma activa o metabolizada dentro de las 24 horas de su administración. La corta vida media de la clonidina obliga a repartirla en 3 o 4 tomas.

La *guanfacina* y el guanabenz se absorben totalmente por vía oral. El metabolismo de la guanfacina permite dos o tres tomas diarios, porque su vida media es mayor (pico plasmático a las 2-5 horas, vida media en adultos 16-34 horas). Un tercio se elimina por los riñones en forma activa y el resto meabolizado. El guanabenz se metaboliza casi totalmente.

## Farmacodinamia

Estas sustancias son agonistas alfa-2-noradrenérgicos, selectivos y parciales, porque su intensidad de acción depende de la concentración sináptica de noradrenalina.

Actúan preferentemente en los receptores presinápticos que regulan a la baja la transmisión sináptica. Dependiendo de la dosis, la clonidina puede actuar también sobre los alfa-1-adrenoreceptores presinápticos, e incluso

sobre otros receptores (Shenker, 1992). La clonidina, por su acción moduladora a la baja, disminuye la frecuencia de descargas del *Locus Coeruleus*.

La selectividad noradrenérgica es muy alta, pareciendo probable que si actúa sobre otros sistemas neurotransmisores lo haga a través del propio sistema noradrenérgico. La guanfacina parece tener una capacidad selectiva mayor que la clonidina, actuando preferentemente sobre los receptores alfa-2a de regiones prefrontales.

Su uso crónico disminuye la concentración de catecolaminas en orina, pero su retirada puede aumentarla. La clonidina inhibe la liberación de ACTH y estimula la liberación de la hormona del crecimiento, aunque esta estimulación es menor en niños tratados con clonidina y metilfenidato (Hunt *et al.*, 1984).

## Indicaciones

La clonidina es un fármaco de primera elección en *trastornos por tics y de Gilles de La Tourette* cuando cursan asociados al trastorno hipercinético, y viceversa.

En los tics crónicos, y sobre todo en el síndrome de La Tourette, resulta menos eficaz que los neurolépticos, pero puede ser de segunda elección cuando fracasan el haloperidol y el pimocida. Además tiene menos efectos adversos que los neurolépticos, tanto a corto como a largo plazo.

Cuando en el *trastorno hipercinético* predominan la hiperactividad, la impulsividad y la agresividad, es razonable probar la eficacia de alfa-agonistas si no hay buena respuesta a los estimulantes o los antidepresivos. La clonidina es utilizada en los *trastornos del sueño* asociados a la hipercinesia y a su tratamiento con estimulantes.

La clonidina se ha utilizado en niños con *trastorno por estrés posttraumático* que presentan reacciones de retraimiento y evitación (Kinzie y Leung, 1989). Cuando existan síntomas depresivos puede correrse el riesgo de agravarlos. No obstante, las depresiones posttraumáticas parecen deberse a disfunciones noradrenérgicas más que serotoninérgicas, por lo que los antecedentes depresivos personales y familiares, no posttraumáticos, pueden ser el verdadero indicador de riesgo depresivo por CLND.

A dosis de 0,025 mg cada 12 horas se ha mostrado eficaz para reducir la frecuencia de las *crisis jaquecosas* en algunos pacientes (Brogden *et al.*, 1975).

Utilizando las dosis habituales en niños y adolescentes, y en estudios controlados, la clonidina no ha resultado eficaz para el tratamiento del trastorno obsesivo (Hewlett *et al.*, 1992), ni en la tartamudez (Althaus *et al.*, 1995).

## Trastorno de La Tourette

La clonidina fue propuesta por Cohen *et al.* (1979) en niños con síntomas tipo Tourette que no respondían a los neurolépticos; comparada con placebo resulta más eficaz en el tratamiento de tics y comportamientos relacionados con el trastorno de La Tourette como impulsividad e inquietud (Leckman *et al.*, 1985, 1991), aunque el estudio controlado de Goetz *et al.* (1987) no encuentra resultados favorables (Tabla 10.1). Estos autores compararon clonidina y placebo en 30 pacientes, de los que 24 eran menores de 21 años. Para ningún aspecto de los tics motores o vocales hubo diferencias significativas entre el placebo y la clonidina, aunque las mejorías subjetivas fueron mayores con clonidina.

Un porcentaje entre el 50 y el 75 por 100 de los pacientes con trastorno de La Tourette responde a la clonidina, aunque parece que más lentamente y en menor porcentaje que a los neurolépticos. Solamente el estudio de Truong *et al.* (1988) encuentra que la clonidina es igual de eficaz que el haloperidol. Es probable que la clonidina sea más eficaz a menor edad: así se deduce de los datos de Mesulam y Petersen (1987); encuentran la eficacia de los neurolépticos mayor que la de la clonidina, pero el porcentaje de mejoría con ésta es mayor en los niños que en los adultos que padecen el trastorno de La Tourette.

La clonidina es eficaz sobre todo en la mejoría de la inquietud y de los tics motores complejos o vocales (Young *et al.*, 1985). Además de sustituir a los neurolépticos, cuando no son bien tolerados o no resultan eficaces, la clonidina u otros alfaagonistas pueden asociarse a dosis bajas de neuroléptico cuando no hay respuesta eficaz a unos u otros por separado.

En los casos de trastorno de La Tourette que cursan con hipercinesia clínicamente significativa, la clonidina puede ser fármaco de primera elección frente a los neurolépticos.

**Tabla 10.1.** Estudios de clonidina para el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette

Autores y año	Número	Edades	Dosis/24 horas	Resultados
Cohen (1980)	25	9-50	< 0,60 mg	Mejoría 60 %
Leckman (1985)	13	9-16	0,12-0,3 mg	46 %-92 %*
Goetz (1987)	24	8-21	0,7-1,5 mcg/kg	CLND = Placebo**
Leckman (1991)	47	7-18	0,3-0,5 mcg/kg	CLN > Placebo

\* 46 por 100 respondieron sólo a CLND, 46 por 100 respondieron a CLND y placebo.

\*\* Ver texto.

Las conclusiones definitivas sobre la eficacia de la clonidina están sujetas a limitaciones como el tamaño de las muestras, o la disparidad de los estudios en intensidad y duración del trastorno, edades, comorbilidad y medidas de valoración.

### **Trastorno hiperkinético**

En estudios de adultos normales la clonidina produce una disminución de la actividad, pero también de la atención; efecto que no es reversible al añadir metilfenidato (Clark *et al.*, 1986).

Un estudio de Hunt (1987) coincide con el anterior en apreciar la falta de efecto de la clonidina para mejorar la atención, pero discrepa al encontrar que la asociación de dosis bajas de metilfenidato sí ayuda a los niños tratados con clonidina a focalizar mejor la atención.

Los niños con trastorno hiperkinético y tics asociados parecen responder mejor a la clonidina que aquellos otros que sólo presentan el trastorno hiperkinético (Steingard *et al.*, 1993). Se trata de un estudio de seguimiento de 54 pacientes. Respondieron favorablemente el 96 por 100 de los que tenían tics y el 53 por 100 de los que no los padecían. La tasa de respuesta favorable es de un 75 por 100 en la mayoría de los estudios similares.

La guanfacina ha sido utilizada en 13 niños hiperkinéticos con buenos resultados (Hunt *et al.*, 1995). A corto plazo el tratamiento con guanfacina ha proporcionado mejorías significativas en las medidas de hiperactividad e hipoatención del cuestionario de Conners. En un estudio similar Schahill *et al.* (1995) han seguido durante 4-20 semanas la respuesta de 10 menores; la mejoría resultó significativa en el CPT y en las escalas de hiperactividad y tics, aunque éstos mejoraron más discretamente. Las dosis comenzaron por 0,5 mg/día, llegando a 3 mg/día en un solo caso.

En determinados trastornos hiperkinéticos puede ser conveniente asociar clonidina, a su dosis habitual, con dosis bajas de metilfenidato. Los resultados parecen ser igual de favorables que con dosis más altas de metilfenidato, pero los efectos adversos resultan menores. Éstos serían los niños hiperkinéticos con diagnósticos asociados de trastornos de conducta (Hunt *et al.*, 1990).

La clonidina, y presumiblemente la guanfacina, pueden estar indicadas preferentemente en los niños hiperkinéticos con mayor impulsividad, alta reactividad a estímulos, labilidad emocional y extrema hiperactividad, pero con poca afectación de la atención. No obstante, los estudios son de pocos casos, y realizados fundamentalmente por un único grupo; por ello son deseables nuevos trabajos controlados que confirmen la eficacia de los alfa-agonistas en algunos subtipos de hiperkinesia.



**Tabla 10.2.** Estudios con alfaagonistas en los trastornos hiperkinéticos

Autor/año	Casos	Edades	Fármaco	Dosis	Resultados
Hunt (1982)	4	9-14	Clonidina	3-4 mcg/kg/día	Mejoría
Hunt (1985)	12	Media 11,6	Clonidina, placebo	4-5 mcg/kg/día	CLND > Placebo
Hunt (1987)	10	6-14	Clonidina, metilfenidona, placebo	5 mcg/kg/día	CLND = MFD > Placebo
Hunt (1990)	8		Clonidina, placebo	4-5 mcg/kg/día	CLND > Placebo*
Steingard (1993)	54	3-18	Clonidina**	0,025-0,6 mg/día	Mejoría 53-96 %***
Hunt (1995)	13	4-20	Guanfacina	1-2 mg/día	Mejoría significativa
Schahill (1995)	10	8-16	Guanfacina	0,75-3 mg/día	Mejoría significativa***

\* 5 casos con gran mejoría, 2 casos con mejoría discreta.

\*\* Estudio retrospectivo.

\*\*\* Ver texto para comentario.

Wilens *et al.* (1993) han utilizado la clonidina en más de un centenar de niños con trastornos del sueño asociados al trastorno hiperkinético o a su tratamiento con estimulantes. Con una sola dosis nocturna de 0,025-0,4 mg aparece la sedación y el sueño en unos 30 minutos, no apreciándose efectos adversos a la mañana siguiente.

En el tratamiento de la *agresividad* como síntoma fundamental de algunos trastornos de conducta existe por ahora poca experiencia. Kempf *et al.* (1993) la han valorado en un estudio abierto durante un máximo de 18 meses con 17 chicos de 5 a 15 años que mostraban conductas altamente agresivas sobre personas u objetos. A dosis de 0,15-0,4 mg/24 h en 15 de los casos la agresividad pasó de intolerable a moderada o ligera según la escala RAPP.

## Dosis, vías

Antes de iniciar un tratamiento con alfaagonistas es conveniente descartar alteraciones cardiovasculares, incluso con ECG, y tener datos de pulso y tensión arterial que se compararán con los obtenidos hasta la dosis de mantenimiento.

Existe un preparado en parches para su absorción transdérmica no comercializado en España.

La dosis inicial de clonidina es de 0,025 mg/día en niños y 0,05 mg/día en adolescentes. Administrada en 3 o 4 tomas diarias en los niños, y en 2 o 3 en los adolescentes, es como se obtiene la mejor tolerancia y los mayores efectos terapéuticos. Cada semana se aumentará la dosis diaria en 0,025-0,05 mg, hasta alcanzar resultados terapéuticos o llegar a una dosis máxima de 0,5 mg/día (Bruun, 1983).

En los primeros días se aprecia la disminución de la inquietud y la impulsividad. Suelen ser necesarias 3-4 semanas para comenzar a observar el progresivo descenso de los tics. En 2-3 meses se estabiliza la mejoría. A partir del 6.º mes puede empezar a surgir el fenómeno de tolerancia que obliga a un incremento de la dosis para volver a obtener resultados terapéuticos. La clonidina puede dejar de ser efectiva, incluso a pesar de aumentar su dosis (Cohen *et al.*, 1980).

La duración mínima de los tratamientos para poder medir el efecto terapéutico debe ser de 6 hasta 12 semanas.

La retirada brusca de clonidina tiene alto riesgo de hipertensión y taquicardia, pero además provoca la reaparición intensa de los síntomas en la mayoría de los casos. Cuando se reinicia el tratamiento vuelve a tardar semanas o meses en apreciarse la disminución de los síntomas (Leckman *et al.*, 1986).

## **Contraindicaciones**

No debe utilizarse en personas con antecedentes de reacciones alérgicas a la clonidina o sustancias similares.

Las enfermedades cardiovasculares son una contraindicación que requiere valorarse en interconsulta, y en cualquier caso exige medidas de vigilancia más frecuentes.

Los antecedentes depresivos, personales o familiares, pueden llegar a ser una contraindicación absoluta (Hunt *et al.*, 1980).

Por tratarse de una dosificación muy personalizada deben vigilarse la respuesta sintomática y los efectos colaterales, fundamentalmente hasta que se aprecie una respuesta estable.

El paciente y su familia deben ser advertidos del riesgo de su retirada brusca. Cuando se decida ésta se hará paulatinamente durante una semana.

## **Reacciones adversas**

Sequedad de boca, bradicardia, estreñimiento, insomnio, cefaleas, mareos, fatiga y sedación son los efectos más habituales con la clonidina; la guanfacina parece presentarlos con menor intensidad.

La retirada brusca de los alfaagonistas puede causar hiperexcitabilidad, inquietud, temblores, insomnio, arritmia de origen ventricular y casi segura hipertensión. La vuelta a administrarla puede que no sea suficiente, teniendo que añadir alfabloqueantes.

La clonidina puede facilitar la aparición de cuadros depresivos en personas predisuestas.

Los síntomas que más frecuentemente se asocian al uso de clonidina en los trastornos psiquiátricos de menores son irritabilidad y sedación; aparecen en las primeras semanas de tratamiento y remiten paulatinamente. Se sugiere que la dosificación progresiva disminuye la aparición de estos efectos. La sedación puede aparecer al principio, y a dosis muy bajas, pero remite en pocos días.

## Interacciones

Tiene efectos aditivos con otras sustancias de acción similar como la reserpina o la metildopa. Los efectos sedantes sobre el sistema nervioso se incrementan con alcohol y barbitúricos.

Los antidepresivos tricíclicos pueden hacer necesario el aumento de las dosis de clonidina por disminuir su efecto.

Con los neurolépticos no hay interferencias significativas, pudiéndose asociar para reducir la dosis de neuroléptico y obtener resultados similares, así como para obtener efectos complementarios con ambos fármacos.

## Conclusiones

Los estudios controlados con alfaagonistas apoyan su uso en el trastorno de La Tourette, sobre todo en los casos en que no hay respuesta a los tratamientos con neurolépticos. También se puede utilizar este tipo de fármacos para alternarlos con los neurolépticos, y evitar así las reacciones adversas que éstos pueden presentar a largo plazo.

En el trastorno hiperactivo los alfaagonistas actúan preferentemente sobre los síntomas relacionados con la inquietud y la impulsividad, pero no parece influir sobre la capacidad de atención. Los estudios actuales lo sitúan como alternativa terapéutica y como fármaco asociable a los estimulantes.

## BETABLOQUEANTES

### Introducción

Estudios ingleses de los años sesenta pusieron de manifiesto que los betabloqueantes no eran exclusivamente antihipertensivos, sino que también producían efectos beneficiosos sobre síntomas de ansiedad relacionados con el sistema nervioso autónomo como palpitaciones, sudoración y diarreas (Granville-Grossman y Turner, 1966). Desde entonces se han estudiado más extensamente en adultos y muy poco en menores, extendiéndose su aplicación a otros trastornos psíquicos aparte de la ansiedad somática. Uno de los primeros estudios en niños es el de Ludvigsson (1973) para el tratamiento de las jaquecas.

Los betabloqueantes son los únicos antihipertensivos que muestran un efecto favorable sobre algunos síntomas psíquicos de los pacientes hipertensos. En estudios doble ciego la irritabilidad se reduce significativamente en los cuestionarios de medida cuando se usa atenolol, pero no otros tipos de antihipertensores (Fletcher *et al.*, 1992).

### Clasificación

Los betabloqueantes tienen una estructura química similar a la isoprenalina, con afinidad variable por los betarreceptores y diferencias en el anillo aromático que varían la selectividad por los receptores beta-1 y beta-2. Están comercializados alrededor de una veintena de betabloqueantes.

Aparte de su propiedad fundamental, el efecto bloqueador de los receptores beta, las otras propiedades que permiten clasificar a los betabloqueantes son:

1. Actividad adrenérgica intrínseca: se unen al receptor impidiendo la acción del transmisor, teniendo una discreta actividad simpaticomimética mucho menos intensa que la del agonista que inhiben.
2. Efectos iónicos sobre la membrana celular: tienen una acción inespecífica sobre la membrana celular que incrementa, muy ligeramente, su capacidad bloqueadora.
3. Selectividad de órgano: tienen una afinidad más específica por determinados órganos como el corazón.

Según estas tres propiedades pueden establecerse las siguientes diferencias entre los más utilizados en psiquiatría:

**Tabla 10.3.** Clasificación de los betabloqueantes

	Actividad adrenérgica intrínseca	Efectos iónicos de membrana	Selectividad de órgano
Bloqueadores beta-1:			
Atenolol	-	-	+
Metropolol	+	+	+
Bloqueadores beta-1 y beta-2:			
Oxprenolol	+	-	+
Pindolol	+	-	+
Propranolol	-	-	+
Nadolol	-	-	-

#### I. Bloqueadores beta-1:

- a) Atenolol: 3.
- b) Metropolol: 1, 2, 3.

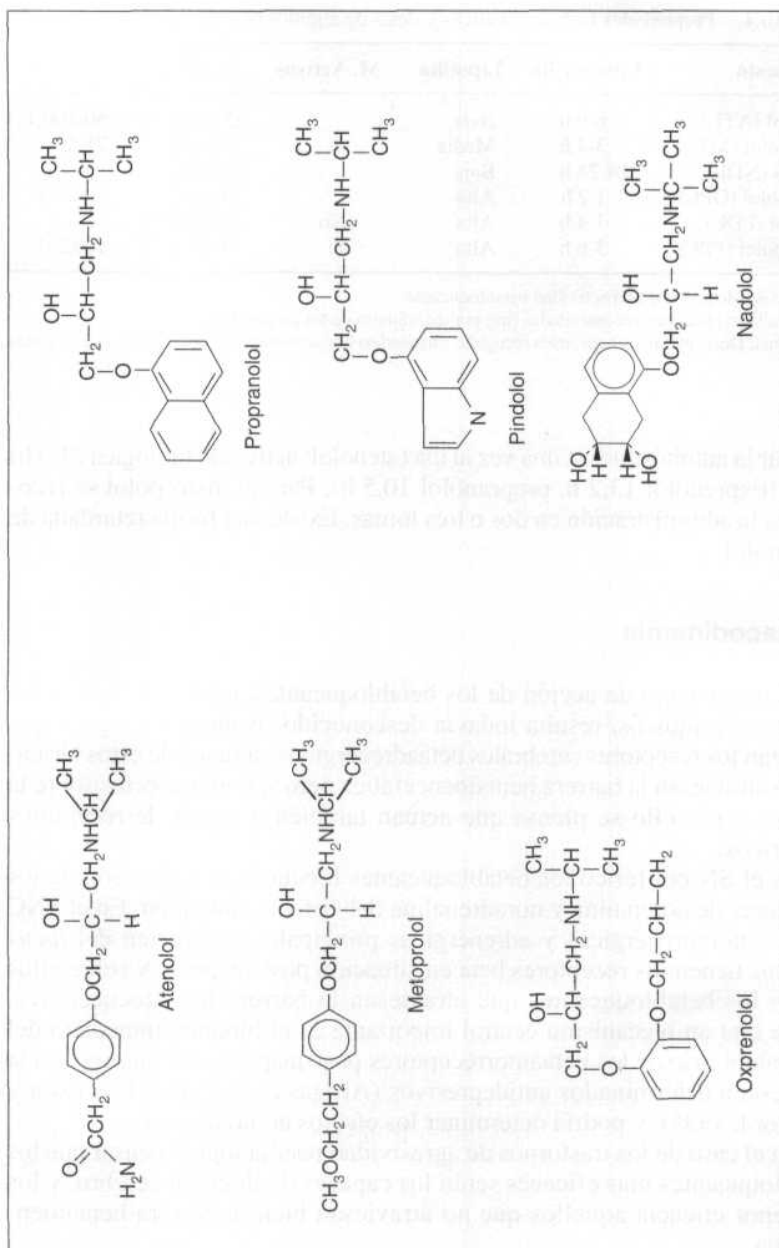
#### II. Bloqueadores beta-1 y beta-2:

- a) Oxprenolol: 1, 3.
- b) Pindolol: 1, 3.
- c) Propranolol: 3.
- d) Nadolol: No tiene 1, 2 ni 3 (Figura 10.2).

## Farmacocinética

Se absorben bastante fácilmente en el tracto gastrointestinal, distribuyéndose rápidamente en el organismo (entre los 5 y los 30 minutos). Su biodisponibilidad varía debido a que difieren en su efecto de primer paso, de lo más intenso en el propranolol y mínimo en el pindolol. Éstos se excretan por la orina en gran parte metabolizados, mientras que otros como el atenolol y el nadolol se excretan en su mayor parte en forma activa. Los más liposolubles (metropolol, oxprenolol, propranolol) atraviesan la barrera hematoencefálica. Algunas propiedades de estos fármacos se resumen en la Tabla 10.4.

Aunque la vida media de eliminación resulta inferior a 19 horas en todos los casos menos para el nadolol, la actividad biológica es diferente y puede



**Figura 10.2.** Estructura química de los betabloqueantes más utilizados en psiquiatría.

**Tabla 10.4.** Propiedades farmacocinéticas y dosis de algunos betabloqueantes

Compuesto	Vida media	Lipofilia	M. Activos	D. Inicio	D. máxima
Atenolol (ATL)	6-9 h	Baja		25 mg/2	50-100,1
Metoprolol (MTL)	3-4 h	Media	Sí	25 mg/2	75,2
Nadolol (NDL)	14-24 h	Baja		30 mg/1	
Oxprenolol (OPL)	1.2 h	Alta		20 mg/2-3	100,2-3
Pindolol (PDL)	3-4 h	Alta	No	2,5 mg/2-3	
Propranolol (PPL)	3-6 h	Alta	Sí	10-20 mg/2	160,2-3

M. Activos: Metabolitos con actividad betabloqueante.

D. Inicio: Dosis iniciales recomendadas (mg por día/número de tomas por día).

D. Máxima: Dosis máximas habituales recogidas en estudios con menores (mg por día/número de tomas por día).

permitir la administración una vez al día (atenolol: actividad biológica 21,3 h) o dos (oxprenolol 13,2 h, propranolol 10,5 h). Para el metoprolol se recomienda la administración en dos o tres tomas. Existe una forma retardada de oxprenolol.

## Farmacodinamia

El mecanismo de acción de los betabloqueantes, en lo referente a los trastornos psíquicos, resulta todavía desconocido. Aunque es seguro que bloquean los receptores cerebrales betaadrenérgicos, algunos de estos fármacos no atraviesan la barrera hematoencefálica pero sí tienen efectos sobre la conducta; por ello se piensa que actúan también a través de receptores periféricos.

En el SN periférico los betabloqueantes bloquean la activación de los receptores de adrenalina y noradrenalina del sistema simpático. En el SNC las vías noradrenérgicas y adrenérgicas principales que parten del *locus ceruleus* tienen los receptores beta en situación postsináptica, y sobre ellos actúan los betabloqueantes que atraviesan la barrera hematoencefálica. Parece que un mecanismo central importante es el bloqueo inmediato del tono inhibitorio de los betaautorreceptores postsinápticos, lo que acelera la respuesta a determinados antidepresivos (Artigas *et al.*, 1984; Davidson y Stamford, 1995), y podría determinar los efectos antiagresivos.

En el caso de los trastornos de agresividad resulta lógico pensar que los betabloqueantes más eficaces serán los capaces de llegar al cerebro, y los de menor eficacia aquellos que no atraviesan bien la barrera hematoencefálica.

## Indicaciones

Las principales indicaciones psiquiátricas de los betabloqueantes son las relacionadas con la agresividad (*episodios de descontrol, trastornos de conducta con agresividad*), y los *trastornos por estrés postraumático*; también se utilizan en la *acatisia por neurolépticos*, en el *temblor por litio* y en la *jaqueca*. En los *trastornos por ansiedad* de la infancia y la adolescencia aún está por aclararse su eficacia. En los estados de *ansiedad situacional* excesiva (exámenes, actuaciones en público) también resultan eficaces para mitigar los síntomas de carácter más somático.

Cuando la *agresividad* es el síntoma predominante en los trastornos de conducta, Ratey *et al.* (1983) refieren experiencias favorables con el uso de propranolol. Grizenko y Vida (1988) describen dos chicos de 12 años tratados con 150 mg/día de propranolol debido a su conducta agresiva con descontrol episódicos; al comenzar con 10 mg cada 8 horas no se apreciaron cambios, pero la mejoría fue apareciendo a medida que se aumentaba la dosis, siendo muy marcada con 50 mg/8 h.

Uno de los grupos más amplios es el tratado por Williams *et al.* (1982), compuesto por 11 niños y 15 adolescentes con trastorno orgánico cerebral y episodios de descontrol impulsivo-agresivo que no habían respondido a otros tratamientos. Los diagnósticos eran del grupo de las alteraciones de la conducta, dos con trastorno profundo del desarrollo y 13 de ellos con déficit mental. Tras un seguimiento de 2 a 30 meses encontraron una mejoría entre moderada y marcada en el 80 por 100 de los casos.

Las dosis óptimas eficaces de propranolol eran alcanzadas paulatinamente y variaban entre 50 y 960 mg/día, con una dosis media de 160 mg/día.

Hasta el momento los estudios publicados sobre el tratamiento de niños y adolescentes son esperanzadores, pero de pocos casos y abiertos (Kuperman y Stewart, 1987; Silver y Yudofsky, 1985).

Se ha referido su eficacia en los *trastornos por estrés postraumático* en los adultos. En menores con formas agudas de estrés postraumático, Famarlo *et al.* (1988) han observado mejoría significativa en 11 niños tratados con una dosis máxima de 2,5 mg/kg/día. Las puntuaciones del listado de síntomas disminuyeron significativamente coincidiendo con el uso de propranolol. Sólo en tres casos los efectos adversos impidieron alcanzar la dosis máxima. El tratamiento se mantuvo durante dos semanas a la dosis máxima y se fue reduciendo hasta retirarlo en cinco semanas.

En el tratamiento de la *ansiedad* se han presumido buenas respuestas en las expresiones somáticas con alteraciones del sistema nervioso autónomo (Lader, 1976).



En un estudio abierto Nissen (1978) encontró resultados entre muy buenos y satisfactorios en 15 de 24 niños de 9,8 años de edad media que presentaban manifestaciones somáticas de ansiedad. A dosis medias de 20-100 mg/día de oxprenolol se apreció una buena tolerancia y ausencia de signos de habituación. No se apreciaron efectos favorables en síntomas de insomnio, inquietud por ansiedad u obsesiones; en el síndrome de hiperventilación existe algún informe aislado favorable (Joorabchi, 1977). Aunque son más frecuentes las relaciones de fracasos, existe también alguna referencia de éxito en el tratamiento de la tartamudez en adolescentes (Kymissis y Martin, 1990).

## Dosis

Medidas previas: Es obligado descartar alteraciones cardiovasculares y asma bronquial: en el primer caso debe hacerse interconsulta; en el segundo no está justificado el uso de estos fármacos salvo que la gravedad y la falta de respuesta a otros tratamientos apoyen su uso; en tales casos sería más precavido utilizar betabloqueantes beta-1 selectivos. Es también necesario explorar la presión arterial y la frecuencia cardiaca para compararla con sucesivas tomas a lo largo del tratamiento.

La prescripción de los betabloqueantes ha de ser progresiva, comenzando por dosis bajas y aumentando cada semana hasta la dosis de mantenimiento. Ésta es variable según los casos y la respuesta terapéutica, aunque medidas como la frecuencia cardiaca de menos de 55/min contraindican el incremento de dosis.

Con el propranolol se comienza con dos o tres tomas de 10 mg o con 0,5-0,8 mg/kg/día; semanalmente se incrementa la dosis al doble, contrastando los cambios en la sintomatología y la frecuencia cardiaca. La dosis máxima de propranolol puede ser muy alta, pero siempre debe controlarse la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, siendo obligada la consulta de cardiología con ECG a dosis superiores a 120 mg/24 h.

La retirada de cualquier betabloqueante debe hacerse de forma paulatina, en 1-2 semanas.

## Contraindicaciones

La hipersensibilidad a alguno de ellos es una contraindicación absoluta para el uso de cualquier betabloqueante.

La contraindicación principal de los betabloqueantes es el asma bronquial, pudiendo desencadenar crisis asmáticas en personas que lo padecen al administrarles algunos betabloqueantes; el riesgo es menor con betablo-

queantes selectivos de los receptores beta-1 (atenolol, metoprolol). El metoprolol, por ejemplo, se ha utilizado en un niño de 11 años con antecedentes asmáticos (25 mg/12 h) sin efectos adversos y consiguiendo la desaparición de los descontrolados agresivos (Matthews-Ferrari y Karroum, 1992). La existencia de afecciones cardiovasculares, diabetes o hipertiroidismo, exige interconsulta para valorar adecuadamente los riesgos de su uso.

## **Reacciones adversas**

Con dosificaciones crecientes, los betabloqueantes son bastante bien tolerados, sin que se presenten efectos secundarios importantes.

### ***Cardiorrespiratorias***

Por el bloqueo beta-1 adrenérgico se produce bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y bloqueo auriculoventricular. No son efectos obligadamente dosis-dependientes; por ello deben seleccionarse bien los pacientes a tratar y mantenerse las rutinas de control. La mayoría de estos efectos se producen en pacientes con cardiopatías compensadas, por actividad simpática. Un test recomendable consiste en utilizar a prueba una dosis baja del betabloqueante (por ej., 10-20 mg/día de propranolol en dos tomas diarias durante dos días en los que se mide la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, comparándolas con los datos previos a su administración).

También puede producirse una disminución del riego periférico por vasoconstricción.

En pacientes predispuestos se disminuye la broncodilatación beta-adrenérgica; por ello está contraindicados en pacientes con asma alérgica, más los que tienen efecto sobre los receptores beta-2. En los pacientes que presenten asma por el uso de betabloqueantes puede utilizarse aminofilina.

### ***Digestivas***

Los betabloqueantes producen incremento de la motilidad intestinal, lo que en algunos casos da lugar a espasmos y diarreas de intensidad discreta.

### ***Otras***

Modifican la respuesta a la hipoglucemia por inhibir la liberación de glucosa de los depósitos de glucógeno. Además pueden ocultar los síntomas de la hipoglucemia (ansiedad, sudoración, taquicardia e hipertensión).

Las erupciones cutáneas son poco frecuentes, no estando descritas en menores.

## ***Sistema nervioso central***

La variada liposolubilidad de los betabloqueantes puede determinar variaciones en estos síntomas. Los más referidos son las alteraciones del sueño (pesadillas, variaciones del patrón de sueño, insomnio), disforia, astenia y depresión. Yudofsky (1981) insiste en que la depresión causada por betabloqueantes es un efecto mucho menor de lo habitualmente referido.

## **Interacciones**

Una teórica interacción general puede deberse a los cambios que los betabloqueantes produzcan en los parámetros cardiocirculatorios de cada paciente, por afectar la velocidad de distribución y eliminación de muchos fármacos.

Determinados fármacos como la cimetidina pueden aumentar la biodisponibilidad de los betabloqueantes, y otros disminuirla como la rifampicina, el fenobarbital y la fenitoína. En ambos casos se afectan más los betabloqueantes con fenómeno de primer paso hepático como el metoprolol y el propranolol.

El alcohol disminuye la velocidad de absorción de los betabloqueantes.

Gillete y Tannery (1994) han descrito el incremento de los niveles plasmáticos de imipramina, hasta niveles subtóxicos, en dos niños de 9 años tratados en biterapia con propranolol. En adultos se ha descrito el incremento de los niveles de tioridazina cuando se asocia a propranolol (Silver *et al.*, 1986).

El uso de clorpromazina y propranolol asociados produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos.

## **Conclusiones**

Existiendo algunos estudios controlados en adultos que apoyan la eficacia de los betabloqueantes en la conducta agresiva e impulsiva (Greendyke *et al.*, 1986), todavía está por desarrollarse el estudio sistemático en niños y adolescentes de su eficacia y su seguridad. Por el momento puede considerarse como un tratamiento a considerar cuando han fracasado otros más experimentados (Polakoff *et al.*, 1986; Jenkins y Maruta, 1987; Grizenko y Vida, 1988).

Los estudios sobre la ansiedad y el estrés postraumático son todavía más escasos, aunque sugerentes de que pueden aliviar determinados síntomas somáticos.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Althaus M, Vink HJ, Minderaa RB *et al.* Lack of effect of clonidine on stuttering in *chMrcn. Am J Psychiatry*, 1995; 752: 1087-1089.
- Artigas F, Pérez V, Álvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 57:248-251.
- Brodgen RN, Pinder RM, Sawyer PR *et al.* Low-dose clonidine: A review of its therapeutic efficacy in migraine prophylaxis. *Drugs*, 1975; 10: 357-365.
- Bruun R. *Tour Synd Assoc medical update: Treatment with clonidine*. Tourette Syndrome Assoc. Newsletter: Spring, 1983.
- Clark CR, Geffen GM, Geffen LB. Role of monoamine pathways in attention and effort: effects of clonidine and methylphenidate in normal adult humans. *Psychopharmacology*, 1986; 90: 35-39.
- Cohen DJ, Shaywitz BA, Young JC *et al.* Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of chronic multiple tics of Gilles de la Tourette. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1979; 18: 320-341.
- Cohen DJ, Detlor J, Young JC, Shaywitz BA. Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1980; 37: 1350-1357.
- Davidson C, Stamford JA. Pindolol potentiates the effect of paroxetine on 5-HT efflux in the rat dorsal raphe nucleus. *Europ Neuropsychopharmacol*, 1995; 5(3): 278.
- Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment of childhood post-traumatic stress disorder, acute type: A pilot study. *Am J Dis Child*, 1988; 742: 1244-1247.
- Fletcher AE, Bulpitt CJ, Chase DM *et al.* Quality of life with three antihypertensive treatments: Cilazapril, Atenolol, Nifedipine. *Hypertension*, 1992; 19: 499-507.
- Gillette DW, Tannery LP. Beta blocker inhibite tricyclic metabolism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 223-224.
- Goetz CG, Tanner CM, Wilson RS *et al.* Clonidine and Gilles de la Tourette's syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann Neurol*, 1987; 27: 307-310.
- Granville-Grossman KL, Turner P. The effects of propranolol on anxiety. *Lancet*, 1966; 7: 788.
- Greendyke RM, Kantner DR, Schuster DB *et al.* Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: A double-blind crossover, placebo-controlled study. *J Nerv Ment Dis*, 1986; 174: 290-294.
- Grizenko N, Vida S. Propranolol treatment of episodic dyscontrol and aggressive behavior in children. *Can J Psychiatry*, 1988; 33: 776-778.
- Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1992; 72: 420-430.
- Hunt RD. Treatment effects of oral and transdermal clonidine in relation to methylphenidate: An open-pilot study in ADD-H. *Psychopharmacol Bull*, 1987; 23: 111-114.

- Hunt RD, Cohen DJ, Shaywitz SE *et al.* Strategies for study of the neurochemistry of attention deficit disorder in childhood. *Schizophr Bull*, 1982; 8: 236-252.
- Hunt RD, Cohen DJ, Anderson, G *et al.* Possible change in noradrenergic receptor sensitivity following methylphenidate treatment: Growth hormone and MHPG response to clonidine challenge in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci*, 1984; 35: 885-897-
- Hunt RD, Capper L, O'Connell P. Clonidine in child and adolescent psychiatry. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1990; 7: 87-102.
- Hunt RD, Arnsten AF, Asbell MD. An open trial of guanfacine on the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34: 50-54.
- Jenkins SC, Maruta T. Therapeutic use of propranolol for intermittent explosive disorder. *Mayo Clin Proc*, 1986; 62: 204-214.
- Joorabchi B. Expressions of the hyperventilation syndrome in childhood. *Clin Pediatrics*, 1977; 16: 1110-1115.
- Kemph JP, DeVane CL, Levin GM *et al.* Treatment of aggressive children with clonidine: results of an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32:577-581.
- Kinzie JD, Leung P. Clonidine in cambodian patients with post-traumatic stress disorder. *J Nerv Mental Dis*, 1989; 177: 546-550.
- Kuperman S, Stewart MA. Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. *Psychosomatics*, 1987; 28: 315-319.
- Kymissis P, Martin E. Antistuttering medication? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 840.
- Lader M. Mechanisms of stress and anxiety. En: Kielholz P (ed.). *Betablockers and the central nervous system, Int. Symposium*. Bern: Huber Publ., 1976: págs. 481-492.
- Leckman JF, Detlor J, Harcherick DF *et al.* Short- and long-term treatment of Tourette's syndrome with clonidine: A clinical perspective. *Neurology*, 1985; 35: 343-351.
- Leckman JF, Ort S, Caruso KA *et al.* Fenómeno de rebote en el síndrome de Tourette tras la suspensión brusca de clonidina. *Arch Gen Psychiatry*, 1986; 43: 1168-1176.
- Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA *et al.* Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 324-328.
- Ludvigsson J. Propranolol in the treatment of migraine in children. *Lancet*, 1973; 2: 799.
- Matthews-Ferrari K, Karroum N. Metoprolol for aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 994.
- Mesulam MM, Petersen RC. Treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: Eight-year, practice-based experience in a predominantly adult population. *Neurology*, 1987; 37: 1828-1833.
- Nissen G. The anxious child. En: Nissen G (ed.). *The role of drugs in the treatment of behavioural disorders in children*. Bern: Huber Publ., 1978; págs. 51-60.

- Polakoff S, Sorgi P, Ratey J. The treatment of impulsive and aggressive behavior with nadolol. *J Clin Psychopharmacol*, 1986; 6: 125-126.
- Ratey JJ, Morrill R, Oxenbarg G. Use of propranolol for provoked and unprovoked episodes of rage. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1356-1357.
- Silver JM, Yudofsky SC. Propranolol for aggression: literature review and clinical guidelines. *International Drug Therapy Newsletter*, 1985; 20: 9-12.
- Schahill L, Chappell PB, Riddle MA *et al*. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's Syndrome: Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34: 1140-1146.
- Shenker A. The mechanism of action of drugs used to treat attention-deficit hyperactivity disorder: Focus on catecholamine receptor pharmacology. *Advances in Pediatric*, 1992; 39: 337-382.
- Silver JM, Yudofsky SC, Kogan M. Elevation of thioridazine levels by propranolol. *Am J Psychiatry*, 1986; 143: 1290-1291.
- Steingard R, Biederman J, Spencer T *et al*. Comparison of clonidine response in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993; 32: 350-353.
- Truong DD, Bressman S, Shale II, Fahn S. Clonazepam, haloperidol and clonidine in tics disorders. *South Med J*, 1988; 81: 1103-1105.
- Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 424-426.
- Williams DT, Mehl R, Yudofsky SC *et al*. The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1982; 27: 129-135.
- Young JG, Leven LI, Kontt PJ *et al*. Tourette's syndrome and tic disorders. En: Wiener JM (ed.). *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescents disorders*. New York: Wiley and Sons, 1985.
- Yudofsky SC, Williams D, Gorman J. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndrome. *Am J Psychiatry*, 1981; 138: 218-220.





# 11

## FÁRMACOS OPIÁCEOS, HIPNÓTICOS Y NOOTRÓPICOS

Alfonso Velasco Martín

### FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los fármacos analgésicos disminuyen la percepción de la sensación dolorosa. Se distinguen clásicamente dos tipos de dolor: el dolor profundo, visceral, con angustia e intenso componente vegetativo, que es aliviado por los hipoanalgésicos, como la morfina o sus sucedáneos, y el dolor osteomusculoarticular, de origen inflamatorio, que es aliviado por los antitérmico-analgésicos, como los salicilatos o las pirazolonas.

Vamos a exponer, en primer lugar, los medicamentos hipnoanalgésicos.

#### ***Hipnoanalgésicos***

Los hipnoanalgésicos son fármacos conocidos desde la antigüedad más remota; los sumerios, desde el cuarto milenio antes de nuestra era, utilizaban el opio con extraordinaria profusión, difundiéndose su uso posteriormente a Egipto, Grecia, Roma, etc. El opio es el jugo desecado de la *Papaver somniferum* (adormidera), y se obtiene incindiendo longitudinalmente las cápsulas antes de su madurez; por la incisión sale un jugo lecho-



so que se deja fermentar y se deseca, y así se obtiene el opio que contiene dos tipos de alcaloides: los *fenantrénicos* (morfina, codeína, tebaína, oripavina, etc.), y los *bencilisoquinolínicos* (papaverina, gnoscapina, etc.). Aunque ambos tipos de alcaloides se encuentran juntos en una misma planta, tienen propiedades farmacológicas muy diferentes; los alcaloides fenantrénicos son analgésicos y espasmógenos, y su uso prolongado produce toxicomanía; los alcaloides bencilisoquinolínicos no son analgésicos ni aditivos, pero son potentes espasmolíticos. En este capítulo se va a tratar, en primer lugar, de los alcaloides fenantrénicos del opio y a continuación de los análogos sintéticos. La Figura 11.1. representa la estructura de la morfina.

## Alcaloides fenantrénicos del opio

La morfina es el alcaloide fenantrénico más importante del opio: es una sustancia sólida cristalina, insoluble en agua, muy soluble en los disolventes orgánicos y en los ácidos con los que forma sales hidrosolubles.

*Farmacocinética.* Los alcaloides fenantrénicos del opio (morfina, codeína, etc.) se absorben cuando se administran por vía oral en los tractos altos del intestino delgado, aunque, sin embargo, esta absorción es pobre en el caso de la morfina y buena en el caso de la codeína; por vía parenteral, la absorción es mejor, siendo el periodo de latencia de treinta minutos aproximadamente y dura de 3 a 5 horas, y el máximo se alcanza al cabo de una hora. La morfina se distribuye uniformemente por todas las estructuras, se une a las proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica y también la barrera placentaria; de ahí el peligro de su administración en el parto, pues provocan asfixia en el recién nacido; la morfina alcanza elevadas concentraciones en la leche; de ahí viene la contraindicación de la morfina y sus sucedáneos durante la lactancia, ya que se han dado casos de depen-

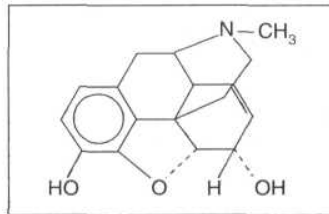


Figura 11.1. Estructura de la morfina.

dencia morfinica en lactantes con un cuadro grave de abstinencia. La morfina se inactiva en el hígado, donde se conjuga con ácido glicurónico y sulfúrico. La codeína en el organismo se transforma en morfina. La morfina se elimina en forma libre y conjugada por la orina, jugo gástrico y glándula mamaria. La semivida plasmática de la morfina es de 3 horas, su volumen de distribución (Vd) es de 3,2-1 kg y sus concentraciones plasmáticas de 65-80 ng/ml.

### **Acciones farmacológicas**

*Sistema nervioso central.* Son acciones muy complejas y difíciles de describir, pues la droga tiene efectos estimulantes y depresores: predominan los depresores a nivel de la corteza y el hipotálamo; los efectos estimulantes tienen lugar a nivel de la médula; en cuanto al bulbo, unos centros son estimulados (vómito) y otros deprimidos (centro respiratorio y de la tos).

Un animal es tanto más sensible a la acción de la morfina cuanto más elevado esté en la escala filogenética; a mayor diferenciación, mayor predominio de los efectos depresores; en el caballo, gato y ratón predominan los efectos excitantes; en el hombre y conejo, los depresores; en la mujer y en el niño predominan más los efectos excitantes que en el varón adulto.

A la dosis de 1 centigramo alivia el dolor, suprime las sensaciones desagradables (miedo, aprensión, hambre, etc.), produce euforia, y si el ambiente es propicio el sujeto se duerme. Dosis más altas provocan sueño y, aún mayores, coma. Como puede observarse, la depresión es selectiva; vamos a examinar con más detalle estas acciones:

a) Analgesia. Es la acción fundamental; este efecto es muy selectivo, pues en principio no se afectan otras modalidades de sensación y, si esto ocurre, en muy escasa cuantía; tampoco son afectadas seriamente las funciones intelectuales e incluso puede aumentar el rendimiento bajo la acción de estos fármacos. La morfina es eficaz en todo tipo de dolor (visceral, muscular, superficial); se obtienen mejores resultados en el dolor continuo que en el dolor intermitente. El grado y duración de la analgesia varía con arreglo a la vía de administración; por vía intravenosa el máximo de analgesia se presenta a los 20 minutos y por vía hipodérmica entre los 60 y 90 minutos, persistiendo de 3 a 4 horas el efecto en el caso concreto de la morfina.

Los mecanismos por los cuales la morfina y sus derivados suprimen el dolor han sido precisados por Wolf *et al.* en 1940, y son los siguientes:

- 1." La morfina eleva el umbral de percepción dolorosa.
- 2." Modifica la reacción al dolor, debido a sus efecto euforizantes; suprime la aprensión del enfermo que espera recibir el dolor y los siente de forma atenuada y soportable.

3.º La morfina provoca sueño que, de por sí, eleva ya bastante el umbral doloroso de un 50 a un 100 por 100.

b) Euforia. La morfina reduce la aprensión, y las sensaciones desagradables. El individuo se encuentra menos inhibido, se le eleva el tono vital y esto le produce un bienestar llamado euforia; no obstante, en algunos individuos produce disforia, pues la droga les provoca ansiedad, náuseas y vómitos; se comprende que en estos sujetos la presentación de toxicomanía es muy difícil. La heroína es muy euforizante, de ahí su peligrosidad. La nalorfina produce intensa disforia.

c) Hipnosis. Dosis suficientes producen sueño, que va precedido de analgesia, por lo que estos preparados son útiles en los casos de insomnio por dolor, y parece ser que la acción hipnótica está relacionada con los sistemas multineuronales y multisinápticos de la formación reticular y parecen deprimir la actividad del sistema reticular activador de *Magún* y *Moruzzi*.

d) Electroencefalograma. A dosis bajas no le altera y con dosis mayores provocan la aparición de las ondas delta, características del sueño. En los toxicómanos aumenta la actividad alfa en relación con el individuo normal.

e) Tronco del encéfalo. Son variables los efectos. Los hipnoanalgésicos naturales deprimen el centro respiratorio, la muerte por sobredosificación se debe siempre a un fallo respiratorio, disminuye el volumen minuto respiratorio, eleva el umbral del centro respiratorio a su natural estimulante el CO<sub>2</sub>; dosis altas producen respiración de Cheyne-Stokes, anoxia anóxica y acidosis respiratoria.

Provoca náuseas y vómitos por estimulación vagal en la zona quimiorreceptora próxima al centro del vómito. Un derivado suyo, la apomorfina, es potente emético de acción central.

Al estimular el núcleo del tercer par, provoca miosis, signo muy característico.

f) Médula espinal. Inhibe los reflejos polisinápticos y estimula los monosinápticos; en la rana produce convulsiones. Potencia a los convulsivos.

g) Efecto vagal. Altas dosis provocan bradicardia, incrementando el tono y la motilidad del aparato digestivo.

h) Líquido cefalorraquídeo. Aumenta su presión; 1 centigramo de morfina eleva la presión de 30 a 50 mm de H<sub>2</sub>O; este aumento es secundario a la depresión respiratoria, ya que existe un incremento de CO<sub>2</sub>, que es vasodilatador.

Resumiendo y sintetizando, podemos afirmar que la morfina sobre el sistema nervioso central provoca una *leucotomía farmacológica reversible*.

*Tracto gastrointestinal.* Los alcaloides fenantrénicos tienen una acción espasmógena, provocan la contracción de todos los esfínteres e incrementan el tono de la musculatura intestinal.

En el estómago disminuye la motilidad, aumenta el tono, se produce contractura del esfínter pilórico, retarda la secreción de  $\text{ClH}$ , así como el paso del contenido gástrico a duodeno.

Sobre el intestino modifican la propulsión de los alimentos retardando el tránsito intestinal, aumentan la viscosidad del quimo, aumentan el tono del esfínter anal; hay, en suma, constipación.

*Vías biliares.* Los alcaloides fenantrénicos provocan aumento de la presión biliar, que se eleva de sus valores normales (0 a 20 mm, de  $\text{H}_2\text{O}$ ) a 200 y 300 mm  $\text{H}_2\text{O}$ . El máximo efecto se alcanza a los 15 minutos, persistiendo dos horas; el nitrito de amilo contrarresta esta contractura. Disminuye las secreciones biliar y pancreática. La morfina echa la llave al hígado. ¡Ojo a la insuficiencia hepática!

*Aparato cardiovascular.* A dosis normales produce muy poco efecto; dosis más altas producen bradicardia e hipotensión por mecanismo central. Dosis terapéuticas, sin embargo, provocan vasodilatación periférica por liberación de histamina; de ahí el cuidado con que debe ser hecha toda inyección intravenosa de morfina.

Para afectar directamente al miocardio se requieren dosis que jamás se utilizan en clínica; sobre el electrocardiograma puede producir depresión e incluso inversión de la onda T, debido a la anoxia relativa del miocardio causada por la depresión respiratoria.

*Aparato respiratorio.* Aparte de los efectos centrales ya considerados, los alcaloides fenantrénicos provocan constricción bronquiolar, por liberación de histamina. ¡Cuidado con los enfermos asmáticos! Deprimen la tos por mecanismo central, provocan acidosis respiratoria e hiperlactacidemia. La codeína, heroína, dionina y dicodid tienen una acción antitusígena muy marcada.

*Aparato urinario.* La morfina y sus derivados poseen acción antidiurética por un doble mecanismo: a) por vasoconstricción de la arteria renal, y b) por liberar hormona antidiurética. Aumenta la contracción del uréter y detrusor vesical. No hay que olvidar que la morfina echa la llave al riñón.

*Aparato genital.* Los alcaloides fenantrénicos en el varón disminuyen la libido y, aunque mantienen la erección, inhiben la eyaculación. En la mujer pueden producir oligomenorrea y amenorrea; a dosis terapéuticas no afectan la motilidad uterina. En el parto atraviesan las barreras placentaria, deprimiendo el centro respiratorio del feto.

*Efectos metabólicos.* Los alcaloides fenantrénicos del opio descienden la temperatura corporal, disminuyen el consumo de oxígeno, provocan

hiperglucemia, descenso del glucógeno hepático, y falsa glicosuria por liberación de catecolaminas, descienden el metabolismo basal por deprimir la actividad del centro termorregulador del hipotálamo y producen hipercalcemia e hipofosfatemia, pero esto no tiene interés práctico.

*Glándulas de secreción interna.* Estas drogas provocan un aumento de los 17 cetoesteroides urinarios en personas normales, pero disminuye la eliminación en personas adictas. Se ha demostrado que la morfina provoca una depleción de ácido ascórbico de la corteza suprarrenal. El hipotiroidismo aumenta la sensibilidad a la morfina y sus derivados.

*Sangre.* Much (1924) describió un efecto hipercoagulante en la morfina, pues parece ser que actúa como quinasa.

*Músculo estriado.* Solimán ha descrito una acción curarizante en la morfina.

*Piel y mucosas.* Los alcaloides fenantrénicos estimulan la sudoración, producen prurito, son vasodilatadores e irritantes locales; la dionina presenta al máximo esta acción, por lo que se aplica en Oftalmología para el tratamiento de las úlceras corneales.

*Comparación de los distintos preparados.* Como en el caso de los glucósidos cardiacos, todos los alcaloides fenantrénicos, naturales y semi-sintéticos, tienen la misma acción farmacológica; las diferencias son de índole puramente cuantitativa. En la Tabla 11.1 se exponen estas diferencias de forma breve y resumida.

*Mecanismo de acción.* Los analgésicos opioides se fijan sobre receptores específicos localizados en el cerebro, médula espinal y órganos periféricos como el intestino. Los tres subtipos de receptores opioides implicados en la analgesia son: mu, delta y kappa; estas sustancias imitan las acciones de péptidos opioides endógenos (encefalinas y endorfinas). De acuerdo con el tipo de interacción con los receptores se distinguen tres tipos de sustancias: los *agonistas morfínmiméticos*, que actúan fundamentalmente sobre receptores mu y tal vez en los kappa y delta; los *antagonistas opioides* como la naloxona y la naltrexona, que carecen de actividad agonista para cualquier receptor, y los *opioides con acciones mixtas o agonistas antagonistas* (sustancias como la nalorfina o la pentazozina), que son agonistas para unos receptores y antagonistas o agonistas muy débiles para otros; también se debe incluir en este grupo a la buprenorfina, que se comporta como agonista parcial; empleando opioides con acciones mixtas el riesgo de dependencia es menor que con los agonistas morfínmiméticos puros. En la Tabla 11.2 se representan los receptores opioides, sus principales agonistas y algunos de los efectos mediados por su activación. Los opiáceos ocasionan hiperpolarización e inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central, plexo mientérico y otras estruc-

Tabla 11.1. Estudio comparativo de los hipnoalérgicos naturales y semisintéticos

Druga	Potencia	Dosis (mg)	Eficacia vía oral	Efecto máximo en minutos	Duración en horas	Depresión respiratoria	Efectos secundarios	Euforia	Tolerancia	Adicción	Poder antitusígeno
Morfina	1	10	Escasa	90	4-5	Intensa	Intensos	Intensa	Marcada	Intensa	1-3
Codeína	1/6	60	Buena	90	2-3	Escasa	Escasos	Escasa	Lenta	Mínima	1
Dionina	1/6	60	Buena	90	2-3	Escasa	Escasos	Escasa	Lenta	Mínima	1
Heroína	5	2	Escasa	30	2-3	Intensísima	Marcados	Intensísima	Muy marcada	Máxima	1
Dilaudid	5	2	Buena	30	3	Intensa	Escasos	Intensa	Marcada	Intensa	0,5
Metopón	3	3	Buena	30	3	Moderada	Escasos	Media	Marcada	Intensa	0,5
Desomorfin	10	1	Buena	50	3	Intensa	Escasos	Media	Marcada	Intensa	-
Numorfán	10	1	Buena	50	3	Intensa	Escasos	Media	Marcada	Intensa	-
Dicodid	1/2	15	Buena	35	3-4	Mínima	Escasos	Escasa	Lenta	Escasa	1
Dihidrocodeina	1/3	30	Buena	-	3-4	Mínima	Escasos	Escasa	Lenta	Escasa	-
Folcodina	1/5	60	Buena	90	2-3	Mínima	Escasos	Escasa	Lenta	Escasa	1
Nalorfina (1)	1	10	Escasa	90	3-4	Intensa	Marcados	?	?	Nulla	-
Naloxona (2)	-	0,4-0,8	Escasa	-	1-4	-	Escasos	-	-	Nulla	-
Naltrexona (2)	-	50	Buena	-	24	-	Escasos	-	-	Nulla	-
Buprenorfina (1)	25-50	0,3-0,6	Buena	-	6-8	Moderada	Escasos	Escasa	Moderada	Moderada	-
Butorfanol (1)	3-5	1-4	Escasa	-	3-4	Moderada	Escasos	Escasa	Moderada	Moderada	-
Nalbupina (1)	1	10	Escasa	90	3-6	Moderada	Escasos	Escasa	Moderada	Moderada	-
Etorfina (3)	400-1.000	0,074	Escasa	-	1-2	Intensa	-	-	-	-	-
Diprenorfina (2)	-	-	Escasa	-	-	-	-	-	-	-	-

Nota: Se considera que la morfina posee una potencia analgésica de 1.

(1) Fármaco con acción agonista-antagonista.

(2) Fármaco antagonista puro.

(3) Empleo exclusivo en veterinaria para inmovilizar animales. La diprenorfina invierte los efectos de la etorfina.

**Tabla 11.2.** Receptores opioides: ligandos y efectos

Receptor	Ligando prototipo	Principales efectos
mu (*)	Morfina y la mayoría de los péptidos opioides.	Analgésia supraespinal. Liberación de prolactina. Catalepsia. Depresión respiratoria. Reducción del tránsito intestinal. Efectos cardiovasculares. Modificación del turnover de dopamina en SNC. Ingesta. Miosis. Euforia. Inhibición de liberación de LH y testosterona.
delta	Enkefalinas y análogos pentapéptidos.	Analgésia espinal. Modificación del turnover de dopamina en SNC. Inhibición de la contracción en conducto deferente de ratón. Inhibición de la liberación de LH y testosterona.
kappa	Ketociclazocina, pentazocina.	Analgésia espinal. Inhibición de la liberación de ADH. Sedación. Ingesta. Modificación del turnover de dopamina en SNC.
épsilon	Beta endorfina.	Analgésia. Inhibición de la contracción del conducto deferente del ratón.

(\*) Del receptor mu se han descrito dos subtipos mu<sub>1</sub> y mu<sub>2</sub>.

El receptor sigma no es opioide; el ligando prototipo es la N-alilnormetazocina y es el responsable de los efectos psicomiméticos de algunos hipnoanalgésicos.

Adaptado de Lorenzo *et al.*, 1993; Flórez, 1992; Velasco y Álvarez, 1988; Velasco, 1993, con modificaciones.

turas. La hiperpolarización se debe a un incremento de la entrada de potasio y a una reducción de la entrada de calcio; a nivel bioquímico los opioides inhiben la actividad adenilciclasa.

*Toxicidad y efectos no deseados.* La administración crónica de morfina produce dependencia física y psicológica que es cruzada para todos los opioides naturales, semisintéticos y sintéticos. La intoxicación aguda cursa con coma, miosis, Babinski positivo, depresión respiratoria, cianosis intensa, respiración de Cheyne-Stokes, hipotensión, hipotermia, oliguria, anuria y midriasis anóxica. La intoxicación aguda se trata con una antagonista

opioide puro como la naloxona por vía intravenosa 0,4-0,8 mg que se repite cada dos horas; en caso de no disponer de esta sustancia puede recurrirse a la nalorfina agonista parcial que neutraliza la morfina miligramo a miligramo. Si no se conoce la dosis tóxica de morfina se administra 10 mg de nalorfina cada 15 minutos hasta obtener la recuperación del enfermo.

*Aplicaciones terapéuticas.* La morfina se emplea en el tratamiento del dolor visceral, continuo, con intenso componente protopático resistente a analgésicos más suaves; es especialmente útil en el dolor canceroso, edema agudo de pulmón, diarrea, cólico, pero asociada a espasmolíticos y en la tos, aunque en este caso se prefieren sustancias más inocuas.

*Contraindicaciones y precauciones.* La morfina está contraindicada o debe administrarse con extraordinaria precaución en el asma bronquial, anoxia, hepatopatías, nefropatías, traumatismos craneoencefálicos, convulsiones, hipotiroidismo, niños y ancianos, y en el cólico biliar.

*Interacciones.* Los opioides ven potenciados sus efectos depresores centrales cuando se asocian a neurolépticos, ansiolíticos, hipnóticos, beta-bloqueantes; es muy peligrosa su asociación con los inhibidores de mono-amino-oxidasa (MAO), ya que se comportan como inhibidores enzimáticos múltiples. La reserpina antagoniza el efecto de los opioides.

*Preparados, vías de administración y dosificación.* La dosis parenteral de la morfina es de 10 mg que se repite tantas veces como se considere necesario (4-6 veces al día). Recientemente se han introducido preparados de morfina para uso oral de liberación prolongada útiles en el alivio del dolor canceroso; se presentan en comprimidos de 10 y 30 mg.

## Hipnoanalgésicos sintéticos

Se resumen en la Tabla 11.3.

## Naloxona-naltrexona: antagonistas narcóticos

La naloxona y la naltrexona son fármacos semisintéticos antagonistas puros de los receptores opioides. La naloxona tiene una vida media muy corta y apenas se absorbe por vía oral; por ello se prefiere para el tratamiento de las sobredosis de opioides. La naltrexona se absorbe mejor por vía oral y su vida media es mucho más prolongada, por lo que se emplea preferentemente en la deshabituación de sujetos adictos a heroína.

La fórmula de estas sustancias se representa en la Figura 11.2.



Tabla 11.3. Hipnoanalégsicos sintéticos

Grupo analégsico	Farmacocinética	Mecanismo de acción y acciones farmacológicas	Toxicidad	Indicaciones	Posología
<i>Fenilpiperidinas</i>					
Meperidina o Dolantina	Buena absorción oral, aunque también se administra parenteralmente, se biotransforma por hidrólisis y N-dealquilación, eliminación renal.	<i>Mecanismos de acción:</i> El general de los morfínicos. <i>Acciones:</i> Analégsica, siendo su potencia 5-10 veces inferior a la de la morfina, anticolinérgica, espasmolítica, amitiusigénica, depresora del centro respiratorio. Comunes a los demás opiáceos. Comunes a los demás opiáceos. Comunes a los demás opiáceos.	Depresión respiratoria, hipotensión ortostática, bradicardia, vértigos, delirio, alucinaciones. Farmacodependencia con síndrome de abstinencia.	Las generales de los analégsicos narcóticos.	25-100 mg por todas las vías. No asociar a los IMAO.
Alfaprodina ( <i>Nixentil</i> ) Anileridina ( <i>Leritine</i> ) Citrato de etioheptazina ( <i>Zactane</i> ) Eslato de pimitodina ( <i>Alvodine</i> )	— — — —	Comunes a los demás opiáceos. Comunes a los demás opiáceos. Comunes a los demás opiáceos. Comunes a los demás opiáceos.	La de los analégsicos narcóticos. La de los hipnoanalégsicos. La de los hipnoanalégsicos. La de los hipnoanalégsicos.	Las generales de los hipnoanalégsicos. Las generales de los hipnoanalégsicos. Las generales de los hipnoanalégsicos. Las generales de los hipnoanalégsicos.	20-60 mg cada 3-4 horas. 20-50 mg cada 3-4-6 horas. 75 mg 3-4 veces al día. 10-50 mg oral o 25-50 mg, subcutánea cada 4-6 horas.
Fentanyl ( <i>Sublimice</i> )	Administración intravenosa, efecto fugacísimo, comienza a los 3-5 minutos y dura 30-60 minutos. Por vía intramuscular comienza a los 7-8 minutos y dura 1-2 horas.	Potencia analégsica 100 veces superior a la de la morfina.	La de los hipnoanalégsicos.	Neuroleptoanalégsia.	0,025 mg-0,1 mg/kg de peso intravenoso.

Tabla 11.3. Hipnoanalégsicos sintéticos (continuación)

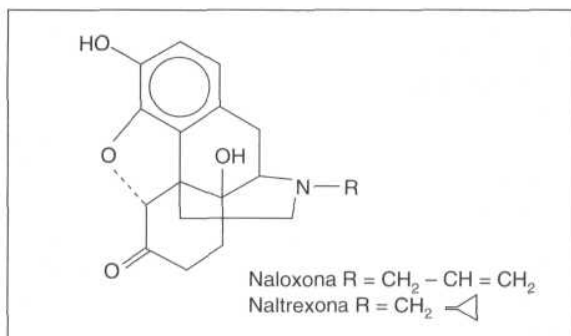
Grupo analégsico	Farmacocinética	Mecanismo de acción y acciones farmacológicas	Toxicidad	Indicaciones	Posología
<i>Fenilpiperidinas</i> (continuación)					
Fentaniil	—	Potencia analégsica, 600-700 veces superior a la morfina.	La de los hipnoanalégsicos.	Neuroleptoanalégsia.	0,5 mg/70 kg de peso intravenoso.
Difenoxilato (asociado a la atropina se conoce con el nombre de <i>Lomotil</i> ) Loperamida	Administración oral cada 6-8 horas.	Potencia analégsica similar a la de la codeína.	—	Útil como antidiarreico.	5 mg 3-4 veces al día, por la vía oral.
<i>Derivados del difenilheptano</i>					
Metadona ( <i>Metasedin</i> )	Absorción oral muy difusible, biotransformación hepática, eliminación renal.	Desacopla la forforilización oxidativa, tiene una potencia analégsica similar a la de la morfina; su derivado Normetadona o <i>Ticarda</i> es antitúsgeno no aditivo.	La de los analégsicos narcóticos.	Útil como antidiarreico.	Dosis de ataque 4 mg, mantenimiento 2mg tras cada deposición sin pasar de 16 mg/día.
				Sucedáneo de la morfina o heroína en curas de deshabituación. Posee las mismas indicaciones que la morfina.	5-10 mg por vía oral o parenteral.

Tabla 11.3. Hipnoanalégsicos sintéticos (continuación)

Grupo analégsico	Farmacocinética	Mecanismo de acción y acciones farmacológicas	Toxicidad	Indicaciones	Posología
<i>Derivados del difenilheptano (continuación)</i>					
Dextromoramida o <i>Palfium</i>	Absorción oral muy difusible, la analgesia aparece a los 30-60 minutos y se prolonga 4-6 horas.	Potencia analégsica, 5-10 veces superior a la de la morfina.	Hipotensión ortostática, depresión respiratoria, trastornos visuales, toxicomanía con síndrome de abstinencia.	Neuroleptoanalégsica. Analégsico narcótico.	5 mg por vía oral o parenteral cada 6-8 horas.
Dextropropoxifeno ( <i>Darvón</i> )	Absorción oral, muy difusible, sufre N-demetilación; se administra cada 6-8 horas.	Desacopla la fosforilización oxidativa, tiene una potencia analégsica similar a la de la codeína.	Depresión respiratoria, farmacodependencia.	Analégsico menor asociado al ácido acetilsalicílico.	30-60 mg cada 4-6 horas por vía oral.
<i>Derivados del morfinao</i>					
Levorfanol	Absorción oral muy difusible.	Potencia analégsica cinco veces superior a la de la morfina. Un derivado cuyo el <i>Romilar</i> carece de efecto analégsico, pero es potente anitustégeno.	La de los analégsicos narcóticos.	Las generales de los hipnoanalégsicos.	2-3 mg por vía oral o parenteral.
Levalorfanol	—	Agonista morfínico parcial como la nalorfanol, antagoniza el efecto de morfina, heroína, metadona, etc.	Disforia, depresión respiratoria.	Tratamiento de la intoxicación aguda por hipnoanalégsicos en sustitución de la nalorfanol.	1 mg por vía intravenosa, pudiéndose repetir 2 o 3 veces.

Tabla 11.3. Hipnoanalgésicos sintéticos (continuación)

Grupo analgésico	Farmacocinética	Mecanismo de acción y acciones farmacológicas	Toxicidad	Indicaciones	Posología
<i>Derivados del benzomorfinano</i>					
Fenazozina ( <i>Narfén</i> , <i>Prinadol</i> )	Absorción oral, muy difusible, se administra cada 4-6 horas.	Fármaco 3-4 veces más potente que la morfina.	La de los hipnoanalgésicos.	Las de los hipnoanalgésicos.	4 mg cada 4-6 horas.
Pentazozina ( <i>Talwin</i> , <i>Sosegón</i> )	Absorción oral, muy difusible, se administra cada 3-4 horas.	Agonista morfínico parcial similar a la nalorfina y levorlofano. Su potencia analgésica es 1/3 la de la morfina.	Disforia, depresión respiratoria. En caso de intoxicación <i>no administrar nalorfina ni levorlofano</i> , sino Ritalina parenteral.	Las de los analgésicos narcóticos.	30-60 mg por todas las vías cada 3-4 horas.
Ciclazozina	Absorción oral, muy difusible.	Agonista morfínico parcial. Su potencia analgésica es 10 veces superior a la de la morfina.	Alucinaciones, disforia, depresión respiratoria.	Intoxicación por agonistas opiáceos.	
<i>Fenotiazinas</i>					
Metotrimeprazina ( <i>Levoprome</i> )	—	Agonista morfínico perfecto, 15-20 mg de Levoprome equivalen a 10 mg de morfina.	La de los hipnoanalgésicos.	Las de los hipnoanalgésicos.	10-30 mg cada 4-6 horas.



**Figura 11.2.** Estructura de la naloxona y naltrexona.

*Origen y química.* La naloxona es un derivado semisintético de la morfina; químicamente es el clorhidrato de la alilnoroximorфона, polvo blanco, soluble en agua, ácidos y álcalis diluidos, etanol, inestable a la luz. La naltrexona es un derivado semisintético de la morfina; químicamente es el clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi, 3,14-dihidroxi morfina-6-ona, polvo blanco, soluble en agua.

*Farmacinética.* La naloxona se absorbe por vía oral, pero sufre un intenso fenómeno de primer paso hepático, se metaboliza rápidamente y tiene una vida media muy corta (90 minutos); por ello se emplea casi exclusivamente por vía intravenosa. La naltrexona tiene una buena absorción oral y su vida media es más prolongada (4 horas para la fase beta del fármaco original y de 13 horas para el metabolito activo 6 beta naltrexol). Se une a proteínas plasmáticas el 21 por 100, y el metabolito activo sufre ulterior conjugación; la eliminación es urinaria.

*Acciones farmacológicas.* La naloxona y la naltrexona son antagonistas competitivos de los agonistas opioides a nivel central y periférico, antagonizando fundamentalmente la depresión respiratoria, euforia, miosis y el efecto analgésico. Estos fármacos reducen la incidencia de la conducta autolesiva en forma dosis-dependiente en sujetos psicóticos o con deficiencia mental, no afectando a las estereotipias.

*Toxicidad y efectos no deseados.* La naloxona carece de efectos colaterales en pacientes que no son dependientes de opioides; excepcionalmente pueden presentarse náuseas, vómitos y sedación. En adictos puede desencadenar un síndrome de abstinencia con toda la sintomatología característica. La naltrexona se comporta igual que la naloxona; se han descrito; náuseas, dolor abdominal, cefalea, rash cutáneo, insomnio, ansiedad, nerviosismo,

dolor muscular, astenia, eyaculación retardada, congestión nasal, rinorrea, tos, taquicardia, aumento de la frecuencia de la micción, alopecia, desorientación, disfunción hepática.

*Indicaciones.* El clorhidrato de naloxona se emplea como antagonista de los agonistas opioides y de los opioides agonistas/antagonistas. La naltrexona se emplea en la deshabitación de los adictos a heroína junto con otras medidas de rehabilitación. La administración de naltrexona por vía oral reduce la incidencia de la conducta autolesiva en el retraso profundo, autismo y psicosis, aunque no modifica la conducta estereotipada.

*Preparados, vías de administración, posología.* El clorhidrato de naloxona se presenta en ampollas de 0,4 mg. La posología habitual es de 0,2-0,4 mg por vía parenteral, preferentemente intravenosa, que se repite a los 2-3 minutos si no se obtiene la respuesta deseada. En niños, la posología es de 0,01 mg/kg de peso. El clorhidrato de naltrexona se presenta en comprimidos de 50 mg; la dosis total recomendada es de 350 mg/semana, que se administra de la siguiente forma: 1.ª opción, 1 comprimido de clorhidrato de naltrexona al día; 2.ª opción, 2 comprimidos el lunes y el miércoles y tres comprimidos el viernes. En la conducta autolesiva la dosis es muy variable en los diversos individuos, habiéndose empleado dosis entre 0,3 y 2,5 mg/kg de peso 2-3 veces a la semana, aunque los resultados son inconstantes.

## Nefopam

El nefopam es un analgésico de potencia intermedia; no es opioide ni antiinflamatorio. Se ha obtenido por ciclización del antihistamínico H<sub>1</sub>, benadryl. Posee efecto anticolinérgico y simpaticomimético. Se desconoce su mecanismo de acción, pero no inhibe la síntesis de eicosanoides. La posología habitual es de 30-90 mg tres veces al día por vía oral y 20 mg por vía parenteral. Entre sus efectos no deseados destacan: náuseas, vómitos, somnolencia o insomnio, nerviosismo, visión borrosa, sequedad de boca, rash cutáneo, taquicardia, ocasionalmente euforia y convulsiones. Se emplea en los dolores de intensidad moderada como alternativa a los opioides.

## HIPNÓTICOS

### Introducción

No hay ninguna sustancia farmacológica que induzca una sucesión fisiológica de las distintas etapas del sueño. Los hipnóticos acortan, en general, las

fases de sueño REM, siendo las *benzodiazepinas* y algunos de los nuevos hipnóticos, especialmente a dosis bajas, los que menor alteración producen.

Estos fármacos actúan sobre la inducción y el mantenimiento del sueño, así como sobre los estadios del mismo.

Entre las propiedades farmacológicas de los hipnóticos hay que tener en cuenta:

1. Tiempo de absorción.
2. Vida media del fármaco.
  - Distribución.
  - Metabolismo.
  - Eliminación.
3. Toxicidad.
4. Interacciones farmacológicas.

### ***Efectos de los hipnóticos sobre el sueño***

- Inducen el sueño disminuyendo la latencia del mismo.
- Disminuyen la vigilia intrasueño reduciendo el número de despertares y la duración de los mismos.
- Incrementan el tiempo total de sueño y la eficiencia del mismo.

### ***Indicaciones del uso de hipnóticos***

1. Insomnios situacionales agudos y transitorios.
2. Insomnios de naturaleza psicofisiológica y psiquiátrica (excepto psicosis). Previamente se realizarán los estudios polisomnográficos pertinentes.
3. Insomnios en enfermedades que cursan con dolores crónicos.

### ***Consideraciones en la selección de los hipnóticos***

1. *Inducción del sueño.* Para conseguir este efecto hay que seleccionar un fármaco de absorción rápida.
2. *Mantenimiento del sueño.* Este efecto se correlaciona con la vida media del fármaco que debe conseguir mantener niveles plasmáticos adecuados durante las horas de sueño programadas.
3. *Repercusión en la vigilia consecutiva.* Está en relación con la dosis y la vida media del fármaco. Cuanto mayores sean más probabilidad habrá de una disminución del rendimiento al día siguiente.
4. *Efecto sobre las fases de sueño NREM y sueño REM.* Hay que seleccionar siempre que sea posible aquellos hipnóticos que alteren menos la estructura del sueño.

5. *Tolerancia*. Está relacionada con la inducción enzimática y la sensibilidad del receptor.
6. *Síndrome de privación*. Se relaciona con la dosis, la vida media y el tiempo de uso.

### ***Contraindicaciones absolutas para el uso de hipnóticos***

1. Síndrome de apnea durante el sueño.
2. Abuso en la ingesta de alcohol.
3. Embarazo.

### ***Contraindicaciones relativas para el uso de hipnóticos***

Hay que tener precauciones para la prescripción de hipnóticos en los siguientes casos:

1. En pacientes con tratamientos concomitantes para evitar interacciones farmacológicas peligrosas.
2. En pacientes que realicen trabajos de riesgo: pilotos, controladores aéreos, conductores de vehículos, etc.
3. En pacientes con insuficiencia renal, hepática o respiratoria.
4. En pacientes toxicómanos.
5. En pacientes con tendencias suicidas.
6. En pacientes de edad avanzada por la mayor prevalencia de apnea de sueño y por la mayor toxicidad farmacológica.
7. En sujetos que roncan intensamente.

### ***Fármacos que interactúan con los hipnóticos***

1. Otros fármacos depresores del sistema nervioso central.
2. Alcohol.

## **Benzodiazepinas hipnóticas**

### ***Origen y química***

Todos los miembros del grupo tienen en común el anillo benzodiazepínico con sustituciones nitrógeno en posición 1-4, aunque también se han introducido en terapéutica 1-5 benzodiazepinas. Todas las benzodiazepinas son sustancias sólidas, cristalinas, inestables a la luz y fuertemente liposolubles con la única excepción del midazolam que se emplea como benzodiazepina hipnótica de acción ultracorta. Más detalles acerca de la química de las benzodiazepinas se encuentran en el capítulo de ansiolíticos.



## **Farmacocinética**

Las benzodiazepinas se absorben perfectamente por vía oral, consiguiéndose incluso niveles plasmáticos superiores a los obtenidos tras la administración intramuscular. La vía intramuscular debe evitarse, pues el solvente de las benzodiazepinas liposolubles es muy irritante. Algunas benzodiazepinas pueden administrarse por vía intravenosa si bien la inyección debe ser muy lenta y no deben mezclarse otras sustancias en la misma jeringa.

La velocidad de absorción, en especial por vía oral, es el determinante principal del inicio de acción. Una benzodiazepina con una rápida velocidad de absorción superará rápidamente el umbral de concentraciones plasmáticas necesario para producir sueño y será adecuada como hipnótica. En caso contrario será más adecuada como ansiolítica.

Debido a su gran liposolubilidad, las benzodiazepinas se distribuyen rápidamente por todo el organismo, atravesando las barreras placentaria y hematoencefálica. La unión a las proteínas plasmáticas es muy elevada, alrededor del 90 por 100.

Las benzodiazepinas se biotransforman en el organismo. Con gran frecuencia originan metabolitos activos de semivida plasmática más prolongada que la del fármaco original. Uno de estos metabolitos es el nordiazepam o N-desmetildiazepam. Las benzodiazepinas se biotransforman por N-dealquilación, oxidación y conjugación glicurónica.

Las personas con insuficiencia hepática sólo toleran las benzodiazepinas que únicamente sufren en el organismo reacciones de conjugación glicurónica, ya que ésta apenas se altera en la insuficiencia hepática. La eliminación urinaria de las formas activas es pequeña, siendo mayor la de los diversos metabolitos. Se excretan por la leche materna.

La Tabla 11.4 presenta los parámetros farmacocinéticos y posológicos de las principales benzodiazepinas y de algunos modernos derivados no benzodiazepínicos. Se presenta la semivida plasmática en sujetos adultos normales y en sujetos de edad avanzada.

En este apartado se han tratado aquellos puntos de la farmacocinética de las benzodiazepinas y de los modernos derivados no benzodiazepínicos relacionados con su efecto hipnótico.

## **Acciones farmacológicas**

Las benzodiazepinas tienen acciones ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, antiepilépticas y relajantes musculares. Interfieren con la transferencia de información de la memoria inmediata a la memoria a largo plazo.

Tabla 11.4. Farmacocinética y posología de los hipnóticos más utilizados

Fármaco	Tiempo de concentración máxima después de una dosis oral (horas)	Comienzo de acción (min)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a proteínas (%)	Semivida plasmática (horas)		Posología (mg)
					Adulto joven	Ancianos	
<i>Benzodiazepinas</i>							
1. ACCIÓN PROLONGADA							
E INTERMEDIA							
Clordiazepóxido	0,5-4	15-45	0,26-0,58	94-97	5-30	-	10-40
Diazepam	1,5-2	15-45	0,95-2	96,8	20-70	-	5-40
Flurazepam (*)	0,5-1	15-45	3,4	97	83 (37-144)	140 (71-289)	15-60
Prazepam	4-6	-	-	-	-	-	20-40
Nitrazepam	1	-	2-3	85-88	26 (19-31)	38 (26-64)	2,5-10
Flunitrazepam	1	-	4	78	25 (10-76)	-	0,5-4
Clorazepato	1-2	30-60	0,93-1,27	-	-	-	15-60
2. ACCIÓN CORTA							
Loprazolam	2-5	-	4	80	7 (4-11)	-	1-2
Oxazepam	1-4	45-90	0,6	87-90	5-15	-	10-120
Lorazepam	1-2	15-45	0,70-1	85	10-15	-	2-5
Temazepam	0,8-1,4	45-60	1	95,8	13 (6-25)	16 (8-38)	10-30
Alprazolam	0,7-1,6	-	1	80	12-15	-	1-6
Lormetazepam	1-2	-	5	90	10 (6-15)	13 (5-24)	0,5-2
3. ACCIÓN ULTRACORTA							
Brotizolam	1	-	-	-	3-8	-	0,25-0,50
Midazolam	0,3	-	50,2	-	3 (2-5)	4 (4-12)	7,5-15
Triazolam	1-1,5	-	0,80-1,3	89	3 (2-10)	4 (4-12)	0,125-5
Zolpidem	2,2	-	0,54	-	5	-	5-10
Zopiclona	1,4	-	-	45	4-7	8-9	3,75-7,5
Clometizol	0,25-0,75	-	3-12	60-70	3 (2-5)	4 (2-6)	400-1.000

(\*) Los valores de semivida plasmática del flurazepam son los del metabolito N-dealquilflurazepam.

Hay que destacar el loprazolam que tiene una semivida plasmática lo suficientemente larga como para que no se presente insomnio de rebote y lo suficientemente corta como para no interferir la actividad diurna del sujeto.

### ***Efecto de las benzodiazepinas sobre el sueño***

- Inducción del sueño. Disminuyen la latencia del sueño.
- Mantenimiento del sueño. Disminuyen los despertares y su duración.
- Efecto sobre las fases de sueño:
  - Aumenta la latencia de la primera fase de sueño REM.
  - Aumenta la fase de sueño NREM II.
  - Disminuye la fase de sueño NREM I.
  - Disminuye la fase de sueño NREM III.
  - Disminuye la fase de sueño NREM IV.
  - Disminuye la fase de sueño REM.

### ***Toxicidad y efectos no deseados***

Las benzodiazepinas pueden producir sedación y somnolencia diurnas, disminución de la atención, aumento del tiempo de reacción, amnesia anterógrada, incoordinación motora, ataxia, disartria, cefalalgia, debilidad muscular, visión borrosa. Raramente provocan náuseas, vómitos, diarreas, erupción cutánea, fiebre impotencia y reacciones paradójicas con aumento de la ansiedad. Son teratogénicas en el primer trimestre del embarazo.

Su uso continuado produce tolerancia, dependencia física y síndrome de abstinencia.

La intoxicación aguda por sobredosis no es muy grave. Aparece coma superficial, depresión respiratoria e hipotensión. Raramente es mortal si sólo se han ingerido benzodiazepinas, pero es muy grave si se asocian otros fármacos depresores del sistema nervioso central. Actualmente se dispone de un antídoto específico bloqueante competitivo de los receptores benzodiazepínicos como el Flumazenil o Anéxate administrado por vía intravenosa.

### ***Preparados, vías de administración y dosificación***

La Tabla 11.4 resume la posología aproximada de las principales benzodiazepinas hipnóticas.

## Hipnóticos no benzodiazepínicos: zopiclona y zolpidem

La zopiclona y el zolpidem son hipnóticos nuevos, no benzodiazepínicos que se unen selectivamente al receptor modulador del GABA, facilitando el efecto depresor de la excitación cerebral que tiene este neurotransmisor inhibidor. Las semividas plasmáticas de ambos fármacos son cortas.

### Origen y química

La zopiclona y el zolpidem son fármacos de origen sintético. Las estructuras de los mismos se presentan en la Figura 11.3.

### Farmacocinética

La zopiclona se absorbe muy bien por vía oral. Su semivida plasmática es de 5 horas aproximadamente y se prolonga hasta 8 horas en ancianos y sujetos con disfunción hepática.

El zolpidem se absorbe rápidamente. Su semivida plasmática es de 1,5-2,4 horas. La cirrosis y la insuficiencia renal reducen la eliminación y obligan a reducir la dosis.

### Acciones farmacológicas

La zopiclona y el zolpidem se comportan como ansiolíticos, anticonvulsivantes, relajantes de la musculatura esquelética y como hipnóticos.

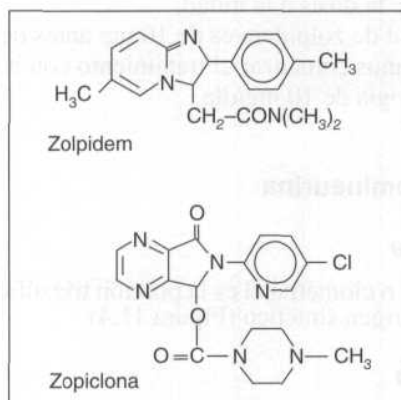


Figura 11.3. Estructura del zolpidem y de la zopiclona.

### ***Efecto sobre el sueño***

- Inducción del sueño: Disminuyen la latencia del sueño.
- Mantenimiento del sueño: Disminuyen los despertares y su duración.
- Efecto sobre las fases del sueño:
  - Aumentan la fase de sueño NREM III.
  - Aumentan la fase de sueño NREM IV.
  - Mantienen la fase de sueño REM.

### ***Toxicidad y efectos no deseados***

La zopiclona es un fármaco bien tolerado; puede producir sabor amargo y sequedad de boca. Excepcionalmente provoca somnolencia y cansancio matutinos, y deterioro de la actividad psicomotora. Puede existir cierto riesgo de farmacodependencia. No se ha descrito efecto rebote al suprimir el fármaco y carece de efectos sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular.

El zolpidem puede manifestar efectos adversos sobre el sistema nervioso central y sobre el aparato digestivo. Con dosis de 20 mg pueden presentarse mareos, desvanecimientos, aturdimiento, amnesia, somnolencia, cefaleas, trastornos gastrointestinales, caídas y confusión en los ancianos.

### ***Preparados, vías de administración y dosificación***

La posología habitual de la zopiclona es de 7,5 mg media hora antes de acostarse. En ancianos o en sujetos con insuficiencia hepática o respiratoria debe disminuirse la dosis a la mitad.

La dosis habitual de zolpidem es de 10 mg antes de acostarse. En sujetos mayores de 65 años comenzar el tratamiento con la mitad de dosis. No sobrepasar la posología de 10 mg/día.

## **Clometiazol o hemineurina**

### ***Origen y química***

La hemineurina o clometiazol es la porción triazólica de la vitamina B<sub>12</sub>. Es un fármaco de origen sintético (Figura 11.4).

### ***Farmacocinética***

La hemineurina se absorbe rápidamente cuando se administra por vía digestiva. El acné plasmático se consigue a los 15-45 minutos de su admi-

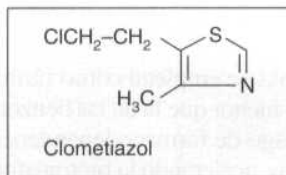


Figura 11.4. Clometiazol.

nistración oral. Se distribuye ampliamente por el organismo, atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. Se metaboliza ampliamente en el organismo; sólo pequeñas cantidades se eliminan de forma inmodificada por la orina. El clometiazol se distribuye de forma bicompartimental, siendo la semivida plasmática en fase de alfa de 0,54 horas y en fase beta de 4,05 horas.

### ***Acciones farmacológicas***

La hemineurina es un fármaco sedante, hipnótico y anticonvulsivante.

### ***Toxicidad y efectos no deseados***

El clometiazol puede producir irritación nasal, estornudo, tos, incremento de secreción bronquial, taquicardia, arritmias cardiacas, irritación conjuntival, cefalea, irritación digestiva con náuseas y vómitos, fiebre y raramente anafilaxia. La administración intravenosa puede producir hipotensión, apnea, flebitis y tromboflebitis.

La sobredosis cursa con coma y depresión respiratoria. El tratamiento es sintomático, pues no se dispone de antídoto al igual que ocurre con los barbitúricos.

### ***Preparados, vías de administración y dosificación***

La posología habitual para los trastornos del sueño en sujetos de edad avanzada es de dos cápsulas (192 mg por cápsula) antes de acostarse. La dosis hipnótica habitual es de 1-2 cápsulas. El clometiazol se emplea en el síndrome de abstinencia aguda al etanol y en el tratamiento del estatus epiléptico; en este último caso en niños se aconseja una infusión inicial de 0,08 ml de solución al 0,8 por 100 por kg de peso corporal por minuto y se modifica de acuerdo con la respuesta obtenida.

## Otros hipnóticos

Los *barbitúricos* apenas se emplean como fármacos hipnóticos porque su zona manejable es mucho menor que la de las benzodiazepinas, ciclopirononas e imidazopiridinas. El riesgo de farmacodependencia es mucho más elevado. Son inductores enzimáticos, acelerando la biotransformación de otros fármacos que se administren conjuntamente con ellos, y además, utilizados de forma continuada, provocan un rápido desarrollo de tolerancia al efecto hipnótico.

Las *quinazolinonas* (metacualona y meclocualona) son fármacos hipnóticos, antihistamínicos H<sub>1</sub>, relajantes musculares esqueléticos, antitusígenos, anticonvulsivantes, espasmolíticos. Se comportan como los barbitúricos de acción intermedia. Entre sus efectos no deseados destacan: parestesias, hipotensión, depresión cardíaca, vértigos, sequedad de boca, anorexia, trastornos cutáneos y farmacodependencia. No presentan ventajas sustanciales con respecto a los barbitúricos. La metacualona y la meclocualona se emplean a la dosis 150-300 mg como hipnóticos y como sedantes y ansiolíticos a la dosis de 75 mg tres veces al día.

El *paraldehído* es un polímero del etanal o acetaldehído; en el organismo se despolimeriza, y el acetaldehído se oxida a acetato, se biotransforma totalmente en el organismo y no se elimina por vía renal, por lo que es de gran utilidad en sujetos con insuficiencia renal. Es anticonvulsivante; como hipnótico se emplea a la dosis de 4 ml y como anticonvulsivante en el estatus epiléptico por vía intravenosa 6-8 ml convenientemente diluido. Sus desagradables caracteres organolépticos hacen que no se abuse de él a pesar de producir farmacodependencia. Entre sus efectos no deseados destacan: depresión, somnolencia, acidosis metabólica, hepatitis, depresión cardíaca, nefrosis y bloqueo ganglionar.

El *hidrato de cloral* se administra por vía oral. En el organismo se biotransforma en *tricloroetanol* que es su metabolito activo que posteriormente se conjuga con el ácido glicurónico. El *tricloroacético* es otro metabolito del hidrato de cloral. Es el hipnótico más antiguo y en el Reino Unido se utiliza ampliamente porque es muy barato. El hidrato de cloral es un hipnótico-anticonvulsivante sin efecto analgésico. Entre sus efectos no deseados destacan: depresión del sistema nervioso central, farmacodependencia, intolerancia digestiva, hipotermia, estupor, hipotensión, colapso, depresión miocárdica. Se emplea como hipnótico y anticonvulsivante a la dosis de 1 g por vía oral.

Otros fármacos como las *piperidindionas* (glutetimida, metiprilón, etc.), la *ectilurea*, el *etiluretano*, el *hidrato de amileno*, el *metilparafinol* y las *sulfonas* (sulfonal, trional y tetronal) no se emplean apenas y tienen valor meramente histórico.

## Normas para el tratamiento con hipnóticos

1. El beneficio a obtener debe ser tanto la mejoría del sueño como la del rendimiento diurno.
2. Hay que prescribir la dosis mínima efectiva.
3. Establecer la hora de la toma de la medicación, que debe ser antes de acostarse.
4. Hay que controlar las posibles secuelas del fármaco durante el día, especialmente en sujetos de edad avanzada.
5. Hay que controlar de forma regular al paciente con tratamiento de hipnóticos para reevaluarle.
6. Proporcionar información al paciente sobre la enfermedad, el tratamiento y sus efectos.
7. La duración del tratamiento no debería superar los dos meses y en los niños y adolescentes no más de 15 días, ya que ciertos hipnóticos pierden efectividad en tratamientos prolongados.
8. La supresión del tratamiento debe hacerse gradualmente para minimizar el efecto de su retirada (insomnio de rebote y síndrome de abstinencia).

## FÁRMACOS NOOTRÓPICOS

### Concepto y clasificación

Se denomina «nootropo» a un grupo de fármacos psicoactivos que mejoran la eficiencia de la actividad integradora telencefálica superior (Giurgea, 1978), siendo su perfil farmacodinámico el siguiente:

Favorecen el aprendizaje y protegen frente a aquellos agentes que lo impiden (hipoxia, electroshock).

Facilitan la transferencia de información interhemisférica.

Incrementan la resistencia del cerebro frente a la agresión.

Incrementan el tono del control córtico-subcortical. Carecen de efectos sedantes o estimulantes.

Aplicando esta definición estrictamente, sólo son nootrópicos la piritioxina, el piracetam y sus derivados, pero algunos autores consideran dentro de este grupo algunas sustancias como la codergocrina o dihidroergotoxina, meclofenoxato o centrofenoxina, vincamina, vinpocetina y naftidrofuril (Heise, 1987). Vamos a describir someramente la farmacología sistemática de piracetam y derivados y de la piritioxina.



## Piracetam y análogos

El piracetam es un derivado cíclico del GABA. Es la 2-oxo-1-pirrodilina acetamida. Es un polvo blanco, inodoro, de sabor amargo, soluble en agua y etanol. Su fórmula se representa en la Figura 11.5; a pesar de su similitud con GABA carece de efectos GABA miméticos. Otros derivados con el mismo perfil farmacodinámico son: oxiracetam, etiracetam, pramiracetam y aniracetam. Únicamente se va a describir la farmacología sistemática del piracetam por ser el fármaco mejor conocido del grupo.

El piracetam se absorbe muy bien por vía oral, difunde ampliamente por el organismo, no se biotransforma y se elimina fundamentalmente por la orina. Su semivida plasmática es de 5 horas.

El piracetam no es un fármaco sedante ni estimulante. Mejora la tolerancia y recuperación cerebral después de la anoxia. En animales incrementa la capacidad de aprendizaje (test del laberinto, evitación pasiva), parece facilitar las funciones corticales de asociación y la transferencia de comunicación e información interhemisférica, activa el electroencefalograma, es antiagregante plaquetario, antiemético, antivertiginoso, incrementa la transmisión sináptica y mejora el cociente ATP/ADP en telencéfalo.

La toxicidad del piracetam es muy escasa; a dosis altas aparece cierto nerviosismo en ancianos.

El piracetam se emplea como medicación sintomática en ciertos cuadros de vejez y demencia moderada. Parece que facilita la recuperación en situaciones de amnesia postraumática, postquirúrgica o posttrombótica. Se recomienda a la dosis de 1 -3 g al día por vía oral repartido en tres tomas, aunque puede llegarse hasta 6 gramos diarios. En el tratamiento de las mioclonías se emplea a dosis más altas 8-9 g al día por vía oral en tres tomas, comenzando con 2 g/día. También se ha empleado en el alcoholismo y en los desórdenes de conducta de los niños.

## Piritioxina

Se trata de una sustancia derivada de la vitamina B<sub>6</sub> (Figura 11.3). Parece promover la captación de glucosa por el cerebro; se ha propuesto su empleo en síndromes involutivos cerebrales, encefalopatías de origen circulatorio, accidentes hemorrágicos cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, fatiga intelectual, etc. La dosis media diaria es de 300-600 mg por vía oral. Es un fármaco excepcionalmente bien tolerado. Puede emplearse endovenosamente en infusión continua de 200-400 mg.

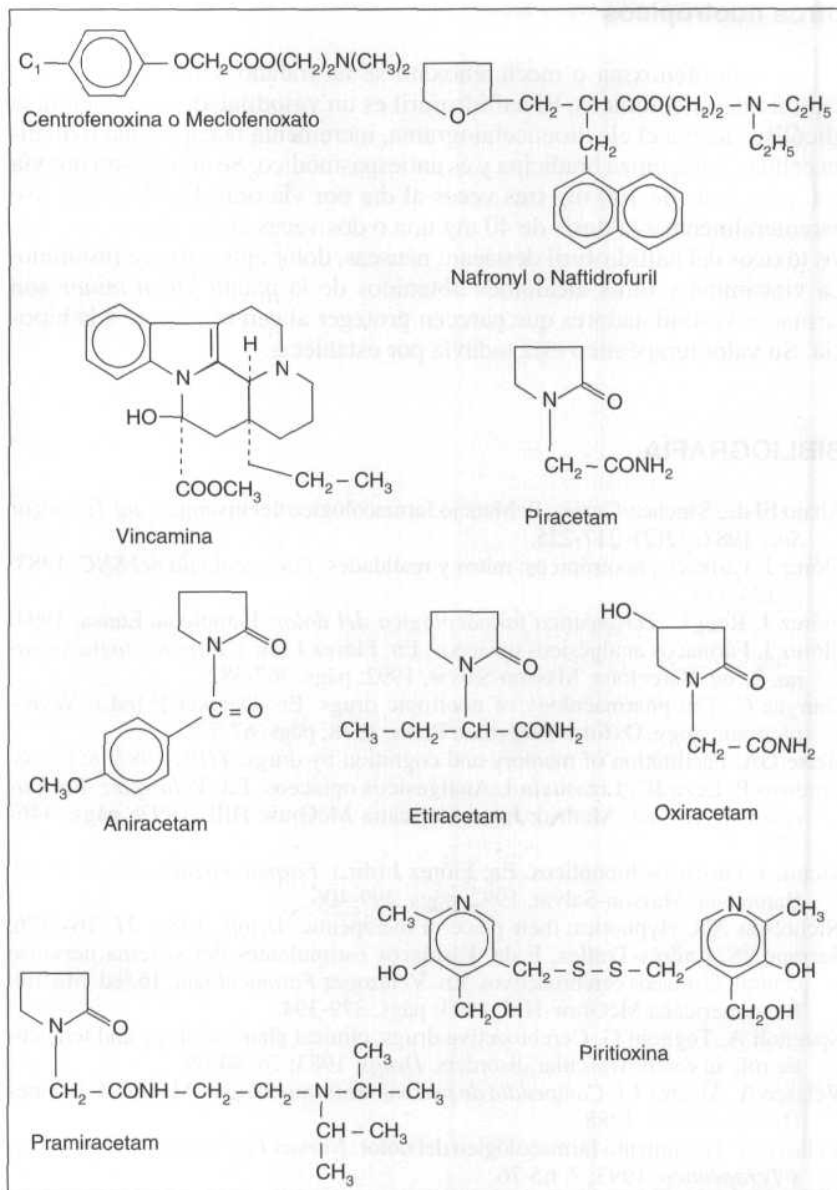


Figura 11.5. Estructura de los principales nootrópicos.

## Otros nootrópicos

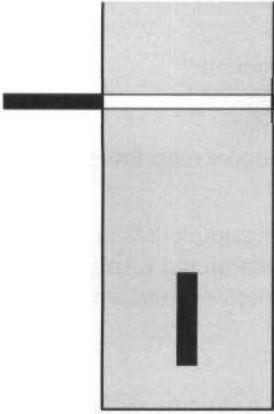
La centrofenoxina o meclofenoxato se ha tratado someramente en el capítulo de psicotónicos. El naftidrofuril es un vasodilatador que mejora la glícólisis, activa el electroencefalograma, incrementa la capacidad oxidativa celular, antagoniza bradicina y es antiespasmódico. Se administra por vía oral a la dosis de 100 mg tres veces al día por vía oral. Puede emplearse parenteralmente a la dosis de 40 mg una o dos veces al día. Entre los efectos tóxicos del naftidrofuril destacan: náuseas, dolor epigástrico e insomnio. La vincamina y otros alcaloides obtenidos de la planta *Vinca minor* son fármacos vasodilatadores que parecen proteger al cerebro frente a la hipoxia. Su valor terapéutico está todavía por establecer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abajo FJ de, Sánchez-García, P. Manejo farmacológico del insomnio. *Inf Ter Segur Soc*, 1987; 11(2): 217-225.
- Flórez J. Fármacos nootrópicos: mitos y realidades. *Farmacología del SNC*, 1983; 3: 124-134.
- Flórez J, Reig E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: Eunsa, 1994.
- Flórez J. Fármacos analgésicos opiáceos. En: Flórez J (dir.). *Farmacología humana*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1992; págs. 367-382.
- Giurgea C. The pharmacology of nootropic drugs. En: Deniker P (ed.). *Neuropharmacology*. Oxford: Pergamon Press, 1978; págs. 61-12.
- Heise GA. Facilitation of memory and cognition by drugs. *TIPS*, 1987; 8: 65-68.
- Lorenzo P, Leza JC, Lizasoain I. Analgésicos opiáceos. En: *Velázquez Farmacología*. 16.<sup>a</sup> ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1993; págs. 446-470.
- Monti, J. Fármacos hipnóticos. En: Flórez J (dir.). *Farmacología humana*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1992; págs. 399-406.
- Nicholson AN. Hypnotics: their place in therapeutic. *Drugs*, 1986; 31: 164-176.
- Serrano JS, Andrés-Trelles, F de. Fármacos estimulantes del sistema nervioso central; fármacos cerebroactivos. En: *Velázquez Farmacología*. 16.<sup>a</sup> ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1993; págs. 379-394.
- Spagnoli A, Tognoni G. Cerebroactive drugs: clinical pharmacology and therapeutic role in cerebrovascular disorders. *Drugs*, 1983; 26: 44-69.
- Velasco A, Álvarez FJ. *Compendio de psiconeurofarmacología*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1988.
- Velasco A. Tratamiento farmacológico del dolor. *Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica*, 1993; 7: 65-76.
- Velasco A. Tratamiento farmacológico del insomnio. *Nuevas Páginas de Farmacología y Terapéutica*, 1993; 8: 88-96.

- Velasco A. *Mecanismo de acción de los fármacos psicotrópicos*. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Valladolid, 1995.
- Vernon MW, Sorkin EM. Piracetam: an overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging*, 1991; 7: 17-35.





# ESCALAS DE EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Prudencio Rodríguez-Ramos

En este apéndice quedan recogidas tres escalas dedicadas específicamente a la evaluación de los tratamientos farmacológicos. Una exposición muy amplia de escalas y cuestionarios útiles para el diagnóstico y el control de los tratamientos psiquiátricos en la infancia y la adolescencia la ofrece el *Psychopharmacological Bulletin* (1985). Algunas referencias de escalas de evaluación específica para diversos trastornos psiquiátricos pueden encontrarse en los capítulos que tratan cada trastorno.

## ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL

La escala original (Clinical Global Impression CGI) fue desarrollada por la División de Investigación en Psicofarmacología del NIMH (Guy, 1976) para evaluar los cambios individuales en la gravedad de la enfermedad, relacionándolos con el efecto terapéutico y la intensidad de las reacciones adversas, con el objetivo de obtener un índice de eficiencia. Ver Figura 11.1.

Está constituida por tres apartados:

1. Grado de severidad de la enfermedad en el paciente.
2. Grado de mejoría global observado en relación con los cambios atribuibles al fármaco desde la anterior evaluación.
3. Índice de eficacia relacionando efecto terapéutico y reacciones adversas.

La aplicación de la escala debe realizarse una vez completada la evaluación clínica del paciente, justo antes de iniciar el tratamiento farmacológico, y en cada evaluación de la evolución. En la primera evaluación sólo es necesario completar el primer apartado.

El clínico debe valorar:

- 1) El grado de severidad en la semana previa al momento de la aplicación sin compararlo con otros periodos; mientras que
- 2) el grado de mejoría se evalúa, siempre, en comparación con el momento en que comenzó el tratamiento.
- 3) El índice de eficacia valora la relación entre la dosis terapéuticamente efectiva y las reacciones adversas producidas por esa dosis. El índice de Eficacia (IE) se calcula dividiendo los puntos de cada efecto terapéutico entre los puntos de cada apartado de reacciones adversas -ejemplo: mejoría moderada (3 pts.)/Sin interferencia significativa (2 pts.) = IE (1,50)-. El índice de Eficacia varía entre un mínimo de 0,00 y un máximo de 4,00.

Se completa en poco tiempo, aunque previamente requiere una evaluación rigurosa tanto de la evolución del caso como de los efectos adversos. Para la evaluación de gravedad pueden ser de ayuda escalas y cuestionarios específicos de cada trastorno, mientras que para la detección de las reacciones adversas resulta necesaria una escala del tipo de las más adelante descritas.

Es evidente la necesidad de esta escala, u otras equivalentes, en la investigación de tratamientos farmacológicos, pero también resulta de utilidad en la clínica: 1) Para comparar resultados de dos fármacos diferentes en un mismo paciente. 2) Para evaluar los cambios y beneficios/inconvenientes cuando se añade un segundo fármaco al tratamiento inicial. 3) Como referencia para describir los resultados terapéuticos en los informes clínicos.

## **ESCALA UKU DE REACCIONES ADVERSAS**

Elaborada por el Comité de Investigaciones Clínicas de la Sociedad Escandinava de Psicofarmacología (Lingaerde *et al.*, 1987), permite valo-

rar un mínimo de 48 síntomas psíquicos y somáticos a través de una entrevista semiestructurada con el paciente y de la observación clínica. Ver Figura 11.2.

Dividida en cuatro apartados sintomáticos (psíquicos, neurológicos, del SN autónomo, y diversos), uno de valoración del grado de interferencia en la vida diaria y otro de consecuencias generales. En cada síntoma se valora la intensidad de su presencia según cuatro grados (0: Ausente. 1: Presencia incrementada pero que no exige reducir la dosis. 2: Presencia incrementada que exige reducir la dosis. 3: Intensidad que ha exigido la retirada del tratamiento). También se recoge la posible correlación entre el síntoma y la medicación. El grado de intensidad de cada síntoma está definido en el manual original.

Las reacciones adversas de tipo psíquico debe valorarse más por la impresión clínica que por la impresión del paciente. Los síntomas se valoran según su presencia en el momento de la entrevista o en los últimos tres días.

El último apartado recoge la evaluación del paciente o su familia, y la del clínico, respecto a la interferencia global en la vida diaria originada por el conjunto de las reacciones adversas de cada paciente.

## **ESCALA SOMÁTICA AMDP-5**

Recoge los datos de la exploración somática para aquellos estudios en los que se pretende un control de la evolución sintomática. La versión española para niños es la utilizada por Rubín (1991); ver Figura 11.3, adaptada por esta autora a partir de la escala original (Bobon, 1978).

Está constituida por diez apartados; en los ocho primeros se valora el síntoma como: 0: Ausente. 1: Ligero. 2: Medio. 3: Intenso. 4: Muy intenso. 5: Sin opinión. A través de 20 preguntas se exploran los síntomas cuyo grado señala el clínico según la información del paciente o su familia, aunque también debe contrastarla con su observación. El apartado de trastornos neurológicos requiere exploración, y algunos otros la impresión definitiva del clínico.

El último apartado recoge medidas de exploración somática relacionadas con las influencias del fármaco.

## **CONCLUSIONES**

Las escalas de evaluación de respuesta y de reacciones adversas son imprescindibles en los ensayos clínicos de investigación, muy necesarias en



los tratamientos rutinarios. En este último caso contribuyen a mejorar la calidad de la atención a cada paciente y a facilitar los estudios retrospectivos sobre psicofármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bobon J. Reflexions empiriques et bibliographiques sur L'Echelle AMDP. Somatique. *Acta Psychiat Belg*, 1978; 78: 591-605. Guy W. *Early clinical drug evaluation unit assesment manual for psychopharmacology*. Revised 1976, 217-222. NIMH Publ DHEW Publ No (Adm.), 76-338.
- Lingaerde O, Ahlfors UG, Bech P *et al*. The UKU side-effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1987; 76(334): 81-100. *Psychopharmacological Bulletin*, 1985; 27(4): 773-1124. Rubín Álvarez C. *Ansiedad en la infancia: Psicopatología y diagnóstico clínico*. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla, 1991.

## ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CGI)

Paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Tratamiento actual: \_\_\_\_\_ Fecha inicio tto. actual: \_\_\_\_\_

Evaluador: \_\_\_\_\_

### 1. GRADO DE SEVERIDAD

Teniendo en cuenta su experiencia clínica con esta población concreta, ¿qué grado de enfermedad psiquiátrica tiene en este momento el paciente?

No evaluado	(0)	Moderadamente enfermo	(4)
Normal, de ninguna manera enfermo	(1)	Marcadamente enfermo	(5)
En la frontera de la enfermedad mental	(2)	Severamente enfermo	(6)
Levemente enfermo	(3)	Dentro de los extremadamente enfermo	(7)

### 2. MEJORÍA GLOBAL

Valore si el grado de mejoría se debe o no, a su juicio, a la medicación. Compare la situación actual con la del paciente cuando se realizó la consulta en que se prescribió el tratamiento. ¿Cuánto ha cambiado?

No evaluado	(0)	Sin cambios	(4)
Muchísimo mejor	(1)	Mínimamente peor	(5)
Mucho mejor	(2)	Mucho peor	(6)
Mínimamente mejor	(3)	Muchísimo peor	(7)

### 3. ÍNDICE DE EFICACIA

En este apartado haga su valoración basándose sólo en el efecto de la medicación. Seleccione las expresiones que mejor describan los grados del efecto terapéutico y de las reacciones adversas marcando el cuadro en la casilla intersección.

EFECTO TERAPÉUTICO	REACCIONES ADVERSAS			
	Ninguna (1 punto)	Sin interferencia significativa con la actividad del paciente (2 puntos)	Con interferencia significativa con la actividad del paciente (3 puntos)	Superior al efecto terapéutico (4 puntos)
MARCADO: Gran mejoría. Remisión completa de los síntomas (4 puntos).	01	02	03	04
MODERADO: Mejoría notable. Remisión parcial de los síntomas (3 puntos).	05	06	07	08
MÍNIMO: Mejoría leve, que apenas afecta la condición de asistencia al paciente (2 puntos).	09	10	11	12
PEOR O SIN CAMBIOS: (1 punto).	13	14	15	16
NO EVALUADO	00			

### ESCALA DE REACCIONES ADVERSAS UKU

Paciente \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ N.º H.º \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Contestar todos los ítems, con grado y relación causal; o como sin valorar, en caso necesario. En todos los ítems señalar el grado de presencia del efecto (0: Ausente, 1:Leve, 2: Moderado, 3: Severo) y la relación causal con el tratamiento (Im.: Improbable, Po.:Posible, Pr.: Probable). En los ítems no evaluados señalar sólo el 9: Sin valorar.

Categoría	Síntomas	Sin val.	Grado últimos tres días					Relación causal		
		9	0	1	2	3	Im.	Po.	Pr.	
P S Í Q U I C O	1.1	Defic. concentración								
	1.2	Astenia/Lasitud/Aumen. fatiga								
	1.3	Somnolencia/Sedación								
	1.4	Disminución de memoria								
	1.5	Depresión/Ideas suicidas								
	1.6	Tensión/Inquietud interior								
	1.7	Aumento tiempo del sueño								
	1.8	Disminución tiempo del sueño								
	1.9	Incremento actividad onírica								
	1.10	Indiferencia emocional								
	1.11	Manía/Hipomanía								
	1.12	Irritabilidad/Impulsividad								
	1.13									
	1.14									
N E U R O L Ó G I C O S	2.1	Distonía								
	2.2	Rigidez								
	2.3	Hipoquinesia/Aquinesia								
	2.4	Hiperquinesia								
	2.5	Temblor								
	2.6	Acatisia								
	2.7	Crisis epilépticas								
	2.8	Parestesias								
	2.9									
	2.10									
	2.11									
A U T O N Ó M I C O S	3.1	Trastorno de la acomodación								
	3.2	Salivación aumentada								
	3.3	Salivación disminuida								
	3.4	Náuseas/vómitos								
	3.5	Diarrea								
	3.6	Estreñimiento								
	3.7	Alteraciones de la micción								
	3.8	Poliuria/Polidipsia								
	3.9	Hipotensión ortostática								
	3.10	Palpitaciones/Taquicardia								
	3.11	Aumento de la sudoración								
	3.12									
	3.13									

**ESCALA DE REACCIONES ADVERSAS UKU** (Continuación)

Categoría	Síntomas	Sin val.	Grado últimos tres días					Relación causal		
		9	0	1	2	3	Im.	Po.	Pr.	
4.1	Rash									
4.1a	Morbilidad									
4.1b	Petequial									
4.1c	Urticarial									
4.1d	Psoriásico									
4.1e	Inclasificable									
4.2	Prurito									
4.3	Fotosensibilidad									
4.4	Incremento de pigmentación									
4.5	Aumento de peso									
4.6	Pérdida de peso									
4.7	Metrorragia									
4.8	Amenorrea									
4.9	Galactorrea									
4.10	Ginecomastia									
4.11	Deseo sexual aumentado									
4.12	Deseo sexual disminuido									
4.13	Disfunción de la erección									
4.14	Disfunción de la eyaculación									
4.15	Disfunción orgásmica									
4.16	Hiposecreción vaginal									
4.17	Cefaleas									
4.17a	de tensión									
4.17b	migrañosa									
4.17c	otras									
4.18	Dependencia física									
4.19	Dependencia psíquica									
4.20										
4.21										
4.22										

Valoración global de la interferencia, de los efectos colaterales, en la vida diaria		VALORADO POR	
		Paciente	Médico
0	Ausencia de efectos		
1	Efectos leves sin interferencia en la vida diaria		
2	Efectos que interfieren moderadamente en la vida diaria		
3	Efectos que interfieren marcadamente en la vida diaria		

Consecuencias	
0	Sin cambios
1	Revisiones más frecuentes sin reducir dosis y/o tratamiento ocasional de los efectos
2	Reducción dosis y/o tratamiento continuo de los efectos colaterales
3	.Retirada del fármaco con o sin cambio a otro

Completado por: \_\_\_\_\_

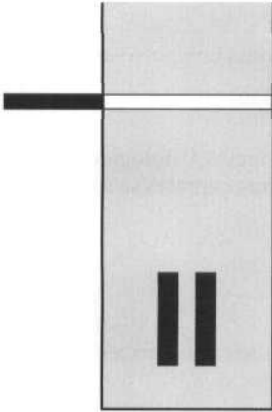


**AMPD 5 — ESCALA SOMÁTICA** (Continuación)

		0	1	2	3	4	5
		Ausente	Ligera	Media	Intensa	Muy intensa	Sin opinión
Ninguno <input type="checkbox"/>		<b>Otros trastornos vegetativos</b>					
121	Trastornos de la acomodación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
122	Sudoraciones profusas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
123	Seborrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
124	Micción dificultosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno <input type="checkbox"/>		<b>Otros trastornos somáticos</b>					
126	«Dolor de cabeza»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127	Lumbalgias/Dorsalgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128	Piernas pesadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129	Sensación de calor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
130	Sensación de frío	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
131	Síntomas de conversión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno <input type="checkbox"/>		<b>Otros trastornos somáticos</b>					
132	Hipertonía extrapiramidal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
133	Hipotonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134	Tembler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
135	Crisis disquinéticas agudas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
136	Hipoquinesia/Hipomimia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
137	Akatisia/Taquiquinesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
138	Ataxia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
139	Nistagmus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140	Parestesias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno <input type="checkbox"/>		<b>Ítems de reserva somática</b>					
S1	Ansiedad somática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S2	Sueños/Pesadillas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S4	Reacciones alérgicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S5	Tics/Tartamudeo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S6	Disquinesias tardías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S7	Edemas maleolares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asim. neurol.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
Crisis epilépticas	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>

**AMPD 5 — ESCALA SOMÁTICA** (Continuación)

<b>MEDIDAS:</b>	
Peso (kg) .....	□□
Temperatura (° C) .....	□□□
Pulso (/mín).....	□□□
P.A. decúbito, máx. (mm Hg) .....	□□□
P.A. decúbito, mín. (mm Hg) .....	□□□
P.A. ortostática máx. (mm Hg) .....	□□□
P.A. ortostática mín. (mm Hg) .....	□□□
<b>OBSERVACIONES:</b>	



# GLOSARIO DE TÉRMINOS DE FARMACOLOGÍA

María Jesús Mardomingo Sanz

## absorción

Proceso por el cual un fármaco pasa desde el lugar donde ha sido administrado a la circulación sistémica.

## acetilcolina

Neurotransmisor y autacoide cuyos efectos se clasifican clásicamente en:

1. *Efectos nicotínicos*. Acción a nivel de la membrana celular postsináptica de todas las terminaciones nerviosas que proceden directamente del sistema nervioso central (por ejemplo, musculatura voluntaria y células ganglionares vegetativas).
2. *Efectos muscarínicos*. Acción sobre las células con inervación colinérgica postganglionar, además de la acción sobre los receptores colinérgicos en órganos aparte de los citados en el punto anterior.

Reciben esta denominación debido a que la estimulación en estas localizaciones es simulada por la nicotina y la muscarina, respectivamente.

## aclareamiento

Volumen de plasma completamente depurado del fármaco por unidad de tiempo, generalmente por minuto.



**adicción**

Adicción define el estado en el cual un fármaco se toma compulsivamente. Es preferible utilizar el término *dependencia*.

**adrenoceptor**

Es el receptor responsable en la mediación de los efectos fisiológicos/farmacológicos de la adrenalina y la noradrenalina. Los adrenoceptores se subdividen en:

Adrenoceptores  $\alpha$  (subtipos 1 y 2).

Adrenoceptores  $\beta$  (subtipos 1 y 2).

**adsorción**

Fijación de una sustancia a una superficie sólida, ya sea con enlaces fuertes o débiles.

**agente bloqueador adrenérgico**

1. Sustancia que inhibe selectivamente las respuestas a la actividad nerviosa adrenérgica y a la inyección de catecolaminas u otras aminas simpaticomiméticas, generalmente combinándose con los adrenoceptores del órgano efector.
2. Antagonista competitivo de la adrenalina, noradrenalina e isoprenalina y análogos.

**agente simpaticolítico**

Una sustancia cuyo efecto consiste en reducir las consecuencias de la estimulación o actividad nerviosa simpática. El término se utiliza en ocasiones para incluir el antagonismo de los efectos de las catecolaminas administradas por vía parenteral.

**agonista**

Fármaco que, al combinarse con un receptor, induce en el mismo un cambio que comporta una respuesta biológica.

**agranulocitosis**

Ausencia de leucocitos polimorfonucleares (granulocitos) en el torrente circulatorio: las reacciones alérgicas a fármacos constituyen una de las posibles etiologías.

**alucinógeno**

Fármaco que induce alucinaciones o ilusiones, es decir, percepción imaginaria de objetos externos, imágenes, sonidos, sensaciones táctiles, aromas, que en realidad no están presentes.

**anticolinérgico**

1. Calificación del fármaco que inhibe la transmisión colinérgica, por ejemplo antagonistas específicos de la acetilcolina, de los cuales se conocen tres tipos (en el sistema nervioso periférico) que actúan respectivamente en las

estructuras inervadas por fibras colinérgicas postganglionares (agentes parasimpaticolíticos), en los ganglios autonómicos (agentes bloqueadores ganglionares) y en la unión neuromuscular esquelética (agentes bloqueadores neuromusculares).

2. Calificación del fármaco que inhibe la síntesis de la acetilcolina, como por ejemplo el hemicolinio.

#### antídoto

Medicina que contrarresta un veneno. Los antídotos pueden ser específicos (por ejemplo, la naloxona) o inespecíficos (por ejemplo, el carbón activado).

#### área bajo la curva

Área total bajo la curva en el gráfico que representa la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo transcurrido desde la administración de una o varias dosis de un fármaco concreto (es decir, de su formulación) en un paciente particular y por una vía de administración determinada.

#### autoinducción

El propio fármaco provoca la inducción de la enzima responsable de la biotransformación del mismo fármaco; sucede cuando se reduce la semivida de un medicamento tras una exposición crónica al mismo. Es el caso de la carbamazepina.

#### autoinhibición

El propio fármaco provoca la inhibición de la enzima responsable de la biotransformación del mismo fármaco; sucede cuando se aumenta la semivida de un medicamento tras una exposición crónica al mismo. Es el caso de la fluoxetina y de la paroxetina.

#### biodisponibilidad

Fracción de la dosis administrada que se absorbe y llega a la circulación sistémica en forma de fármaco activo. Esta fracción oscila entre 0 y 1.

#### biotransformación

Proceso por el cual un fármaco es convertido en sustancias más polares (es decir, metabolitos) que, a continuación, se eliminan del organismo a través de la orina o las heces. Ejemplos: metabolitos desmetilados e hidroxilados de los antidepresivos tricíclicos; los tres metabolitos del bupropion.

#### bloqueador del canal iónico

Antagonista no competitivo que impide el flujo de corriente a través de un canal iónico, probablemente obturando el canal.

#### bloqueador adrenérgico

Véase AGENTE BLOQUEADOR ADRENÉRGICO.

#### canal iónico

Estructura que atraviesa una membrana, proporcionando una vía hidrofílica que permite el paso de iones de pequeño tamaño a través de ella. Diferentes esti-

mulos provocan la apertura de diferentes tipos de canales; por ejemplo: cambios en el potencial de membrana, cambios en un neurotransmisor, o cambios en el calcio iónico intracelular.

#### catecolamina

Derivado etilamínico del catecol (1,2-dihidroxifenol); algunas actúan como hormonas o neurotransmisores, incluyendo la adrenalina (epinefrina), la norepinefrina (norepinefrina) y la dopamina.

#### cinética de orden cero

La cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo permanece constante con independencia de su concentración en el plasma. En este estado, los mecanismos de biotransformación y eliminación están saturados. Ejemplos: alcohol, fluoxetina, paroxetina.

#### cinética de primer orden

La cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo es directamente proporcional a su concentración en el plasma. En este estado, los mecanismos para la biotransformación y eliminación no están saturados. Ejemplos: benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, carbonato de litio.

#### concentración

Cantidad de sustancia disuelta en un volumen dado.

#### concentración en estado de equilibrio

Situación en la que la concentración del fármaco no cambia durante la administración continuada de la misma posología. La cantidad administrada por intervalos entre las dosis es igual a la cantidad eliminada por intervalos de dosificación.

#### concentración máxima

Concentración más alta o máxima del fármaco en el plasma tras la administración de una dosis.

#### concentración mínima

Concentración más baja o mínima del fármaco en el plasma antes de la dosis siguiente.

#### concentración plasmática de los fármacos como guía terapéutica

Si la determinación se efectúa ocasionalmente, como es lo más probable, entonces el momento de extracción de la muestra con respecto a la administración es extraordinariamente importante; en condiciones ideales, el paciente debe haber alcanzado el estado de equilibrio, y debe tomarse la decisión de si interesan las concentraciones «máximas» o «en el punto más bajo», o ambas, obteniendo la muestra hemática 1 o 2 horas después de una dosis oral para la concentración máxima e inmediatamente antes de una dosis para determinar el nivel más bajo; en cualquier caso, debe conocerse el momento de la muestra para evitar interpretaciones erróneas.

constante de la velocidad de eliminación

Velocidad de disminución de la concentración del fármaco por unidad de tiempo como consecuencia de su eliminación del organismo.

cumplimiento del paciente

Grado en que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones o instrucciones del médico.

Acción de acuerdo con las recomendaciones; la falta de cumplimiento de los pacientes de las instrucciones del prescriptor tiene tres aspectos principales:

- a) No atender a las instrucciones verbales o no leer las instrucciones escritas.
- b) Comprender las instrucciones pero no cumplirlas.
- c) No cumplirlas por no haber entendido las instrucciones.

curva plasmática de concentración del fármaco con respecto al tiempo

Representación gráfica de los cambios de la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo transcurrido tras la administración de dosis únicas o múltiples. Esta curva representa una serie de acontecimientos que siguen a la absorción del fármaco hacia la circulación sistémica: a) la velocidad y la magnitud del aumento de la concentración plasmática; b) la disminución de las concentraciones plasmática como consecuencia de la distribución hacia los órganos diana (p. ej., el encéfalo en el caso de los fármacos psicotropos) y otros compartimentos hísticos en los que el fármaco puede ser activo (p. ej., el corazón) o simplemente se almacena (p. ej., el tejido adiposo), y c) la disminución final debida a la biotransformación (si es necesaria) y a la eliminación.

dependencia

1. La dependencia farmacológica es una situación que nace de la administración repetida, periódica o continua de un fármaco, siendo dañina para el individuo y en ocasiones para la sociedad. Aparecen uno o más de los siguientes fenómenos: dependencia psíquica, dependencia física, tolerancia.
2. Estado en el que la retirada de un fármaco se asocia con la aparición de síntomas fácilmente aliviados por la readministración del mismo.

distribución

Proceso por el cual un fármaco pasa de la circulación sistémica al órgano en que ejerce su acción (p. ej., encéfalo) y a los demás compartimentos hísticos (p. ej., corazón, tejido adiposo).

doble ciego, técnica o estudio

Procedimiento experimental utilizado a menudo en ensayos terapéuticos u otros estudios en humanos, en los que ni el sujeto ni el observador conocen el tratamiento a administrar, ya sea una imitación inerte (placebo) o un fármaco activo, con la intención de que las expectativas, temores e ideas preconcebidas de ambas partes no distorsionen los resultados.

**efecto colateral**

Un efecto indeseado de un fármaco que es normal, predecible, dependiente de la dosis y que aparece a las dosis terapéuticas habituales; conviene limitar este término a los efectos de poca importancia y no utilizarlo como sinónimo de *reacción adversa*, pero ambos términos se utilizan a menudo indiscriminadamente para designar tanto efectos triviales como efectos más graves.

**efecto de primer paso**

Véase METABOLISMO DE PRIMER PASO.

**endorfinas**

Polipéptidos naturales ligandos de los receptores opiáceos, de tamaño superior al de las encefalinas.

**enzima**

Un catalizador proteico.

**farmacocinética**

Parte de la farmacología que estudia el paso de los medicamentos por el organismo, es decir, lo que el organismo hace con el fármaco. El proceso de absorción del fármaco a partir del lugar de administración, su distribución hacia los órganos diana y otros compartimentos orgánicos, su metabolismo o biotransformación (si es necesaria) y, en último término, su eliminación.

**farmacodinámica**

Estudio de la acción de los medicamentos en el organismo, es decir, los mecanismos de acción ejercidos por el fármaco como el bloqueo de los benzatropina receptores colinérgicos (p. ej., benzatropina).

**fijación a proteínas**

Las proteínas plasmáticas y otras proteínas histicas (macromoléculas) presentan lugares para la fijación de fármacos (pequeñas moléculas, ligandos, metabolitos hormonales) que actúan como depósitos; las fracciones de fármaco libre y fijado se encuentran en equilibrio; se producen interacciones de desplazamiento; el fármaco fijado es inactivo; la fijación proteica es un mecanismo de transporte para fármacos hidrófobos.

**formulación depot**

Fármaco en una formulación de absorción lenta (por ejemplo, disuelto en aceite o como suspensión de una sal insoluble) que permite disminuir la frecuencia de administración. Suele inyectarse intramuscularmente. Por ejemplo: fármacos antipsicóticos como el enantato de flufenazina o fenotiazina en aceite de semilla de sésamo que se administra cada 2-6 semanas.

**hipersensibilidad**

1. Reacción alérgica a un fármaco u otro estímulo.
2. Una reacción patológica o inesperadamente intensa.

**idiosincrasia**

Respuesta cualitativamente diferente a la observada normalmente; en general se debe a herencia dependiente de un solo gen.

**índice terapéutico**

Diferencia entre la dosis o concentración plasmática de máxima eficacia y la dosis o concentración tóxica.

**inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)**

Inhibidores de la enzima MAO (que inactivan, mediante desaminación oxidativa, las monoaminas como la noradrenalina, dopamina, serotonina). Estos fármacos son muy conocidos por su interacción con el queso (contiene la monoamina tiramina), que puede dar lugar a un cuadro hipertenso grave, incluso mortal. Son fármacos antidepresivos.

**intolerancia**

1. Respuesta superior a lo previsto frente a la dosis de un fármaco.
2. Cuando un individuo con una respuesta cualitativamente normal muestra una respuesta cuantitativa frente a una dosis dada que se encuentra lo suficientemente por encima de la media como para considerarla relevante, se describe como intolerante; un individuo de este tipo estaría en el extremo inferior de la distribución de dosis eficaces individuales.

Un individuo con una respuesta no alérgica pero cualitativamente patológica presenta una idiosincrasia.

**ley de acción de masas**

La velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración (masa) de las sustancias reaccionantes.

**ligando**

1. Grupo estructural de una sustancia bioactiva que contribuye a su fijación al receptor.
2. Átomo o molécula que se fija a otro átomo o molécula; generalmente referido a la menor de las sustancias interaccionantes.

**margen terapéutico de fármacos**

Concentración plasmática del fármaco en el plasma que suele proporcionar una respuesta terapéutica deseable en la mayoría de las personas sin ir acompañado de un riesgo importante de toxicidad grave. La concentración a obtener en un determinado paciente suele elegirse a partir del margen terapéutico. Ejemplos: carbonato de litio, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, carbamazepina, valproato.

**metabolismo**

Conjunto de transformaciones físicas, químicas y biológicas que experimentan las sustancias introducidas en los organismos vivos o las que se forman en ellos.

### metabolismo I aclaramiento hepático de primer paso

Cuando un fármaco se absorbe a nivel intestinal, debe obligatoriamente atravesar el hígado llevado por el sistema porta antes de alcanzar la circulación sistémica; un fármaco de fácil metabolización hepática puede verse casi completamente alterado durante este «primer paso»; ejemplos de fármacos que sufren un intenso metabolismo de primer paso incluyen la clorpromazina y el propranolol. Algunos fármacos se aclaran y excretan por la bilis sin metabolismo.

### modelos de actividad de los receptores

- a) *Modelo clásico*. Los fármacos se combinan con los receptores de acuerdo con la *Ley de Acción de Masas*; si el fármaco es un agonista, el receptor se activa en un grado caracterizado por la eficacia del fármaco.
- b) *Modelo del doble estado*. El receptor puede existir en dos formas o estados: uno que conduce a una respuesta hística y otro que carece de este efecto. Los fármacos suelen combinarse de ambas formas; la afinidad relativa por cada una de ellas determinará hasta qué punto el fármaco es un agonista puro, un agonista parcial o un antagonista.
- c) *Modelo de la tasa de ocupación*. Se considera que la respuesta hística viene determinada por el número de nuevos complejos fármaco-receptor formados por unidad de tiempo, más que por el número de complejos existentes en un momento dado. No existen evidencias que apoyen firmemente esta teoría, y es además incompatible con observaciones recientes.

### monitorización terapéutica del fármaco

Actuación basada en la posibilidad de cuantificar la concentración del fármaco y de sus metabolitos clínicamente importantes en una muestra biológica como el plasma. Con esta información, el médico puede ajustar racionalmente las dosis para lograr que la concentración plasmática del fármaco se encuentre dentro de los límites en los que se produce una respuesta óptima en la mayoría de los pacientes, tanto en eficacia como en seguridad. Este seguimiento es necesario sobre todo con fármacos como los antidepresivos tricíclicos que tienen un índice terapéutico estrecho y una amplia variabilidad de la velocidad de aclaramiento de unas personas a otras.

### neuroléptico

Término genérico utilizado para designar a los tranquilizantes más eficaces que presentan también una acción antipsicótica selectiva: tranquilizantes «mayores» (por ejemplo, clorpromazina).

### neurotransmisor

Sustancia liberada a partir de una terminación nerviosa como consecuencia de la llegada de un potencial de acción, y capaz de inducir un cambio en el potencial de membrana de la célula postsináptica.

### opiáceo I opioide

Se califica de opiáceo a un producto derivado del extracto de la adormidera, estructuralmente similar a la morfina, mientras que se reserva el calificativo de

opioide a cualquier compuesto de acción directa cuyos efectos son antagonizados específicamente por la naloxona. El término opioide está ganando una aceptación generalizada, exceptuando quizás a aquellos productos *realmente* obtenidos del opio.

#### parasimpaticolítico

Véase ANTICOLINÉRGICO.

#### parasimpaticomimético

Definición semejante a la utilizada en el caso del simpaticomimético pero referida a la parte parasimpática (colinérgica) del sistema nervioso autónomo.

#### placebo

1. Cualquier componente de la terapéutica que carece de actividad (biológica) específica en la entidad tratada o evaluada.
2. Medicina administrada para beneficiar o complacer a un paciente, no por sus acciones *farmacodinámicas*, sino por sus aplicaciones psicológicas. Un placebo puede ser biológicamente inerte (por ejemplo, la lactosa) o puede contener sustancias activas (por ejemplo, amargos, minerales, vitaminas); todos los tratamientos, no tan sólo los fármacos, tienen un efecto placebo.
3. Se utiliza como control en la evaluación científica de fármacos. Sus principales funciones son:
  - a) diferenciar los efectos farmacodinámicos de los efectos psicológicos asociados al acto terapéutico;
  - b) diferenciar los efectos farmacológicos de las fluctuaciones de la enfermedad en el transcurso del tiempo;
  - c) evitar conclusiones falsamente negativas (es decir, si una comparación entre dos analgésicos no demuestra diferencias, cabe la posibilidad de que la técnica utilizada sea incapaz de distinguir entre los agentes activos e inactivos).

#### porcentaje de unión a las proteínas

Porcentaje de fármaco existente en el plasma que se encuentra unido a las proteínas plasmáticas en condiciones fisiológicas. Muchos fármacos, especialmente los ácidos como la difenilhidantoína, se unen a la albúmina. Los fármacos básicos como los antidepresivos tricíclicos, pueden unirse ampliamente a la  $\alpha_1$ -glicoproteína. Durante las reacciones inflamatorias agudas (p. ej., en las infecciones), los niveles de esta proteína pueden elevarse provocando un aumento temporal de los niveles plasmáticos del fármaco aunque sin consecuencias clínicas.

#### potenciación

Aumentar la potencia; es decir, cuando un fármaco que por sí mismo carece del efecto considerado hace que un fármaco activo produzca un efecto a una dosis



(o concentración) inferior a la habitual. Por ejemplo los inhibidores de la monoaminoxidasa potencian los efectos cardiovasculares de la amfetamina; el efecto máximo posible se mantiene invariable; este término se utiliza a menudo indiscriminadamente en situaciones donde aumento sería un término más apropiado, es decir, mayor efecto producido por una misma dosis; la potenciación se mide en términos de relación de dosis.

#### psicoestimulante

Fármacos que aumentan el nivel de alerta. Por ejemplo, la cafeína, la anfetamina.

#### psicotomimético

Que produce efectos que simulan un estado psicótico (por ejemplo, la LSD).

#### psicotropo

Dícese de las sustancias capaces de modificar el comportamiento psíquico.

#### reacción adversa

Efecto peligroso o muy desagradable ocasionado por un fármaco administrado en la dosis adecuada para lograr su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Si se presenta requiere que se disminuya la dosis o incluso que se retire la medicación. Predice un riesgo en administraciones futuras.

#### reactivo al placebo

Cualidad de responder a un placebo. Esta capacidad no es permanente: la gente puede responder en diferentes momentos dependiendo de las circunstancias; los placebos pueden producir efectos adversos.

#### receptor

1. Lugar específico de fijación macromolecular en la membrana o en el interior de la célula, al cual se fijan los agonistas específicos como primer paso en la evocación de una respuesta: los antagonistas competitivos parece que se fijan al mismo receptor que el agonista, excluyendo a este último, pero sin evocar respuesta por sí mismos.
2. Macromolécula celular con la que se combinan las moléculas de fármacos-hormonas-autacoides de una clase específica, siendo la combinación esencial para la producción de su efecto sobre la célula. Es útil diferenciar entre *receptores activos*, cuya función se expresa solamente cuando se fija una molécula de agonista, y *receptores pasivos* (por ejemplo, moléculas enzimáticas, moléculas transportadoras) cuya función normal queda inhibida debido a la combinación con una molécula de un fármaco.
3. Es mejor no designar como receptores a aquellos lugares de fijación que no pueden producir un efecto biológico (por ejemplo, la albúmina plasmática).

#### receptores libres

Los receptores que exceden el número mínimo requerido para producir una respuesta máxima en presencia de un agonista puro.

Con frecuencia la capacidad de un tejido para responder a un agonista se satura a una concentración de agonista demasiado baja para ocupar (y seguidamente activar) a todos los receptores. En estos casos, la respuesta máxima se observará a una concentración de agonista que ocupa y activa menos (a veces mucho menos) del 100 por 100 de los receptores en equilibrio. Ante esta situación se dice que existen receptores libres para este agonista, tejido y respuesta en concreto. Cabe señalar que esto no implica la existencia de dos tipos de receptores, libres y de otro tipo: si una respuesta máxima se alcanza con un nivel de ocupación del 1 por 100, todos los receptores participan (activándose cada uno de ellos durante un 1 por 100 del tiempo por término medio). Por consiguiente, el término receptores libres es algo confuso.

#### receptores pre y postsinápticos

En las terminaciones nerviosas existen receptores específicos para el quimio-transmisor liberado tanto a nivel de la célula efectora (postsinápticos) como en la propia terminación nerviosa (presinápticos): estos últimos modulan la liberación adicional de transmisor (mecanismo de realimentación).

#### recirculación enterohepática

Reabsorción del fármaco, de sus metabolitos o de ambos desde el intestino delgado hacia el sistema porta después de que se haya producido un metabolismo de primer paso. Esta recirculación contribuye a la cantidad total del fármaco, de sus metabolitos o de ambos que alcanzan la circulación sistémica. Ejemplo: metabolitos desmetilados e hidroxilados de los antidepresivos tricíclicos.

#### remisión

Situación que se produce cuando el trastorno psiquiátrico ha cedido hasta el punto de que el enfermo no tiene síntomas o signos distintos de los que se encuentran en una persona que nunca ha tenido dicho trastorno.

#### respuesta

Situación que se produce cuando existe una disminución clínicamente significativa de la gravedad del trastorno psiquiátrico, aunque el paciente siga presentando algunos síntomas. En los estudios clínicos de investigación, suele definirse la respuesta de una forma operativa como una disminución del 50 por 100 en la gravedad de los síntomas cuantificados en las escalas de puntuación.

#### respuesta placebo

Porcentaje de pacientes de un estudio clínico que responde al tratamiento con placebo. Los componentes de la respuesta al placebo son varios, entre ellos: la remisión espontánea y la respuesta a otras formas de tratamiento que se administran advertida o inadvertidamente al paciente, por ejemplo, el asesoramiento de apoyo. Para que un fármaco reciba la aprobación para su uso, los estudios clínicos deben demostrar que produce una respuesta superior a la del placebo.

**riesgo**

1. Peligro, probabilidad de consecuencias negativas.
2. *Riesgo calculado*. Riesgo deliberadamente asumido (no es un riesgo del que pueda determinarse su magnitud exacta).
3. *Riesgo aceptable*. El nivel aceptable es el nivel considerado «suficientemente bueno», donde «suficientemente bueno» significa que uno cree que las ventajas de una mayor seguridad no compensan los costes de reducir el riesgo limitando o modificando de cualquier otra forma la actividad.
4. *Riesgo objetivo y percibido*. La valoración basada en la extrapolación estadística y la valoración basada en las percepciones públicas: estas dos valoraciones pueden ser muy diferentes.

**semivida I semivida de eliminación**

1. Tiempo que tarda la concentración u otro parámetro en reducirse a la mitad. El término se utiliza habitualmente en relación con la concentración plasmáticas de los fármacos en el organismo.
2. Cuando se administra una dosis única de un fármaco por vía intravenosa, la concentración plasmática alcanza su máximo casi instantáneamente y disminuye primero de forma rápida a medida que el fármaco se distribuye por el compartimento extravascular (o fase de distribución) y después más lentamente a medida que el fármaco, ya distribuido (en estado de equilibrio en los tejidos), se elimina a través de procesos metabólicos y de excreción (o fase de eliminación). La semivida o vida media que habitualmente se cita es la determinada en la fase de eliminación.

**simpaticolítico**

Véase AGENTE SIMPATICOLÍTICO.

**síndrome**

Un grupo de síntomas y signos patológicos que forman una entidad reconocida. La causa puede ser desconocida o pueden existir múltiples causas. Cuando se conoce una única causa específica, el síndrome pasa a ser una entidad nosológica.

**síndrome de abstinencia**

La supresión repentina de un fármaco, especialmente en el caso de los opiáceos, después de su utilización prolongada, puede dar lugar a trastornos físicos y mentales.

**síndrome de supresión**

La supresión repentina de un fármaco, especialmente en el caso de los opiáceos, después de su utilización prolongada, puede dar lugar a trastornos físicos y mentales.

**sistémico**

Que afecta al organismo en su totalidad. La administración sistémica de un fármaco significa que éste penetra en la circulación sistémica o general.

**sumación**

En farmacología, la sumación se produce cuando el efecto combinado de la aplicación de dosis equiactivas de dos fármacos es idéntico al efecto producido por una dosis doble de cualquiera de ambos fármacos.

**taquifilaxia**

Véase TOLERANCIA ADQUIRIDA.

**tiempo máximo**

Tiempo necesario para alcanzar la máxima concentración plasmática después de una dosis. El tiempo máximo varía dependiendo de la vía de administración y de la presentación del fármaco. Se habla de formas de absorción rápida frente a formas de absorción lenta.

**tolerancia adquirida**

Respuesta (sensibilidad) disminuida a un fármaco debido a una exposición previa al mismo o a otro fármaco afin (tolerancia cruzada). La tolerancia adquirida que se desarrolla rápidamente recibe el nombre de taquifilaxia.

**tolerancia cruzada**

Tolerancia que afecta también a fármacos pertenecientes a un grupo químico similar o de acción farmacológica parecida (por ejemplo, analgésicos opiáceos).

**tolerancia natural**

Extremo superior de la curva de distribución de las dosis individuales eficaces.

**velocidad de dosificación**

Cantidad de fármaco que se deposita en el organismo por intervalo de tiempo a través de una vía concreta de administración (p. ej., oral, intramuscular o intravenosa).

**vida media**

Véase SEMIVIDA.

**volumen de distribución**

Volumen aparente en el que el fármaco debe distribuirse para alcanzar una concentración determinada. Muchos fármacos psicótrópos tienen volúmenes de distribución aparentes muy superiores a lo que sería de esperar teniendo en cuenta el volumen corporal. La causa es que estos fármacos se disuelven, desproporcionadamente, más en los compartimentos lipídicos y proteicos (es decir, los tejidos) que en el comportamiento acuoso del organismo.



# ÍNDICE DE NOMBRES

## REGISTRADOS DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

Alfonso Velasco Martín

índice de nombres registrados de los fármacos psicotrópicos incluidos en el texto. Los nombre registrados señalados con asterisco (\*) no están disponibles en nuestro país, aunque pueden obtenerse a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Fármaco	Nombre registrado	Acción
Acebutolol	Sectral	Betabloqueante
Acepromacina	Mepronizine	Neuroléptico
Acetilsalicílico, ácido	Aspirina	Analgésico-antiinflamatorio
Acetilsalicilato de lisina	Solusprin	Analgésico antiinflamatorio
Alimemacina	Variargil	Neuroléptico
Alprazolam	Tranquimazin	Ansiolítico
Amantadina	Adamantanamina	Antiparkinsoniano
Amidopirina	Flexagil	Analgésico-antiinflamatorio
Amineptina	Survector	Antidepresivo
Amoxapina	Demolox	Antidepresivo
Alobarbital	Dial*	Hipnótico
Amitriptilina	Tryptizol	Antidepresivo

Fármaco	Nombre registrado	Acción
Amobarbital	Transital, Isoamitil	Hipnótico
d-Anfetamina	Dexedrina	Psicotónico
d-1-Anfetamina	Centramina, Simpatina	Psicotónico
Aprobarbital	Alurato*	Hipnótico
Atenolol	Tenormín	Betabloqueante
Azaciclonol	Frenquel*	Ansiolítico
Barbital	Veronal*	Hipnótico
Benacticina	Suavilil*	Ansiolítico
Benmoxina	Neuralex*	Antidepresivo
Benorilato	Vetedol	Analgésico-antiinflamatorio
Bentazepam	Tiadipona	Ansiolítico
Benzquinamida	Quantril*	Neuroléptico
Benztropina	Cogentín*	Ansiolítico
Biperideno	Akinetón	Antiparkinsoniano
Bornaprim	Sormodrén	Antiparkinsoniano
Bromazepam	Lexatín, Sintrogel	Ansiolítico
Brotizolam	Sintonal	Ansiolítico
Bromocriptina	Parlodol	Antiparkinsoniano
Bromural	Bromural*	Hipnótico
Buclicina	Softtran*	Ansiolítico
Buspirona	Buspar, Prefin	Ansiolítico
Butabarbital	Butisol*, Mayobrol	Hipnótico
Butalilonal	Pernoctón	Hipnótico
Butetal	Neonal*	Hipnótico
Buprenorfina	Buprex	Narcótico
Butorfanol	Verstadol	Narcótico
Camazepam	Albego	Ansiolítico
Captodiamina	Covatín*, Suvrén*	Ansiolítico
Carbamazepina	Tegretol	Antiepiléptico
Carbonato de litio	Otogén, Plenur	Antimaniaco
Carisoprodol	Flexagil	Ansiolítico
Carteolol	Mikelán	Betabloqueante
Centrofenoxina	Lucidril	Psicotónico-nootrópico
Cianamida cálcica	Colme	Antialcohólico
Ciclobarbital	Fanodormo	Hipnótico
Citicolina	Somazina	Nootrópico
Clobazán	Noiafrén*, Frisium*, Urbanyl*	Ansiolítico
Clonazepam	Rivotril	Ansiolítico-antiepiléptico
Clonidina	Catapresán	Agonista alfa-2
Clonixinato de lisina	Doloalgial	Analgésico-antiinflamatorio
Clorazepato dipotásico	Dorkén, Tranxilium	Ansiolítico
Clordiazepóxido	Librium	Ansiolítico
Clorimipramina	Anafranil	Antidepresivo
Clormetiazol	Distraneurine	Hipnótico
Clormezanona	Trangésico, Winasma	Ansiolítico
Clorpentixol	Sordenal*, Sordinol	Neuroléptico

Fármaco	Nombre registrado	Acción
Clorpromazina	Largactil	Neuroléptico
Clorprotixeno	Taractán*	Neuroléptico
Clotiazepam	Albego	Ansiolítico
Clotiapina	Etumina	Neuroléptico
Clozapolam	Betavel	Ansiolítico
Clozapina	Ipox*, Leponex	Neuroléptico
Codeína	Codeisán	Narcótico
Codergocrina	Hydergina	Nootrópico
Deserpídina	HarmonyI*	Neuroléptico
Desipramina	Pertrofana*	Antidepresivo
Dextropropoxifeno	Deprancol	Narcótico
Diazepam	Valium	Ansiolítico
Dibencepina	Noveril*	Antidepresivo
Diclofenac	Voltarén	Analgésico-antiinflamatorio
Dilfenilhidantofna	Epanutín	Antiepiléptico
Diflunisal	Dolovit	Analgésico-antiinflamatorio
Dimetacrina	Isotonil*, Linostil*	Antidepresivo
Dimetilaminoetanol	Deanol*, Demanol*	Psicotónico
Dipirona magnésica o Metamizol	Nolotil	Analgésico
Dipirona sódica	Neomelubrina	Analgésico
Dipropilacetamida	Depamide	Antimaniaco
Disulfirán	Antabús	Antialcohólico
Doxepina	Sinequan	Antidepresivo
Droperidol	Inapsina*, Dridol*	Neuroléptico
Ectilurea	Levanil*	Hipnótico
Emilcamato	Striatran*	Ansiolítico
Etilclorovinol	Placidyl*	Hipnótico
Etilfenamida o Feneturida	Trinuride H	Antiepiléptico
Etinamato	Valmid*	Hipnótico
Etosuximida	Zarontín	Antiepiléptico
Etriptamina	Monase*	Antidepresivo
Fenaglicodol	Acalmid*, Ultrán*	Ansiolítico
d-1-Fencamina	Altimina	Nootrópico
Fendimetrazina	Plegine*	Psicotónico
Feneturida	Trinuride H	Antiepiléptico
Fenelcina	Nardelzine	Antidepresivo
Fenilbutazona	Butazolidina	Antiinflamatorio
Feniltoxolamina	Antín*, Fenoxadrina*	Ansiolítico
Feniprazina	Catrón*	Antidepresivo
Fenmetrazina	Preludín	Psicotónico
Fenobarbital	Luminal	Hipnótico-antiepiléptico
Fenoxiprazina	Drazine*	Antidepresivo
Flufenámico ácido	Movilisín	Analgésico-antiinflamatorio
Flufenazina	Eutimox, Siquiline	Neuroléptico
Flufenazina decanoato	Modecate	Neuroléptico
Flufenazina enantato	Vetimox	Neuroléptico



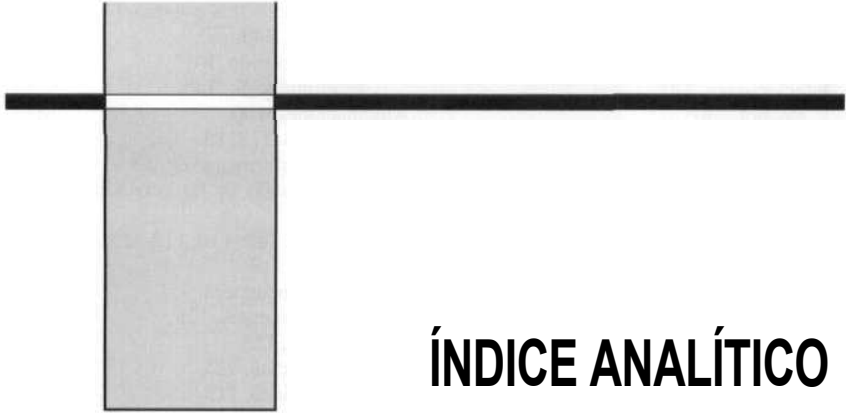
Fármaco	Nombre registrado	Acción
Flunitrazepam	Rohipnol	Ansiolítico-hipnótico
Fluanisona	Haloanisone*, Sedavic*	Neuroléptico
Fluoxetina	Adofen, Prozac, Reneuron	Antidepresivo
Flupentixol	Fluanxol*, Deanxit	Neuroléptico
Flurazepam	Dormodor	Ansiolítico
Flurbipofén	Frobén	Analgésico-antiinflamatorio
Fluspirileno	Imap*, Redeptin*	Neuroléptico
Fluvoxamina	Dumirox	Antidepresivo
Fosfosal	Disdolén	Analgésico-antiinflamatorio
GABA	Gobanal	Neurotransmisor
GABOB	Gobanal	Neurotransmisor
Glafenina	Glifanán	Analgésico-antiinflamatorio
Glutámico, ácido	Psicosoma	Neurotransmisor
l-glutamina	Acinetil	Neurotransmisor
Glutetimida	Doridén*	Hipnótico
Guanfazina	Estulic	Agonista alfa-2
Halazepam	Alapryl	Ansiolítico
Haloperidol	Haloperidol	Neuroléptico
Heptabarbital	Medomine*	Hipnótico
Hexobarbital	Sombulex*	Hipnótico
Hexapropionato	Melinax	Hipnótico
Hidrato de cloral	Calmosil	Hipnótico
1-5-Hidroxitriptófano	Dromía, Telesol	Antidepresivo
Hidroxicina	Atarax	Ansiolítico
Ibuprofén	Neobrufén	Analgésico-antiinflamatorio
Imipramina	Trofanil	Antidepresivo
Imipramina-N-óxido	Imiprex	Antidepresivo
Indometacina	Inacid	Antiinflamatorio-analgésico
Iprindol	Galatur*, Prontol*, Tertrán*	Antidepresivo
Iproclocida	Sursum*	Antidepresivo
Iproniácida	Marsilid*	Antidepresivo
Isocarboxácida	Marplán*	Antidepresivo
Isonixina	Nixin	Analgésico-antiinflamatorio
Isotipendil	Andantol*, Nilergex*	Neuroléptico
Kemital	Metitural	Hipnótico
Ketamina	Ketolar	Anestésico general
Ketazolam	Marcén	Ansiolítico
Ketoprofén	Orudis	Analgésico
Lamotrigina	Labileno, Lamictal	Antiepiléptico
Levodopa	Madopar, Sinemet	Antiparkinsoniano
Levopromazina	Sinogán	Neuroléptico
Litio, carbonato de	Otogén, Plenur	Antimaniaco
Lofepramina	Defán	Antidepresivo
Loperamida	Fortasec	Narcótico-antidiarreico
Loprazolam	Somnovit	Hipnótico
Lorazepam	Idalprem, Orfidal	Ansiolítico

Fármaco	Nombre registrado	Acción
Lormetazepam	Noctamid	Ansiolítico-hipnótico
Loxapina	Daxolin*, Loxitán	Neuroléptico
Maprotilina	Ludiomil	Antidepresivo
Mebanacina	Actamol*, Astomol*	Antidepresivo
Mebutamato	Capla*	Ansiolítico
Meclocualona	Nubarene*	Hipnótico
Medazepam	Nobrium	Ansiolítico
Mefenámico, ácido	Coslán	Analgésico-antiinflamatorio
Mefenoxalona	Trepidone*	Ansiolítico
Mefobarbital	Mebaral*	Hipnótico-antiepiléptico
Melitraceno	Dixran*, Thymeol*, Trausabún*	Antidepresivo
Mepacina	Pacatal*	Neuroléptico
Meperidina	Dolanquifa	Narcótico
Meprobamato	Dapaz, Ecuamil	Ansiolítico
Metacualona	Torinal	Hipnótico
Metadona	Metasedín	Narcótico
Metanfetamina	Desoxy*, Methedrine*	Psicotónico
Metabarbital	Gemonil	Hipnótico-antiepiléptico
Metilbencil- benzoilhidrazina	Nerusil	Antidepresivo
Metilfenidato	Ritalín*, Rubifén	Psicotónico
Metilparafinol	Oblivón*	Hipnótico
Metiprilón	Noludar	Hipnótico
Metocarbamol	Relax, Robaxin	Ansiolítico
Metoprolol	Lopresor	Betabloqueante
Mianserina	Lantanon	Antidepresivo
Midazolán	Dormicum	Hipnótico
Minaprina	Isopulsán	Antidepresivo
Moclobemida	Manerix Roche	Antidepresivo
Molindona	Mobán*	Neuroléptico
Morfina	MST continus, Oblioser	Narcótico
Naloxona	Naloxone	Antagonista narcótico
Naltrexona	Antaxone, Celupan	Antagonista narcótico
Naproxén	Naprosyn	Analgésico-antiinflamatorio
Nialamida	Niamid	Antidepresivo
Niflúmico, ácido	Actol	Analgésico-antiinflamatorio
Nitrazepam	Mogadón	Ansiolítico
Nomifensina	Alival (retirado)	Antidepresivo
Nortriptilina	Martimal, Paxtibi	Antidepresivo
Noxiptilina	Agedal*, Sipcar*	Antidepresivo
Octamoxina	Ximaol*, Nimaol*	Antidepresivo
Opipramol	Insidón*, Nisidina*	Antidepresivo
Orfenadrina	Disipal*	Ansiolítico
Oxanamida	Quiactín*	Ansiolítico
Oxazepam	Adumbrán, Psicopax	Ansiolítico
Oxazolazepam	Hializán	Ansiolítico

Fármaco	Nombre registrado	Acción
Oxifenbutazona	Tanderil	Antiinflamatorio
Oxipendil	Pervetral*	Neuroléptico
Oxipertina	Equipertine*, Forit*	Neuroléptico
Oxprenolol	Trasicor	Betabloqueante
Paracetamol	Termalgín, Gelocatil, Apiretal	Analgésico-antitérmico
Paraldehido	Paral*	Hipnótico
Pargilina	Eutonyl*, Tenalín*	Antidepresivo
Paroxetina	Frosinor, Motivan, Seroxat	Antidepresivo
Pemolina	Tropocer	Psicotónico
Penbutolol	Blocatín	Betabloqueante
Penfluridol	Semap*	Neuroléptico
Penicilamina	Sufortanón	Antiinflamatorio-quelante
Pentazocina	Sosegón	Narcótico
Pentobarbital	Nembutal*	Hipnótico
Pentotal	Pentothal sódico	Hipnótico
Perfenazina	Decentán	Neuroléptico
Pimocida	Orap	Neuroléptico
Pinazepam	Duna	Ansiolítico
Pindolol	Viskén	Betabloqueante
Piracetam	Nootropil, Ciclofalina	Nootrópico
Pipamperona	Piperonil*	Neuroléptico
Pipetanato	Sycotrol*	Ansiolítico
Pipotiazina	Piportil	Neuroléptico
Pipradrol	Meratrán*	Psicotónico
Pirisuccideanil	Mentis	Nootrópico
Piritioxina	Bonifén	Nootrópico
Piroxicam	Feldene, Sasulén	Analgésico-antiinflamatorio
Pivacida	Tersavid*	Antidepresivo
Prazepam	Demetrin	Ansiolítico
Primidona	Mysoline	Antiepiléptico
Probarbital	Ipral*	Hipnótico
Prociclidina	Kemadrén	Antiparkinsoniano
Proclorperazina	Tementil*	Neuroléptico
Prolintano	Katovit	Psicotónico
Promazina	Alofén*, Esparín*, Promanyl*	Neuroléptico
Propericianina	Nemactil	Neuroléptico
Propifenazona	Optalidón	Analgésico-antitérmico
Propicepina	Vagran*	Antidepresivo
Propranolol	Sumial	Betabloqueante
Protipendil	Azacón, Tonalte	Neuroléptico
Protiptilina	Vivactil, Triptil*	Antidepresivo
Quazepam	Quiedorm	Hipnótico
Quinupramina	Quinupramine	Antidepresivo
Rescinamina	Moderil*	Neuroléptico

Fármaco	Nombre registrado	Acción
Reserpina	Serpasol	Neuroléptico
Risperidona	Risperdal	Neuroléptico
Salsalato	Umbradol	Analgésico
Selegilina	Plurimen	Antiparkinsoniano IMAO
Secobarbital	Seconal*	Hipnótico
Sertralina	Aremis, Besitran	Antidepresivo
Sirosingopina	Singoserp*	Neuroléptico
Sulindac	Sulindal	Antiinflamatorio
Sulpirida	Dogmatil	Neuroléptico
Sultiamo	Ospolot	Antiepiléptico
Sultropida	Barnetil	Neuroléptico
Suprofen	Supranol	Analgésico-antiinflamatorio
Suxibuzona	Danilón	Antiinflamatorio
TRH	TRH Prem	Antidepresivo
Temazepam	Tensotil	Ansiolítico
Tetrabenazina	Nitomán*	Neuroléptico
Tetrazepam	Miolastian	Ansiolítico
Tiaprida	Triapizal	Neuroléptico
Tilidina	Tilitrate	Narcótico
Timolol	Blocadrén	Betabloqueante
Tioamilal	Surital*	Hipnótico
Tiopropazato	Artalán*, Dartal*	Neuroléptico
Tioridazina	Meleril	Neuroléptico
Tiotixeno	Navane	Neuroléptico
Tolmetín	Midocil	Analgésico-antiinflamatorio
Tranilcipromina	Parnate	Antidepresivo
Trazodona	Trazodone, Deprax	Antidepresivo
Triazolam	Halcion	Ansiolítico-hipnótico
Trifluorperazina	Eskazine	Neuroléptico
Trifluorpromazina	Psyquil*, Vesprín*	Neuroléptico
Trifluoperidol	Triperidol*	Neuroléptico
Trihexifenidilo	Artane	Antiparkinsoniano
Trimeprazina	Tremaril*	Neuroléptico
Trimeprimina	Surmontil	Antidepresivo
Trimetadiona	Convexina	Antiepiléptico
Trimetozina	Serenitas	Ansiolítico
Valproato sódico	Depakine	Antiepiléptico
Venlafaxina	Dobupal, Vandrall	Antidepresivo
Vigabatrina	Sabrillex	Antiepiléptico
Viloxacina	Vivarin	Antidepresivo
Zolpidem	Cedrol, Dalparan, Stilnox	Hipnótico
Zopiclona	Datolam, Limovan	Hipnótico





# ÍNDICE ANALÍTICO

- 10-11-epoxycarbamazepina, 241.
- Abstinencia,
  - a hipnóticos sedantes, 83.
  - al alcohol, 83.
  - benzodiazepinas, 80.
- Abuso,
  - de drogas, 154.
  - y coacción, 47.
- Acatisia, 72, 84, 90.
  - tratamiento con antiparkinsonianos, 87.
  - tratamiento de la, 91.
- Ácido homovanílico,
  - en el autismo, 74.
  - correlación con la severidad de los síntomas, 74.
- Ácido valproico, 76 (*véase también* Valproato sódico).
- Adenil ciclasa, 110.
- Adrenalina,
  - interacciones con otras drogas, 96.
- Afectación de las funciones,
  - cognitivas,
    - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
  - de la memoria,
    - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
- Agentes anticolinérgicos, 83.
  - interacciones con antihistamínicos, 163.
- Agitación, 72, 106, 130.
- Agonistas alfaadrenérgicos,
  - actividad, 267.
  - atención, 267.
  - clasificación, 263.
  - clinidina, 263, 266, 269.
  - contraindicaciones, 269.
  - dosis, 268-269.
  - farmacocinética, 264.
    - farmacodinamia, 264.
  - guanabenz, 264.
  - guanfacina, 264.
  - indicaciones, 265.
    - agresividad, 268.
    - crisis jaquecosas, 265.

- trastorno de Gilles de la Tourette, 266.
- trastorno hiperactivo, 267.
- trastornos del sueño, 268.
- interacciones, 270.
  - alcohol, 270.
  - antidepresivos tricíclicos, 270.
  - barbitúricos, 270.
  - metildopa, 270.
  - reserpina, 270.
- reacciones adversas, 269.
- retirada brusca, 270.
- selectividad noradrenérgica, 265.
- Agorafobia,
  - en la ansiedad de la separación, 116.
- Agresividad, 171, 174.
  - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
  - explosiva, 248.
- Alcohol,
  - abstinencia al, 83.
  - benzodiazepinas en, 80.
  - interacciones,
    - con antihistamínicos, 163.
    - con benzodiazepinas, 163.
    - con otras drogas, 96.
    - medicamentosas, 132.
  - y antidepresivos tricíclicos, 124.
- Alergia, 27.
- Alfa-metildopa, 109.
- Alfaprodina, 292.
- Alpidem, acción terapéutica, 143.
- Alprazolam, 157,301.
  - acción terapéutica, 152.
  - ansiedad
    - excesiva, 152.
    - por evitación, 152.
  - características de personalidad, 152.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - efecto de rebote, 159.
  - en los trastornos del sueño, 155.
  - en niños con cáncer, 154.
  - estudios en niños y adolescentes, 156.
  - fobia escolar, 151.
  - medio familiar, 152.
  - personalidad premórbida, 152.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
- trastorno de estrés postraumático, 153.
- vida media, 143.
- de distribución, 145.
- de eliminación, 145.
- Alucinaciones, 106.
- Alucinógenos, 1,2, 83.
- Alzheimer, enfermedad de, 83.
- Amígdala, acción de las benzodiazepinas, 149.
- Amitriptilina, 105, 110, 112-113, 117.
  - dosis, 113, 117.
  - dosis recomendadas, en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - síntomas diana, 113.
- Amoxapina, 103.
- Analgésicos,
  - interacciones con benzodiazepinas, 163.
  - opioides, 283.
- Antidepresivos,
  - analítica de sangre, 123.
  - efectos secundarios, 123.
  - estudios previos al inicio del tratamiento, 123.
- información al paciente, 123.
- pautas de tratamiento, 123.
- Anestésicos,
  - interacciones con otras drogas, 96.
- Anfetaminas, 83, 94, 109, 191.
- alteraciones del EEG, 206.
- dosis, 214.
- efecto rebote, 220.
- farmacocinética, 194.
- farmacodinamia, 195.
- indicaciones, 197.
- narcolepsia, 198. trastornos hiperactivos, 198.
- interacciones,
  - antiepilépticos, 224.
  - betabloqueantes, 224.
  - con otras drogas, 96, 223.
  - litio, 224.
- reacciones adversas, 216.
- síndrome de Klein-Levin, 208.
- Análisis de hematología y bioquímica durante tratamiento con anticonvulsivos, 253.
- Anileridina, 292.

- Anorexia nerviosa, 122, 159, 171.  
 fluoxetina, 122.
- Anoxias cerebrales, 94.
- Ansiedad, 112, 159, 251.  
 a la separación, 110, 115, 142, 150.  
 alprazolam, dosis, 116.  
 antidepresivos, 115.  
 clonazepam, 152.  
 clonazepam, síntomas secundarios, 152.  
 definición, 151.  
 diagnóstico, 151.  
 fluoxetina, 116.  
 imipramina, 116.  
 imipramina, dosis, 116.  
 indicaciones de antidepresivos, 115.  
 indicaciones tratamiento farmacológico, 116.  
 relaciones con la fobia escolar, 116.  
 terapia cognitivo conductual, 116.
- anticipatoria, 157.  
 como síntoma,  
 benzodiazepinas, 153.  
 clordiazepóxido, 153.
- excesiva, 142, 150.  
 alprazolam, 152.  
 ataques de pánico, 152.  
 buspirona, 153.  
 clonazepam, 152.  
 definición, 152.  
 fluoxetina, 116.
- generalizada, 142.  
 buspirona, 153.
- por evitación,  
 alprazolam, 152.  
 definición, 152.
- tratamiento con buspirona, 161.
- Ansiolíticos, 2, 141 (véase *también* Benzodiazepinas), características, 141.
- clasificación, 143.  
 dosis, 155, 157, 158.  
 adultos, 157.  
 edad  
 de administración, 157.  
 mínima recomendada, 158.  
 efectos secundarios,  
 depresión, 161.  
 estructura química, 144.  
 estudios en niños y adolescentes, 156.  
 indicaciones, 150, 162.  
 interacciones, 162, 163.  
 mantenimiento de la medicación, 158.  
 en el insomnio, 158.  
 en los trastornos de ansiedad, 158.  
 mecanismo de acción, 148.  
 pautas del tratamiento, 155, 157.  
 presentación, 158. química, 143.  
 reacciones adversas, 160.  
 toxicidad, 160.  
 tratamiento, 161.  
 trastornos del sueño, 154.  
 condiciones del tratamiento, 154.  
 vías de administración, 155.
- Antiarrítmicos, interacciones medicamentosas, 132.
- Anticolinérgicos, 94.  
 interacciones con otras drogas, 96.
- Anticonceptivos orales,  
 interacciones con benzodiazepinas, 163.
- Anticonvulsivantes, 237 (*véase siempre* Antiepilépticos),  
 interacciones con otras drogas, 96.
- Antidepresivos, 94, 101.  
 cíclicos,  
 efectos cardiotoxicos, 129.  
 interacciones medicamentosas, 132.  
 clasificación química, 102.  
 déficit  
 noradrenérgico, 108.  
 serotoninérgico, 109.  
 desipramina, 127. dosis, 125, 126.  
 edad recomendada, 125.  
 efectos secundarios, 110, 118.  
 actividad y función de los receptores, 110.  
 eficacia del placebo como, 102.  
 eficacia terapéutica, 101.  
 elección del fármaco, 124.  
 ensayos clínicos en niños, 102.  
 estructura química de los, 104.  
 falta de respuesta terapéutica, 127.  
 «fenómeno de primer paso», 105.  
 fluoxetina, 107.  
 fluvoxamina, 107.  
 hipótesis aminérgica, 109.



- imipramina, 102.
- indicaciones, 101, 110, 112, 117.
- anorexia nerviosa, 122.
- ansiedad a la separación, 115.
- bulimia, 122.
- depresión, 110.
- enuresis, 114.
- fobia escolar, 115.
- trastorno,
  - hipercinético, 117.
  - del sueño, 118.
  - obsesivo-compulsivo, 119.
  - de estrés postraumático, 123.
  - de tics, 122. inhibidor de la recaptación de serotonina,
    - 107.
- inhibidores,
  - de la monoamino oxidasa, 102, 109, 124.
  - de la monoamino oxidasa, lista de alimentos prohibidos y recomendaciones, 125.
  - de la recaptación de serotonina, 124.
- interacciones con otros medicamentos, 133.
- mantenimiento de la medicación, 128.
- mecanismo de acción, 108.
  - actividad y función de los receptores, 110.
  - cantidad de aminas en la sinapsis, 109.
  - hipótesis monoaminérgica, 108.
  - número de receptores, 109, 110.
  - receptores muscarínicos, 110.
  - receptores histamínicos H<sub>1</sub>, 110.
  - sensibilidad de los receptores, 109, 110.
- metabolismo, 105.
- metodología de la investigación, 102.
- paroxetina, 128.
- preparados y vías de administración, 125.
- presentación, 125.
- reacciones adversas, 129.
- sertralina, 128.
- toxicidad, 129.
- trastorno
  - de estrés postraumático, 123.
  - obsesivo-compulsivo, 119.
  - tríciclicos, 102, 103, 105, 157, 162.
  - afinidad por las proteínas plasmáticas, 106.
  - anorexia nerviosa, 122.
  - bulimia nerviosa, 122.
  - clasificación, 103.
  - contraindicaciones, 131.
  - dosis, 125, 127.
  - eficacia terapéutica, 113.
  - en los adultos, 129. enuresis, 118.
  - estructura química, 102.
  - hidroxiladores lentos, 106.
  - interacciones, 133.
    - con otras drogas, 96.
    - con benzodiazepinas, 163.
    - metabolismo de los, 106.
    - niveles plasmáticos, 127.
    - respuesta de los adolescentes, 113.
    - síntomas tóxicos, 106.
  - tics, 118.
  - toxicidad en el niño, 106.
  - trastornos
    - déticos, 118, 122.
    - de la conducción cardíaca, 127.
    - hipercinéticos, 117.
- Antidiarreicos, interacciones medicamento-  
sas, 132.
- Antiepilépticos, 237.
  - análisis de hematología y bioquímica durante tratamiento, 253.
  - clasificación, 238.
  - contraindicaciones, 257.
  - efectos adversos, 255.
    - sistema nervioso central, 255.
  - farmacocinética, 238.
  - farmacodinámica, 242.
  - indicaciones, 243.
    - agresividad explosiva, 248.
    - ansiedad, 248, 251.
    - crisis de pánico, 248, 251.
    - depresiones resistentes, 250.
    - enuresis, 248.
    - manía, 248-249.
    - para diversas formas de epilepsias, 244.
    - terrores nocturnos, 248, 251.
    - tics, 248.
  - trastorno
    - obsesivo-compulsivo, 248.

- de conducta, 248.
- bipolares, 248-249.
- interacciones, 257.
  - alcohol, 258.
  - anticonceptivos orales, 258.
  - carbamazepina, 257.
  - clonazepam, 257.
  - cortisol, 258.
  - dexametasona, 258.
  - digoxina, 258.
  - fármacos psicotropos, 258.
  - fenmitoína, 257.
  - fenobarbital, 257.
  - furosemida, 258.
  - gabapentin, 257.
  - grisefulvina, 258.
  - lamotrigina, 257.
  - primidona, 257.
  - prograbide, 257.
  - tiroxina, 258.
  - valproato, 257.
  - vigabatrin, 257.
- nivel
  - estable, 240.
  - plasmático óptimo, 240.
  - tóxico, 240.
- pautas del tratamiento, 253.
  - dosis, 253.
  - medidas previas, 253.
- toxicidad, 255.
- trastornos
  - mentales, 247.
  - psíquicos, 238, 243.
- valor del EEG, 245.
- vida media, 240.
- Antiespasmódicos, interacciones medicamentosas, 132.
- Antihipertensivos, interacciones con otras drogas, 96.
- Antihistamínicos, 142.
  - ansiedad anticipatoria, contraindicaciones, 162.
  - dosis, 157.
  - insomnio, 157
    - de conciliación, 155.
  - interacciones, 162, 163.
    - con otras drogas, 96.
    - medicamentosas, 132.
  - mecanismo de acción, 150.
  - reacciones adversas, 161.
  - vida media, 148.
- Antimaniacos, 2.
- Antimanías, Antimicrobianos, interacciones con benzodiazepinas, 163.
- Antiparkinsonianos, acatisia, 87.
- biperideno, 87.
- distonias agudas, 87.
- interacciones medicamentosas, 132.
- parkinsonismo, 87.
- suspensión progresiva, 87.
- Antipsicóticos, 2, 61-62.
- abstinencia al alcohol, 80.
- acción anticolinérgica, 94.
- clasificación, 62, 66.
  - butirofenonas, 65.
  - derivados indólicos, 65.
  - dibenzodiazepinas, 65.
  - difenilbutil piperidinas, 65.
  - fenotiazinas, 62, 64.
  - incisivos, 65.
  - polivalentes, 65.
  - química, 68.
  - sedantes, 65.
  - tioxantenos, 65.
- clozapina, 89.
- clorpromazina,
  - dosis, 85.
  - en adolescentes, 85.
  - en niños, 85.
  - presentación, 85.
- clozapina, 89.
- contraindicaciones, 95.
- de acción prolongada, 88.
- delirios
  - agudos, 79.
  - y psicosis orgánica, 79.
- depresión con rasgos psicóticos, 79.
- dosis, 68, 84-86.
  - clorpromazina, 84.
  - clozapina, 86.
  - en adolescentes, 84.
  - en niños, 84.
  - haloperidol, 84.
  - loxapina, 86.
  - molindona, 86.
  - óptima de fármaco, 86.

- pimozida, 86.
- tioridazina, 84.
- tiotixeno, 86.
- trifluoperazina, 84.
- edad recomendada, 68.
- efecto terapéutico en la esquizofrenia, 84.
- efectos secundarios, 62, 68-69 (*véase también* Reacciones adversas),
- elección del fármaco, 80, 81.
  - dosis de medicación, 84.
  - efectos secundarios, 82.
  - en el delirio agudo, 82.
- ideas del suicidio y, 82.
- episodios psicóticos agudos, 86.
- estados confusionales, 79.
- estructura química, 63, 64.
- estudios previos al inicio del tratamiento, 80.
  - descripción de los síntomas, 81.
  - EEG, 81.
  - exploración física, 80.
  - presencia de movimientos anormales, 81.
  - síntomas diana, 80.
- factores
  - de buen pronóstico, 96.
  - predictores de la respuesta a los, 95.
  - respuesta a la esquizofrenia, 88.
- farmacocinética, 65.
- haloperidol, 79.
- indicaciones, 62.
  - autismo infantil, 62, 71.
  - corea de Huntington, 62, 71.
  - delirios agudos, 62, 71.
  - depresión con rasgos psicóticos, 62, 71.
  - en el retraso mental, 74.
  - episodios de descontrol, 71.
  - esquizofrenia, 62, 71.
  - hipo, 71.
  - inconvenientes, 62.
  - manía aguda, 62, 71, 75.
  - movimientos anormales, 71.
  - náuseas, 71.
  - psicosis agudas, 71.
    - inducidas por estimulantes y alucinógenos, 62.
    - orgánicas, 62, 71.
  - retraso mental, 62, 71.
- síndrome de Gilles de la Tourette, 62, 71.
- trastorno psicoafectivo, 71.
- trastornos
  - de la conducta, 62, 71, 76.
  - generalizados del desarrollo, 71. de la personalidad, 62, 71. del movimiento, 62. del sueño, 62.
  - vómitos, 71.
- interacciones, 134
  - con otras drogas, 95.
  - medicamentosas, 132.
- intoxicación
  - etilica, 80.
  - por drogas anticolinérgicas, 80.
- mantenimiento de la medicación, 88.
- mecanismos de acción, 67, 69.
  - afinidad por receptores D2, 69.
  - clorpromazina, 69.
  - haloperidol, 69.
  - hipótesis dopaminérgica, 69.
  - perfenazina, 69.
  - potencia terapéutica, 69.
  - reacciones adversas, 70.
  - síntomas extrapiramidales, 69.
- pautas del tratamiento, 80.
- preparados y vías de administración, 84.
- presentación, 85.
  - clorpromazina, 85.
  - en adolescentes, 85.
  - en niños, 85.
  - haloperidol, 85.
  - tioridazina, 85.
  - trifluoperazina, 85.
- psicosis inducidas por estimulantes y alucinógenos, 79.
- psicosis orgánica, 79.
- química, 62.
  - butirofenonas, 65.
  - derivados indólicos, 65.
  - dibenzodiazepinas, 65.
  - difenilbutil piperidinas, 65.
  - fenotiazinas, 62, 64.
  - tioxantenos, 65.
- reacciones adversas, 86, 89, 95.
  - acatisia, 90.
  - discinesia tardía, 92.
  - distonías agudas, 89.
  - otras, 93.

- parkinsonismo, 90.
- síndrome neuroléptico maligno, 91.
- respuesta individual, 84.
- suspensión de la medicación,
  - efectos secundarios, 88.
- tioridazina,
  - dosis, 85.
  - en adolescentes, 85.
  - en niños, 85.
  - presentación, 85.
- toxicidad, 89.
- trastornos
  - de tics, 77.
  - delirantes, 79.
  - esquizoafectivos, 79.
  - etiología de los, 83.
  - psicóticos agudos, 83.
- Aprendizaje escolar y reacciones adversas, de desinhibición, 160.
- episodios agudos de psicosis, 160.
- problemas en el medio familiar, 160.
- reacciones maníacas, 160.
- susceptibilidad individual, 160.
- trastornos de personalidad, 160.
- Arritmias, 130.
  - supraventriculares, 129.
- Asesoramiento a los padres en el trastorno de estrés postraumático, 123.
- Aspirina, 107.
- Ataques de pánico, 151, 157.
  - clonazepam, 152.
  - en la ansiedad a la separación, 116.
- Ataxia, 106.
  - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
- Ausencias,
  - complejas, 244.
  - simples, 244.
- Autismo, 62.
  - acción farmacológica de los antipsicóticos, 74.
  - criterios diagnósticos, 73.
  - diagnóstico diferencia, 73.
  - indicaciones antipsicóticos, 73.
    - infantil,
      - indicaciones antipsicóticos, 84.
  - objetivos del tratamiento, 73.
  - relaciones,
    - con el retraso mental, 73.
    - con la esquizofrenia, 73.
  - sintomatología, 73.
  - tasas de prevalencia, 73.
- tratamiento,
  - butirofenonas, 74.
  - en la adolescencia, 74.
  - fenotiazinas, 73.
  - haloperidol, 74.
  - trifluoperazina, 74.
- Autoagresiones en auristas, 171.
- Azapironas, 143.
- acción terapéutica, 143.
- Barbitúricos, 162, 306.
  - acción terapéutica, 153.
  - interacciones, 134.
    - con otras drogas, 96.
    - medicamentosas, 132.
- Benzedrina, 190.
- Benzodiazepina(s), 87, 237, 241, 299.
  - abstinencia, 159.
    - al alcohol, 80.
  - abusos de la medicación, 159.
  - acción
    - corta, 144, 145.
    - intermedia, 145.
    - larga, 145.
    - sobre la electrofisiología del sueño, 154.
    - ultracorta, 145.
    - terapéutica, 143.
  - ansiedad de rebote entre dosis, 145.
  - bases del tratamiento, 142.
  - biodisponibilidad, 146.
  - características, 141-142.
    - farmacodinámicas, 145.
  - clasificación, 143. contraindicaciones, 161. dependencia, 142, 158-159.
  - dosis de medicación en niños, 146.
  - efecto de rebote, 159.
  - efectos secundarios, 157.
  - eficacia clínica, 143.
  - en los comportamientos agresivos, 153.
  - en los trastornos del sueño, 155.
  - enfermedades hepáticas, 146.
  - estructura química, 143-144.
  - farmacocinética, 145-146.
  - indicaciones,
    - epilepsia, 150.
    - insomnio, 150.

- sonambulismo, 150.
- terrores nocturnos, 150.
- trastornos
  - de ansiedad, 150.
  - de conducta, 150.
  - del sueño, 150.
  - índice terapéutico, 142.
  - insomnio de rebote, 145.
  - interacciones, 134, 162-163.
    - con otras drogas, 96.
    - medicamentosas, 132.
  - mecanismo de acción, 148, 149.
    - fenómenos de tolerancia cruzada, 149.
  - metabolismo hepático en los niños, 146.
  - niveles plasmáticos, 144, 157.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - química, 143.
  - reacciones adversas, 160.
  - receptores, 149.
  - recomendaciones al paciente, 155.
  - riesgo de consumo abusivo, 142.
  - síntomas
    - de abstinencia, 158.
      - diana, 155.
    - sobredosis, 142.
    - suspensión, 159.
    - tolerancia, 152.
    - toxicidad, 160-161.
      - síntomas, 161.
  - trastorno obsesivo-compulsivo, 154.
  - trastornos de la ansiedad, 158.
  - vías metabólicas, 147.
  - vida media, 143.
    - de distribución, 145.
    - de eliminación, 144-145.
    - volumen de distribución, 146.
- Betabloqueantes,
  - acción terapéutica, 143.
  - adrenérgicos, 109.
  - ansiedad, 143.
  - clasificación, 271.
  - contraindicaciones, 276.
  - dosis, 275-276.
  - farmacocinética, 272-274.
  - indicaciones, 275.
    - acatisia por neurolépticos, 275.
    - agresividad, 275.
    - ansiedad situacional, 275.
    - jaqueca, 275.
    - manifestaciones somáticas de ansiedad, 276.
  - temblor por litio, 275.
  - trastornos por ansiedad, 275.
    - por estrés postraumático, 275.
  - interacciones, 278.
    - cimetidina, 278.
    - clorpromazina, 278.
    - fenitoína, 278.
    - fenobarbital, 278.
    - imipramina, 278.
  - reacciones adversas, 277.
    - cardiorrespiratorias, 277.
    - digestivas, 277.
    - hipoglucemia, 277.
    - sistema nervioso central, 278.
  - retirada, 276.
    - Biperideno, dosis, 87.
    - en la acatisia, 91.
    - Bloqueantes betaadrenérgicos, en la acatisia, 91.
    - interacciones medicamentosas, 132.
  - Bloqueos de rama, 129-130.
  - Bradicinesia, 72.
  - Brofaromina, 102-103, 114.
    - mecanismo de acción, 114.
    - reacciones adversas, 114.
  - Bromocriptina,
    - dosis, 92.
  - Brotizolam, 301.
  - Bulimia nerviosa, 110, 112.
    - antidepresivos tricíclicos, 122.
    - fluoxetina, 122.
    - inhibidores de la monoamino oxidasa, 122.
  - Buprenorfina, 289.
  - Bupropion, 103, 112, 117.
    - bulimia nerviosa, 122.
    - dosis recomendadas, 117-118.
    - en adolescentes, 125.
    - en niños, 125.
    - presentación, 125.
  - Buspirona, 141-142, 157, 159.
    - acción de la, 149.
    - ansiedad, excesiva, 153. generalizada, 153.
    - biodisponibilidad, 148.

- características farmacológicas, 149.
- contraindicaciones, 161.
- dosis, 157-158.
- edad mínima recomendada, 158.
- en el tratamiento de la ansiedad generalizada, 148.
- estructura química, 143.
- fobia social, 153.
- interacciones, 162-163.
- metabolismo, 147.
- niveles plasmáticos, 148.
- presentación, 158.
- terapia de conducta, 153.
- vida media de eliminación, 148.
- Butirofenonas, 74.
  - droperidol, 65.
  - haloperidol, 65.
  - pipamperona, 65.
  - trifluoperidol, 65.
- Butorfanol, 289.
- Cafeína, 193.
- Carbamazepina, 76, 79, 237, 240.
  - alteraciones,
    - psíquicas, 256.
    - sanguíneas, 256.
  - ansiedad, 248.
  - ataxia, 255.
  - crisis de pánico, 248.
  - diplopia, 255.
  - disartria, 255.
  - efectos según concentraciones plasmáticas, 243.
  - enuresis, 252.
  - farmacodinámica, 242.
  - haloperidol, 258.
  - indicaciones para diversas formas de epilepsias, 244.
  - inhibidores de la monoamino oxidasa, 258.
  - interacciones, 132, 257.
  - intoxicación, 256.
  - litio, 250.
  - manía, 248, 249.
  - terrores nocturnos, 251.
- trastornos bipolares, 248-249.
- Carbonato de litio (*véase siempre* Litio).
- Cardiopatías, contraindicaciones de los anti-depresivos, 132.
- Cataplexia, 119.
- Cefaleas, tratamiento con buspirona, 161.
- Centrofenoxina, 192,310.
- Cerebritis del lupus, 83.
- Ciclazozina, 295.
- Ciclopirlononas, 143.
- Cimetidina, interacciones con benzodiazepinas, 163.
- Clasificación química antidepresivos
  - heterocíclicos, 102. tricíclicos, 102-103.
  - antipsicóticos, 66. butirofenomas, 65.
  - derivados indólicos, 65.
  - dibenzodiazepinas, 65.
  - difenilbutil piperidinas, 65.
  - fenotiazinas, 64.
  - incisivos, 65.
  - polivalentes, 65.
  - sedantes, 65.
  - tioxantenos, 65.
  - inhibidores de la monoamino oxidasa, 102-103.
- química de los antipsicóticos, 68.
  - clorpromazina, 68.
  - clorprotixeno, 68.
  - clozapina, 68.
  - flufenazina, 68.
  - haloperidol, 68.
  - loxapina, 68.
  - mesoridazina, 68.
  - molindona, 68.
  - perfenazina, 68.
  - pimozida, 68.
  - tioridazina, 68.
  - tiotixeno, 68.
  - trifluoperazina, 68.
- Clobazam, vida media, 143.
- Clometiazol, 301,304.
  - acción terapéutica, 143.
- Clomipramina, 103, 106, 112, 115, 117.
  - dosis recomendada, 117.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - en el TOC, 119-121.
  - reacciones adversas, 131.
- Clonazepam,
  - alteraciones del comportamiento, 256.

- ansiedad, 248, 251.
  - a la separación, 152.
  - síntomas secundarios, 152.
  - excesiva, 152.
- astenia, 256.
- ataques de pánico, 152.
- broncorrea, 256.
- comienzo de la acción, 145.
- comparación con clomipramina en TOC, 252.
- crisis de pánico, 248, 251.
- dosis, 76, 145.
- efecto escape del, 255.
- en la acatisia, 91.
- enuresis, 248.
- estudios en niños y adolescentes, 156.
- farmacodinámica, 242.
- hipersalivación, 256.
- indicaciones para diversas formas de epilepsias, 2, 44.
- interacciones, 257.
- intoxicación, 256.
- manía, 248-249.
- niveles plasmáticos, 76.
- potencia y duración de la acción, 160.
- prevención trastornos bipolares, 248.
- somnolencia, 256.
- terrores nocturnos, 248.
- tics, 248, 253.
- trastorno
  - bipolares, 249.
  - obsesivo compulsivo, 154, 248, 252.
- vida media, 143.
  - de distribución, 145.
  - de eliminación, 145.
- Clonidina, 263.
  - asociación a metilfenidato, 267.
  - contraindicaciones, 269.
    - antecedentes depresivos, 269.
  - dosis, 78, 268-269.
  - efectos secundarios, 78.
  - impulsividad, 267.
  - interacciones medicamentosas, 132.
  - reacciones adversas,
    - irritabilidad, 270.
    - sedación, 270.
  - retirada brusca de, 269.
- Clorazepato, 301
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
  - vida media,
    - de distribución, 145.
    - de eliminación, 145.
- Clordiazepóxido, 141,301.
  - ansiedad como síntoma, 153.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - estudios en niños y adolescentes, 156.
  - fobia escolar, 151.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
  - trastorno de conducta, 153.
- vida media, 143.
  - de distribución, 145.
  - de eliminación, 145.
- Clorgilina, 118.
  - trastorno hipericinético, 118.
- Clorpromazina, 65, 67, 69, 70, 74, 86.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 85.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 85.
  - en niños, 85.
  - indicaciones, 84.
  - presentación, 85.
  - reacciones adversas, 94-95.
  - sedación, 70.
- Clorprotixeno, 65.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68.
  - edad recomendada, 68.
- Clozapina, 65, 69.
  - agranulocitosis, 89, 95.
  - antipsicóticos, 89.
  - clasificación química, 68.
  - discinesia tardía, 89.
  - dosis, 68, 86, 89.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 86.
  - en la esquizofrenia, 82.
  - en niños, 86.
  - esquizofrenias resistentes, 88.
  - reacciones adversas, 89, 94.
    - convulsiones, 89.

- síndrome neuroléptico maligno, 91.
- Cocaína, 83.
- Codeína, 289.
- Coma,
  - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
- Comportamientos agresivos, benzodiazepinas, 153.
- Compulsiones, 119.
  - tipos, 120.
- Concentración máxima, antidepresivos, 107.
- Conducta, trastornos de, 62.
- Confusión, 106, 130.
  - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
    - en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
- Consentimiento, del niño, 47.
  - paterno, 47, 49.
- Contraceptivos orales, interacciones medicamentosas, 132.
- Contraindicaciones,
  - agonistas alfaadrenérgicos, 269.
  - antidepresivos, 132.
    - tricíclicos, 131.
  - antihistamínicos, glaucoma de ángulo estrecho, 162.
  - antipsicóticos, 95.
  - benzodiazepinas, 161.
    - disfunciones hepáticas, 161.
    - embarazo, 161.
  - glaucoma de ángulo estrecho, 161.
  - ingesta de alcohol, 161.
  - bupiriona,
    - antecedentes de desinhibición, 161.
    - función hepática y renal, 161.
    - hipersensibilidad, 161.
    - inhibidores de la monoamino oxidasa, 161.
  - clonidina, 269.
  - de antiepilépticos, 257.
  - de betabloqueantes, 276.
  - de los inhibidores de la monoamino oxidasa, 133.
- litio,
  - embarazo, 183.
  - insuficiencia cardiovascular, 183.
  - insuficiencia renal, 183.
  - miastenia gravis, 183.
  - trastorno hipercinético, 184.
- Convulsiones, 159.
- Corea de Huntington, 62.
- Cozapina,
  - taquicardia, 93.
- Crisis
  - de pánico, 251.
  - hiperadrenérgicas,
    - reacciones adversas, 131.
- tonicococlónicas, 244.
- Cumplimiento de las prescripciones, 16, 56.
  - factores de riesgo, 57.
  - formas de incumplimiento, 57.
- Dantrolone, dosis, 92.
- Deabol, 192.
- Decanoato, de flufenazina, 67.
- Delirio(s), 106, 159.
  - anticolinérgico, 84.
  - en fase aguda, 62.
  - sintomatología, 79.
  - y psicosis orgánicas,
    - tratamiento con antipsicóticos, 798.
- Deprenil, trastornos de tics, 122.
- Depresión(es), 110, 161.
  - atípica, 114.
  - con rasgos psicóticos, 62, 79.
    - tratamiento con antipsicóticos, 79.
  - dosis de antidepresivos, 127.
    - modo de administración, 127.
  - fluoxetina, 127.
  - mantenimiento de la medicación, 128.
  - mayor, 114.
  - morbilidad, 113.
  - mortalidad, 113.
  - paroxetina, 128.
  - recaídas, 129.
  - resistentes, 170, 171, 175.
  - sertralina, 128.
  - tasas de prevalencia, 113.
- Depresión, 110.
  - antidepresivos, eficacia en niños y adultos, 111.
    - falta de respuesta, 111.
  - atípica, 112.
  - sintomatología
    - en el niño y en el adolescente, 111.



- en la edad escolar, 111. en la etapa preescolar, 111.
- ideas de suicidio, 111.
- tasas de prevalencia, 111.
- Derechos del niño y tratamiento con psicofármacos, 47.
- Derivados indólicos, molindona, 65.
- oxipertina, 65.
- Desarrollo, trastornos específicos del, 210.
- y litio, 170.
- Descontrol de impulsos, 171, 174.
- Desinhibición en el tratamiento con buspirona, 161.
- Desipramina, 103, 105, 112, 115.
- bulimia nerviosa, 122.
- dosis, 130.
- niveles plasmáticos, trastornos de des, 122.
- Desomorfina, 289.
- Desorientación, 106.
- Dexametasona, respuesta terapéutica, 112.
- test de supresión, 112.
- Dextromoramida, 294.
- Dextropropoxifeno, 294.
- Diabetes, contraindicaciones de los antidepresivos, 132.
- Diarrea, 159.
- Diazepam, 141, 155, 157, 301.
- comienzo de la acción, 145.
- dosis, 145, 153, 158.
- edad mínima recomendada, 158.
- en los trastornos del sueño, 155.
- estados de agitación y delirio, 146.
- estudios en niños y adolescentes, 156.
- potencia y duración de la acción, 160.
- presentación, 158.
- trastorno de conducta de los niños, 153.
- trastorno de estrés postraumático, 153.
- vida media, 143.
- de distribución, 145.
- de eliminación, 145.
- Dibenzodiazepinas, clozapina, 65.
- loxapina, 65.
- Dicocid, 289.
- Difenhidramina, 157.
- dosis, 158.
- edad mínima recomendada, 158.
- en los niños, 148.
- insomnio de conciliación, 155.
- presentación, 158.
- vida media, 148.
- Difenilbutil piperidinas, pimozida, 65.
- Difenilhidantoína, 239.
- farmacodinámica, 242.
- indicaciones para diversas formas de epilepsias, 244.
- interacciones, 257.
- Difenoxilato, 293.
- Digoxina, 107.
- Dihidrocodeína, 289.
- Dilaudid, 289.
- Dionina, 289.
- Diprenorfina, 289.
- Discinesia tardía, características clínicas, 92.
- diagnóstico diferencia, 93-94.
- enfermedades neurológicas, 94.
- fármacos, 94.
- diagnóstico precoz, 93.
- etiología, 92-93.
- medicación anticolinérgica, 93.
- prevalencia en niños, 92.
- prevención, 93.
- tratamiento, 93.
- Discrasias sanguíneas en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
- Distonias, 89.
- de torsión, 94.
- idiopáticas, 94.
- orales espontáneas, 94.
- tratamiento con antiparkinsonianos, 87.
- Diuréticos, interacciones medicamentosas, 132.
- Docilidad terapéutica, 16.
- Dolantina, 292.
- Dolores, 159.
- abdominales, 159.
- Dopamina, 109.
- Dosipramina, 117.
- dosis, 117.
- Dosis, antipsicóticos, 68.
- óptima, psicofármacos, 49.

- Doxepina, 103, 110.  
 Droperidol, 65.
- Edad recomendada antipsicóticos, 68.  
 EEG, valor del, 245.  
 Efecto(s)  
   anticolinérgicos, 130.  
   cardiotóxicos, 130.  
   colateral, 23.  
   secundario, 24.  
   antipsicóticos, 62, 68-69.  
 Eficacia de los antipsicóticos, 67.  
 Enantato, de ferfenazina, 67.  
 de flufenazina, 67.  
 Encefalitis, 94.  
 viral, 83.  
 Encefalopatía, del SIDA, 83.  
 hipóxica, 83.  
 Encopresis, 171.  
 Enfermedades, de  
 Alzheimer, 83.  
 de Huntington, 83, 94.  
 de Pick, 83.  
 de Wilson, 83, 94.  
 tiroideas,  
 contraindicaciones de los antidepresivos,  
 132.  
 Enlentecimiento de la conducción cardiaca,  
 130.  
 Ensayos clínicos, antidepresivos,  
 102.  
 con ansiolíticos, 157.  
 en niños y adolescentes, 47.  
 Enuresis,  
   antidepresivos tricíclicos, 115.  
   clomipramina,  
   eficacia terapéutica, 115.  
   niveles plasmáticos, 115.  
   desipramina,  
     eficacia terapéutica, 115.  
   dosis de antidepresivos, 127.  
   modo de administración, 127.  
   elección de un fármaco, 115.  
   etiología, 114. imipramina, 115.  
   dosis, 115. ECG, 115.  
   eficacia terapéutica, 115.  
   mantenimiento del tratamiento, 115.  
   niveles plasmáticos, 115.  
   síntomas secundarios, 115.  
 Enuresis, 110, 112, 252.  
 Epilepsia, 205, 243.  
   contraindicaciones de los antidepresivos,  
   132.  
   indicaciones para diversas formas de, 244.  
   parcial, 244.  
   automatismo psicomotores, 244.  
   con sintomatología elemental, 244.  
   con sintomatología compleja, 244.  
   secundariamente generalizadas, 244  
   parcial compleja, 83.  
   sintomatología hipercinética, 205.  
   trastornos psíquicos, causas, 245.  
   PB, 245.  
   tratamientos asociados de anticomiciales  
   y estimulantes, 207.  
   uso de estimulantes, 206.  
 Episodio maniaco, *véase* Manía.  
 Episodio(s) psicóticos agudos, 86.  
 benzodiazepinas, 87.  
 clorpromazina, 86.  
 dosis de fármacos, 86, 87.  
 haloperidol, 86, 87.  
 lorazepam, 87.  
 Eritemas maculopapulares, 95.  
 Escala  
 de manía en niños y adolescentes, 173.  
 somática AMDP-5, 315.  
 UKU de reacciones adversas, 314.  
 Esquizofrenia, acatisia, 72.  
 agitación, 72.  
   anomalías estructurales del cerebro, 72.  
   antipsicóticos, indicaciones de, 62.  
   bradicinesia, 72. contraindicaciones de  
   los antidepresivos,  
   132.  
   déficit dopaminérgico, 72.  
   definición, 71.  
   efectos secundarios, 72.  
   indicaciones antipsicóticos, 71.  
   inexpresividad facial, 72.  
   mantenimiento de la medicación, 88.  
   parkinsonismo, 72.

- ratio varones/hembras, 72.
- respuesta al tratamiento, 72.
- risperidona, 73.
  - efectos secundarios, 73.
  - receptores dopaminérgicos y, 73.
  - receptores serotoninérgicos y, 73.
- síntomas
  - negativos, 72.
  - positivos, 72.
- sintomatología de la, 72.
- suspensión de la medicación, efectos secundarios, 88.
- tasas de prevalencia, 72.
- Estado de ánimo, trastorno del, 79.
- tratamiento antipsicóticos,
  - antidepresivos, 79.
  - carbamazepina, 79.
  - litio, 79.
- Estados confusionales, sintomatología, 79.
- Estimulantes, 189.
  - abuso, 221.
  - alteraciones del EEG, 206.
  - cambios de función cardíaca, 223.
  - características farmacocinéticas, 194.
  - clasificación, 191.
  - comportamiento de los, 203.
  - dependencia, 221.
  - dosis, 214.
    - horarios, 214.
  - efecto(s)
    - rebote, 220.
    - sobre la actividad motora, 202.
    - sobre las funciones cognitivas, 202.
  - estructura química, 191.
  - farmacocinética, 194.
  - farmacodinamia, 195.
    - diferencias, 196.
  - hipercinesia, 204.
  - indicaciones de, 197.
    - narcolepsia, 198.
    - trastornos hiperkinéticos, 198.
  - interacciones,
    - antihistamínicos, 224.
    - con otras drogas, 223.
    - inhibidores de las monoamino oxidasa, 224.
    - medicamentosas, 132.
    - simpaticomiméticos, 224.
    - teofilina, 224.
  - pautas de tratamiento, 212.
    - edad, 212.
    - medidas previas, 213.
    - tanteo de dosis, 213.
  - reacción de alerta, 196.
  - reacciones adversas, 216.
    - alteración del humor, 220.
    - cefaleas, 219.
    - crecimiento, 218.
    - dependientes del sexo, 217.
    - disminución del apetito, 220.
    - episodios psicóticos, 221.
    - estudios, 216.
    - insomnio de conciliación, 219.
    - maduración sexual, 219.
    - mareos, 219.
    - molestias digestivas, 222.
    - peso, 218.
    - síndrome de Gilles de la Tourette, 221.
    - des, 221.
  - reacciones de hipersensibilidad, 223.
  - rendimiento pedagógico, 210.
  - secuelas de lesiones cerebrales traumáticas, 211.
  - síndrome de Klein-Levin, 208.
  - trastornos autistas, 209.
  - trastornos de conducta, 204.
    - estudios comparativos, 205.
  - tratamiento de,
    - descanso medicamentoso, 215.
    - duración, 215.
    - mantenimiento, 215.
  - prueba de retirada, 215.
- Estreñimiento en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
- Estrés
  - trastornos de, 112.
- Estrés postraumático, trastorno, 110, 122 (*véase siempre* Trastorno de estrés postraumático).
- estrógenos, Estrógenos, interacciones con otras drogas, 96.
- Estructura química, antidepresivos, 104-105.
- antipsicóticos, 63-64.
- Ética,
  - y psicofármacos, 47.
  - abuso y coacción, 47.

- ausencia de investigación, 47.
- consentimiento, del niño, 47.
- paterno, 47.
- ensayos clínicos con niños y adolescentes, 47.
- información al paciente, 47.
- riesgo mínimo, 47.
- Etoheptazina, 292.
- Etorfina, 289.
- Etosuximida, 240.
- Euforia en el tratamiento con bupiriona, 161.
- Evaluación, clínica de
  - base, 53.
  - diagnóstico y síntomas principales, 54.
  - exploración y pruebas complementarias, 54-55.
  - nivel de adaptación general, 54.
  - presencia/ausencia previa de efectos adversos, 54.
- rendimiento cognitivo, 54.
- Excitabilidad, tratamiento con bupiriona, 161.
  
- Factores de buen pronóstico, antipsicóticos, 96.
- Factores predictores de respuesta a los antipsicóticos, 95.
- Fahr, síndromes de, 94.
- Farmacocinética,
  - alfaadrenérgicos, 264.
  - anfetaminas, 194.
  - antidepresivos, 105.
  - antiepilépticos, 238.
  - antipsicóticos, 65-66.
    - acción prolongada, 67.
    - afinidad por las proteínas, 66.
    - decanoato, 67.
    - desplazamiento, 66.
    - efecto antipsicótico, 67.
    - eficacia, 67.
    - enantato de perfenazina, 67.
    - fenómenos de competencia, 66.
    - flufenazina, 67.
    - metabolitos activos, 67.
    - niveles plasmáticos, 67.
    - palmiato de pipotiazina, 67.
    - potencia, 67.
  - undecilinato de pipotiazina, 67.
  - vida media de eliminación, 66.
- benzodiazepinas, 145.
- betabloqueantes, 272.
  - de litio, 168.
  - estimulantes, 194. fetal, 3.
- metilfenidato, 194.
- pemolina, 194.
- Farmacodinamia,
  - alfaadrenérgicos, 264.
  - anfetaminas, 195.
  - betabloqueantes, 274.
  - de antiepilépticos, 242.
  - de litio, 169.
  - estimulantes, 195.
  - metilfenidato, 195.
  - pemolina, 195.
- Farmacología del desarrollo, 2.
- Fármacos antiparkinsonianos, tratamiento profiláctico con, 87.
- Farmacovigilancia, 26.
- Fatiga, 159
  - en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
- Fenazozina, 295.
- Fenciclidina, 83.
  - intoxicación por, 84.
- Fenelzina, 102-103.
  - anorexia nerviosa, 122.
  - bulimia nerviosa, 122.
  - dosis recomendadas, 128.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - en la depresión, 114.
  - mecanismo de acción, 108.
  - somnolencia, 131.
- Fenfluramina, 192, 224.
  - efectos anorexígenos, 225.
  - indicaciones de,
    - niños deficientes, 226.
    - obesidad, 225.
    - síndrome de Prader Willi, 225.
    - trastorno autista, 226.
    - vida media, 225.
- Feniletilamina, derivados de la, 191.
- Fenitoína, 94, 237, 239.
  - interacciones con benzodiazepinas, 163.
- Fenobarbital, 237, 239.

- farmacodinámica, 242.
- indicaciones para diversas formas de epilepsias, 244.
- interacciones, 257.
- Fenotiazinas, 77, 107, 162.
  - acción depresora sobre los centros cardiovascular y respiratorio del bulbo, 71.
  - clasificación, 62.
  - clorpromazina, 65.
  - flufenazina, 65.
  - hipotermia, 70.
  - interacciones medicamentosas, 133.
  - química, 62.
  - secreción neurohormonas hipotalámicas, 70.
  - tioridazina, 65.
  - tratamiento, en autismo, 73.
- Fentanyl, 292.
- Fentathienil, 293.
- Fibrilación, 129.
- Fluvoxamina, 107.
- Flufenazina, 65.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68.
  - edad recomendada, 68.
  - indicaciones, 84.
- Fluoxetina, 103, 107, 112-113.
  - acción antidepresiva, 127.
  - anorexia nerviosa, 122.
  - bulimia, 122.
  - bulimia nerviosa, 122.
  - dosis recomendadas, 114, 127.
    - en adolescentes, 125. en niños, 125.
    - máxima, 128. presentación, 125.
  - en ansiedad a la separación, 116.
  - en ansiedad excesiva, 116.
  - en el TOC, 119.
  - en fobia social, 116.
  - en la bulimia, 128.
  - en síndrome de Gilles de la Tourette, 121.
  - En TOC, 121.
  - interacciones medicamentosas, 132.
  - niveles plasmáticos, 107.
  - reacciones adversas, 127.
  - síntomas secundarios, 121.
  - sobredosis, 131.
  - trastornos de tics, 122.
  - vida media de eliminación, 107.
- Flurazepam, 157, 301.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
  - vida media, 143.
  - de distribución, 145.
  - de eliminación, 145.
  - Fluvoxamina, 103, 112, 113.
  - dosis recomendadas, en adolescentes, 125. en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - en el TOC, 119, 121.
- Fobia,
  - escolar, 110, 112, 115, 151 (*véase también* Ansiedad a la separación), alprazolam, 116, 151.
  - benzodiazepinas, 151.
  - clordiazepóxido, dosis, 151.
  - definición, 151.
  - diagnóstico, 151.
  - dosis de antidepresivos, 127.
    - modo de administración, 127.
  - imipramina, 116, 151.
  - indicación de benzodiazepinas, 151.
  - indicaciones antidepresivas, 115.
  - tratamiento farmacológico, 116.
  - relaciones con la ansiedad a la separación, 116.
  - simple(s), 150-151.
  - buspirona, 153.
  - indicación de benzodiazepinas, 151.
  - social, 116, 142, 150, 151.
  - buspirona, 153.
    - indicación de benzodiazepinas, 151.
- Fobias, edad de comienzo, 142.
- Folcodina, 289.
- Fuanfacina,
  - Gabapentin, 237, 242.
    - farmacodinámica, 242.
    - indicaciones para diversas formas de epilepsia, 244.
  - Gammaviniilgaba, 237, 241.
    - farmacodinámica, 242.
    - indicaciones para diversas formas de

- epilepsias, 244.
- Gilles de la Tourette, síndrome de, 84, 112.
- indicación de fluoxetina, 121.
- mantenimiento de la medicación, 88.
- Glucocorticoides, 83.
- Guanabenz, 264.
- Guanfacina,
  - dosis, 268.
  - en niños hiperkinéticos, 267.
  - impulsividad, 267.
- Guantacina, 264.
- Halazepam, potencia y duración de la acción, 160.
- Haloperidol, 65, 67, 69, 74, 77, 86, 87, 160.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 78, 80, 85.
  - edad recomendada, 68.
  - efectos secundarios, 78.
  - en adolescentes, 85.
  - en niños, 85.
- niveles plasmáticos, 67, 78.
- presentación, 85.
- Hemineurina, 304.
- Hemorragia cerebral, 83.
- Heroína, 289.
- Hidrato de doral, 141, 306.
- Hidroxiladores lentos, 106.
- Hidroxizina, 148.
- Hiperactividad, 128.
- Hipercinesia, 204 (*véase también* Trastornos hiperkinéticos).
- Hiperprolactinemia, reacciones adversas, 94.
- Hipersensibilidad, 24, 27.
- Hipertensión, 159.
- Hipnoanalgésicos, 283.
- Hipnóticos sedantes, 297.
  - interacciones con otras drogas, 96.
- Hipocampo, acción de las benzodiazepinas, 149.
- Hipoglucemiantes orales, interacciones medicamentosas, 133.
- Hipotensión en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
- Hipótesis aminérgica, crítica a la, 109.
- en la depresión, 109.
- monoaminérgica,
  - antidepresivos, 108.
- Huntington, enfermedad de, 83.
- Idiosincrasia, 23.
- IMAO, suspensión de, 83.
- Imidazopiridinas, 143.
- Imipramina, 102-103, 105, 110, 115-116.
- anorexia nerviosa, 122.
- bulimia nerviosa, 122.
- depresión inhibida, 114.
- dosis recomendada, 130.
  - en adolescentes, 113, 125.
  - en niños, 113, 125.
  - presentación, 125.
- eficacia terapéutica, 113.
  - en los niños y adolescentes, 113.
- en fobia escolar, 116.
  - dosis, 116.
- fobia escolar, 151.
- narcolepsia, 118.
- niveles plasmáticos, 112, 113.
- sonambulismo, 118.
- terrores nocturnos, 118.
- trastorno
  - hiperkinético, 117.
  - de tics, 122.
- Impresión clínica global, 313.
- Indicaciones,
  - ansiolíticos, 150, 162.
  - antidepresivos, 110, 112.
    - amitriptilina, 112.
    - bulimia, 110.
    - bupropion, 112.
    - clomipramina, 112.
    - desipramina, 112.
    - enuresis, 110.
    - favloxamina, 112.
    - fluoxetina, 112.
    - hiperkinético, 110.
    - IMAO, 112.
    - imipramina, 112.
    - mortriptilina, 112.
    - nortriptilina, 112.
    - paroxetina, 112.
    - sertralina, 112.
    - sonambulismo, 110.
    - terrores nocturnos, 110.
  - trastorno

- depresivo, 110.
- hipercinético, 110.
- del sueño, 110.
- obsesivo compulsivo, 110.
- de estrés postraumático, 110.
- de tics, 110, 122.
- antipsicóticos, autismo, 73.
- manía, 75.
- retraso mental, 74.
- trastornos de la conducta, 76.
- benzodiazepinas, 150.
- betabloqueantes, 275.
- de amfetaminas, 197.
- de antiepilépticos, 243.
- de antipsicóticos, 71.
- de betabloqueantes, 275, 276.
- de estimulantes, 197.
- de litio, 170.
- de metilfenidato, 197.
- de pemolina, 197.
- fenfluramina, 225-226.
- litio,
- agresividad, 174.
- depresiones resistentes, 175.
- descontrol de impulsos, 174.
- Inexpresividad facial, 72.
- Información al paciente, 47.
- Inhibidores
  - de la monoamino oxidasa, 102, 103, 107, 114, 162.
  - anorexia nerviosa, 114.
  - antidepresivos, 124.
  - brofaromina, 114.
  - bulimia nerviosa, 122, 124.
  - cambio a otro antidepresivo, 128.
  - clasificación, 103.
  - contraindicaciones, 133.
  - crisis
  - hiperadrenérgicas, 108.
  - hipertensivas graves, 133.
  - déficit de atención con hiperactividad, 124.
  - depresión atípica, 114, 124.
  - dosis recomendadas, 128.
  - en los adultos, 128.
  - efecto hipertensor de la tiramina, 134.
  - de la dopamina, 134.
  - efectos secundarios, 128.
  - en TOC, 121.
  - hiperactividad, 128.
  - inconvenientes en los niños, 128.
  - insomnio, 131.
  - interacciones
    - medicamentosas, 128.
    - con buspirona, 163.
    - con benzodiazepinas, 163.
    - lista de alimentos prohibidos y recomendaciones, 1, 25.
    - mecanismo de acción, 107.
    - fenelzina, 108.
    - isocarboxácida, 108.
    - metabolismo de los IMAO, 108.
    - moclobemida, 114.
    - niveles plasmáticos, 108.
    - reacciones adversas, 131.
    - recomendaciones al paciente, 124.
    - régimen dietético, 108, 124.
    - síndrome
      - neuroléptico maligno, 134.
      - serotonérgico, 134.
    - suspensión de la medicación, 132.
    - tics, 128.
    - tipos de Mao, 108.
    - tranilcipromina, 114.
    - trastornos
      - de la conducta, 128.
      - de la personalidad límite, 124.
      - hipercinéticos, 117.
  - de la recaptación de dopamina, 103.
  - de la recaptación de serotonina, 107.
  - absorción, 108.
  - anorexia nerviosa, 122.
  - antidepresivos, 124.
  - bulimia nerviosa, 122, 124.
  - fenómenos de competencia con otros fármacos, 107.
  - interacciones medicamentosas, 107.
  - trastorno obsesivo-compulsivo, 124.
  - unión a las proteínas plasmáticas, 107.
  - de las monoamino oxidasa, 112.
  - de los receptores de serotonina 5-HT, 103.
  - selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 103.
  - anorexia nerviosa, 114.
  - depresión mayor, 114.
  - fluoxetina, 113, 114.

- fluvoxamina, 113.
  - paroxetina, 113.
  - reacciones adversas, 131.
  - sertralina, 113.
  - Inquietud motriz, 130.
  - Insomnio, 159.
    - de conciliación, 154.
      - antihistamínicos, dosis, 155.
      - antihistamínicos, efectos secundarios, 155.
    - inhibidores de la monoamino oxidasa, 131.
    - mantenimiento de la medicación, 158.
    - transitorio,
  - ansiolíticos, 154.
  - benzodiazepinas, 154.
  - diagnóstico diferencial, 154.
  - tratamiento con bupiriona, 161.
  - Intentos de suicidio, 161.
  - Interacciones,
    - agonistas alfaadrenérgicos, 270.
    - ansiolíticos, 162-163.
    - antihistamínicos, 162-163.
    - benzodiazepinas, 162-163.
    - bupiriona, 162-163.
    - de antiepilépticos, 257.
    - de antipsicóticos con otras drogas, 95.
    - de betabloqueantes, 278.
    - de litio, 181.
      - antiinflamatorios, 181.
      - carbamazepina, 182.
      - diuréticos, 181.
      - inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, 182.
    - neurolépticos, 182.
    - procesos quirúrgicos, 182.
    - tetraciclinas, 181. de los fármacos
  - antipsicóticos con otras drogas, 96.
- Interacciones medicamentosas, 32, 48.
- antidepresivos, 107, 133.
- antidepresivos tricíclicos, 132.
- Intoxicación, etílica, 80.
- antipsicóticos, 80.
- benzodiazepinas en, 80.
- litio, 179.
- por digital, 83.
- por drogas anticolinérgicas, antipsicóti-
  - cos, 80.
  - por fenclidina, 84.
- Investigación, ausencia de, 47.
- Ipindol, 109.
- Iproniácida, 102.
- Irritabilidad, 159.
- tratamiento con bupiriona, 161.
- Isocarboxácida, 102-103.
  - dosis recomendadas, 128.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - mecanismo de acción, 108. I
- soniácida, 83.
- Lamotrigina, 237, 241.
  - farmacodinámica, 242.
  - indicaciones para diversas formas de epilepsias, 244.
- interacciones, 257.
- L-Dopa, 83, 94.
  - interacciones medicamentosas, 133.
- Levalorfano, 294.
- Levodopa, interacciones con otras drogas, 96.
- Levorfanol, 294.
- Litemias, 178.
- controles periódicos, 178.
- Litio, 94, 167.
- asociación, 172. CBZ, 250.
  - células sanguíneas, 184.
  - contraindicaciones, 183.
  - medidas de seguimiento, 176.
  - crecimiento óseo, 184.
  - descripción, 168.
  - dosis individualizada, 177.
  - drogodependientes, 172.
  - en agresividad, 174.
  - doble ciego, 174.
    - estudios comparativos con neurolépticos, 174.
  - nivel plasmático, 174.
  - en el desarrollo, 170.
  - farmacocinética, 168.
  - farmacodinamia, 169.
  - función tiroidea, 184.
  - indicaciones clínicas, 170.
  - agresividad, 171, 174.



- anorexia nerviosa, 171.
- autoagresiones en auristas, 171.
- descontrol de impulsos, 171, 174.
- depresiones resistentes, 171.
- en depresiones resistentes, 170.
- encopresis, 171.
- manía, 170.
- manía aguda, 171.
- psicosis esquizoafectivas, 171.
- trastornos
  - bipolares, 170, 171.
  - de personalidad límite, 171.
  - interacciones, 171, 181.
    - con otras drogas, 96.
  - intoxicación, 179, 180.
  - litemias, 178.
    - controles periódicos, 178.
  - pautas del tratamiento, 175.
    - estudios previos, 175.
    - plan de dosificación, 175.
  - reacciones adversas,
    - aldosteronismo, 180.
    - ataxia, 180.
    - aumento de peso, 180.
    - cardiovasculares, 180.
    - cognitivos, 180.
    - cutáneas, 180.
    - diabetes insípida, 180.
    - disartria, 180.
    - gastrointestinales, 180.
    - hipotiroidismo, 180.
    - leucocitosis, 180.
    - molestias gastrointestinales, 179.
    - polidipsia, 179.
    - renales, 180.
    - temblor, 180.
  - riesgo teratogénico, 183.
  - sistemas de dosificación, 175.
    - rutinas de control, 176.
- Loperamida, 293.
- Lorazepam, 87, 145, 155, 157, 301.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - en los trastornos del sueño, 155.
  - estados de agitación y delirio, 146.
  - metabolismo del, 146.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
  - trastorno de estrés postraumático, 153.
  - vida media, 143.
  - de distribución, 145.
  - de eliminación, 145.
- Lormetazepam, 143, 301.
  - vida media, 143.
- Loxapina, 65.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 86.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 86.
  - en niños, 86.
- Magnesio y otros metales pesados, 94.
- Malestar, 159.
- Manía aguda, 171.
  - cuadro clínico, 75.
  - definición, 75.
  - diagnóstico diferencial, 75.
  - escala en niños y adolescentes, 173.
  - indicaciones de antipsicóticos, 75.
  - litio en la, 75-76.
    - tratamiento con, 76.
  - rasgos clínicos, 170.
  - síntomas psicóticos y edad, 75.
  - tasas de prevalencia, 75.
  - tratamiento,
    - ácido valproico, 76.
    - clonazepam, 76.
    - con benzodiazepinas, 76.
    - con carbamazepina, 76.
    - con litio, 76.
    - con neurolépticos, 76.
  - haloperidol, dosis, 76.
  - y esquizofrenia, 75.
- Manía aguda,
  - antipsicóticos, indicaciones de, 62.
- Mantenimiento de la medicación, benzodiazepinas,
  - en el insomnio, 158.
  - trastornos de la ansiedad, 158.
- Maprotilina, 103.
  - dosis recomendadas,
    - en adolescentes, 125.
    - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - reacciones adversas, 131.

- Mareos,
  - en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
  - tratamiento con buspirona, 161.
- Marihuana y antidepresivos tricíclicos, 124.
- Mecanismo de acción,
  - ansiolíticos, 148.
  - antidepresivos, 108.
  - antipsicóticos, 67, 69.
  - mecanismos extrapiramidales, 69.
- benzodiazepinas, 148.
- Meclocualona, 306.
- Meclofenoxato, 310.
- Meige, síndrome de, 94.
- Meperidino, 292.
  - interacciones medicamentosas, 133.
- Meprobamato, 141.
- acción terapéutica, 143.
- Mesoridazina, clasificación química, 68.
  - dosis, 68.
  - edad recomendada, 68.
  - interacciones medicamentosas, 132.
  - reacciones, adversas, 93.
- Metabolismo hepático, tratamiento con psicofármacos, 49.
- Metabolitos activos antipsicóticos, 67.
- Metacualona, 306.
- Metadona, 293.
- Metazepam,
  - metabolismo, 146.
- Metilfenidato, 195.
  - alteraciones del EEG, 206.
  - comportamiento del, 203.
  - dosis, 214.
  - efecto rebote, 220.
    - efectos sobre la actividad motora, 202.
    - estudios controlados, 201.
    - farmacocinética, 194.
    - farmacodinamia, 195.
    - indicaciones de, 197.
    - narcolepsia, 198.
    - trastornos hiperkinéticos, 198.
  - interacciones,
    - antidepresivos tricíclicos, 224.
    - con otras drogas, 223.
    - dicumarinas, 224.
    - enilbutazona, 224.
    - fluoxetina, 224.
    - reacciones adversas, 216.
  - secuelas de lesiones cerebrales traumáticas, 211.
  - síndrome de Klein-Levin, 208.
  - trastornos específicos del desarrollo,
    - estudio comparativo, 210.
- Metilfenidato, 109, 191.
- Metoclopramida, 69.
- Metodología de la investigación, antidepresivos, 102.
- Metopon, 289.
- Metotrimeprazina, 295.
- Mianserina, 109.
- Midazepam, estados de agitación y delirio, 146.
- Midazolam, 155,301.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - vida media, 143, 147.
  - de distribución, 145.
  - de eliminación, 145.
- Midriasis, 130.
- Mioclonias, 244.
- Moclobemida, 102-103.
  - acción terapéutica, 118.
  - dosis recomendadas, 118.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - efectos secundarios, 118.
- Modificación de conducta en el trastorno de estrés postraumático, 123.
- Molindona, 65.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 86.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 86.
  - en niños, 86.
  - reacciones adversas, 94.
- Monoterapia, 55.
- Morfina, 284, 289.
- Movimiento, trastornos del, 62.
- Muerte súbita, 130.
  - tratamiento con, desipramina, 130.
  - imipramina, 130.
- Mutismo selectivo,

- ansiedad como síntoma, 153.
- benzodiazepinas, 153.
- Naftidrofuril, 310.
- Nalbufina, 289.
- Naloxona, 289, 291.
- Naltrexona, 289, 291.
- Narcolepsia, 198.
  - imipramina, 118-119.
- Narcóticos, 162.
  - interacciones con benzodiazepinas, 163.
- Náuseas, 159.
- Nefopam, 297.
- Neurolépticos, 2, 162 (*véase* Antipsicóticos).
  - interacciones con benzodiazepinas, 163.
  - con buspirona, 163.
- Neurosífilis, 83.
- Nialamida, 102-103.
- Nicotina y antidepresivos tricíclicos, 124.
- Nitrazepam,
  - vida media, 143.
- Nivel
  - estable de antiepilépticos, 240.
  - plasmático
    - de antiepilépticos, 240.
    - de antipsicóticos, 67.
  - tóxico de antiepilépticos, 240.
- Nootrópicos, 307.
- Noradrenalina, 109-110.
  - acción, 109.
- Nortriptilina, 103, 105, 112-113.
  - dosis recomendadas, 113.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - niveles plasmáticos, 113.
  - síntomas diana, 113.
  - trastornos de tics, 122.
- Numorfan, 289.
- Obsesiones, 119.
  - tipos, 120.
- Oxazepam, 301.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - metabolismo del, 146.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
  - vida media,
    - de distribución, 145.
    - de eliminación, 145.
- Oxipertina, 65.
- Palmitato,
  - de pipotiazina, 67.
- Pamolina, síndrome de Klein-Levin, 208.
- Paraldehído, 306. Parkinsonismo, 72, 90.
  - concentración máxima, 107.
  - fluoxetina, 107.
  - inhibidores de la monoamino oxidasa, 107.
    - mecanismo de acción, 107.
  - interacciones medicamentosas, 107.
  - paroxetina, 107.
  - sertralina, 107.
  - tratamiento con antiparkinsonianos, 87.
- Paroxetina, 103, 107, 112-113.
  - dosis recomendadas, 128.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - efectos secundarios, 128.
  - en el TOC, 119.
- Pautas de tratamiento, antiepilépticos, 253.
  - estimulantes, 212.
- Pemolina, 192.
  - dosis, 214.
  - farmacocinética, 194.
  - farmacodinamia, 195.
  - indicaciones de, 197.
    - narcolepsia, 198.
    - trastornos hiperkinéticos, 198.
  - interacciones con otras drogas, 223.
- reacciones adversas, 216.
- de hipersensibilidad, 223.
- Pentazozina, 295.
- Perfenazina, 69.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68.
  - edad recomendada, 68.
- Personalidad, trastornos de la, 62.
- Pesadillas, 154.
  - tratamiento con benzodiazepinas, 155.
- Pick, enfermedad de, 83.

- Piminodina, 292.
- Pimozida, 65.  
 cardiotoxicidad, 70.  
 clasificación química, 68.  
 complicaciones cardíacas, 78.  
 dosis, 68, 78, 86.  
 edad recomendada, 68.  
 efectos secundarios, 78.  
 en adolescentes, 86.  
 en niños, 86.  
 indicaciones, 84.  
 interacciones medicamentosas, 132.
- Pipamperona, 65.
- Piracetam, 308.
- Pirisuccideanol, 192.
- Placebo, 17.  
 eficacia como antidepresivo, 102.
- Plan de tratamiento psicofármacos, 51  
*(véase también Psicofármacos, plan de tratamiento)*.
- Politerapia, 55.
- Potencia de los antipsicóticos, 67.
- Potencia terapéutica, antipsicóticos, 69.
- Prazepam, potencia y duración de la acción, 160.
- Prescripción, entrevista de, 58.
- Primidona,  
 farmacodinámica, 242.  
 indicaciones para diversas formas de epilepsias, 244.  
 interacciones, 257.
- Primidona, 237, 240.
- Primozida, reacciones adversas, 93.
- Pritioxina, 308. Progabide, 237, 242.  
 farmacodinámica, 242.  
 indicaciones para diversas formas de epilepsia, 244.
- Promazina, 67.
- Prometazina,  
 en cuadros extrapiramidales, 148.  
 reacciones alérgicas y sedación, 148.  
 vida media, 148.
- Propranolol, 109, 272.
- Proteínas plasmáticas,  
 afinidad por las, 106.
- Psicoanalépticos, 1, 2.
- Psicofarmacología, concepto, 1.
- Psicofármacos,  
 plan de tratamiento, 51.  
 familia, 52.  
 fármacos candidatos, 53.  
 paciente, 52.  
 trastorno, 52.  
 tratamiento,  
 abuso y coacción, 47.  
 consentimiento paterno, 47, 49.  
 derechos del niño y, 47.  
 dificultades del, 46.  
 dosis óptima, 49.  
 elección del, 48.  
 ensayos clínicos con niños y adolescentes, 47.  
 ética y, 47.  
 evaluación y exploración, 48.  
 expectativas infundadas, 48.  
 información al paciente, 47.  
 interacciones medicamentosas, 48.  
 limitaciones del, 46.  
 mantenimiento y dosis eficaz, 48.  
 metabolismo hepático, 49.  
 pautas generales del, 45.  
 principios generales del, 47.  
 psicoterapia y, 46.  
 reacciones adversas, 49.  
 reacciones medicamentosas, 48.  
 requisitos del, 46.  
 retencencias al, 49.  
 retencencias frente al, 45.  
 riesgo mínimo, 47.  
 síntomas diana, 48.  
 suspensión del, 49.
- Psicolépticos, 1, 2.
- Psicosis,  
 inducidas por estimulantes y alucinógenos, 62.  
 tratamiento con antipsicóticos, 79.  
 orgánica, 62.  
 sintomatología, 79. psicoafectivas, 171.
- Psicoterapia en el trastorno de estrés postraumático, 123. Psicotónicos, 2, 189 *(véase Estimulantes)*.
- Quazepam, potencia y duración de la acción, 160.
- Química,  
 antipsicóticos,

- butirofenomas, 65.
- derivados indólicos, 65.
- dibenzodiazepinas, 65.
- difenilbutil piperidinas, 65.
- fenotiazinas, 64.
- tioxantenos, 65.
- Quinazolinonas, 306.
- Quinidina, interacciones con otras drogas, 96.
- Radicales libres, 28.
- Reacciones adversas,
  - agonistas alfaadrenérgicos, 269.
  - anfetaminas, 216.
  - ansiolíticos, 160.
  - antidepresivos tricíclicos, 129.
  - efectos anticolinérgicos, 130.
  - en niños y adolescentes, 129.
  - antiepilépticos, 255.
  - antihistamínicos, 161.
  - antipsicóticos, 21, 62, 89, 93, 95.
  - acción cardiotóxica, 93.
  - adrenérgicos, alfa-1, 70.
  - alfa-2, 70.
    - aprendizaje escolar y, 69.
    - clorpromazina, 95.
    - D2,
    - del sistema nigroestriado, 70.
    - del sistema tubero-infundibular, 70.
    - clozapina, 93.
    - distonias agudas, 89.
    - eritemas maculopapulares, 95.
    - hiperprolactinemia, 94.
    - histamínicos H1, 70.
    - mesoridazina, 93.
    - muscarínicos, 70.
    - pimozida, 93.
    - receptores adrenérgicos, alfa-1, 69.
    - receptores colinérgicos muscarínicos, 69.
      - clorpromazina, 69.
      - clozapina, 69.
      - tioridazina, 69.
    - síntomas extrapiramidales, 69.
    - sistema muscarínicos, 69.
    - sistema nigroestriado, 69.
    - sistema tubero-infundibular, 69.
    - tioridazina, 93.
  - benzodiazepinas, 160.
    - somnolencia, 160.
  - betabloqueantes, 277.
  - bupropión, 161.
  - clomipramina, 131.
  - crisis iperadrenérgicas, 131.
  - escala UKU DE, 314.
  - estimulantes, 216.
  - fenfluramina, 226.
  - inhibidores de la monoamino oxidasa, 131.
  - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 131.
  - litio, 179, 180.
  - maprotilina, 131.
  - medidas en caso de sobredosis, 131.
  - metilfenidato, 216.
  - pemolina, 216.
  - psicofármacos, 49.
- Reacciones de desinhibición, en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
- Receptores,
  - adrenérgico  $\alpha_2$ , 110.
  - adrenérgicos  $\beta_1$ , 110.
  - serotonérgicos 5-HT, 110.
  - Reserpina, 109, 133.
- Respuesta terapéutica, evaluación de la, 59.
- Retención urinaria en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
- Retraso mental, 62.
- dosis de fármacos, 75.
- estereotipias motoras, 208.
- fármacos más empleados, 74.
- heterogeneidad etiológica, 208.
- hipercinesia asociada, 207.
- indicaciones
  - antipsicóticos, 84
  - de antipsicóticos, 74.
  - síntomas diana, 75.
  - técnicas de modificación de conducta, 74.
  - tiempo de administración del medicamento, 75.
  - trastornos de conducta y, 74.
  - hipercinéticos, 208.
  - tratamiento con MFD, 208.
- tratamiento,
  - condiciones para el, 74.
  - síntomas susceptibles de, 74.

- Riesgo mínimo, 47.
- Risperidona,
  - efectos secundarios, 73.
  - receptores dopaminérgicos y, 73.
  - serotonérgicos y, 73.
- Rituales, 119.
- Rotriptilina, 103.
- Secuelas, de lesiones cerebrales traumáticas, 211.
  - metilfenidato, 211.
- Sedación en el tratamiento con benzodiazepinas, 160.
- Sedantes,
  - interacciones con antihistamínicos, 163.
  - con benzodiazepinas, 163.
- Sensación de fatiga, tratamiento con buspirona, 161.
- Sequedad de boca, 130.
  - en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
- Serotonina, 109.
- Sertralina, 103, 107, 112-113.
  - dosis recomendadas, 128.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125. presentación, 125.
  - efectos secundarios, 128.
  - en el TOC, 119.
- Simpaticomiméticos,
  - interacciones medicamentosas, 133.
- Síndromes, de Fahr, 94.
  - de Filles de laTourette, 62, 84, 112, 221.
  - de Klein-Levin, 208.
  - EEG, 208.
  - estimulantes, 209.
  - de Meige, 94.
- neuroléptico maligno, 91, 134.
- clozapina, 92.
- síntomas, 91.
- test de laboratorio, 92.
- tratamiento, 92.
- serotonérgico, 134.
- Síntomas diana, 113.
- Sistema límbico, acción de las benzodiazepinas, 149.
- Sobredosificación, 23.
- Somnolencia,
  - en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
  - fenelzina, 131.
- Sonambulismo, 110, 118, 154.
  - diazepam,
    - dosis, 155.
  - imipramina, 118.
  - tratamiento con benzodiazepinas, 155.
  - triazolam,
    - dosis, 155.
- Sudoración, 159.
- Sueño, trastornos del, 62, 118.
  - imipramina,
    - dosis, 118.
  - narcolepsia, 118-119.
  - sonambulismo, 118.
  - terrores nocturnos, 118.
- Suicidio, 161.
  - intentos de, 161.
- Suspensión de IMAO, 83.
- Taquicardia, 130, 159.
  - en el tratamiento con antihistamínicos, 161.
  - ventricular, 129.
- Temazepam, 157, 301.
  - comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
- edad mínima recomendada, 158.
- potencia y duración de la acción, 160.
- presentación, 158.
- vida media, 143.
- de distribución, 145.
- de eliminación, 145.
- Temblor, 106, 130, 159.
- Teratogenia, 4.
- Teratógenos mayores, 5.
- Terrores nocturnos, 110, 112, 154, 251.
  - diazepam,
    - dosis, 155.
  - imipramina, 118.
  - trastornos del sueño, 118.
  - sonambulismo, 118.
  - tratamiento con benzodiazepinas, 155.
  - triazolam,
    - dosis, 155.
- Tetrabenazina, 133.

- Tics, 128,221,253.
  - trastorno de, 77, 110, 112, 122.
- Timeréticos, 2.
- Timoanalépticos, 2.
- Timolépticos, 2.
- Tioridazina, 65, 69, 70, 74.
  - cardiotoxicidad, 70.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 85.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 85.
  - en el delirio agudo, 82.
  - en niños, 85.
  - indicaciones, 84.
  - interacciones medicamentosas, 132.
  - presentación, 85.
  - reacciones adversas, 93, 94.
  - retinopatía pigmentaria, 94.
  - sedación, 70.
- Tiotixeno, 65.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 86.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 86.
  - en niños, 86.
- Tioxantenos,
  - clasificación, 65.
  - clorpentixol, 65.
  - clorprotixeno, 65.
  - química, 65.
  - tiotixeno, 65. Tiramina, interacciones medicamentosas, 133.
- TOC (Trastorno obsesivo-compulsivo), 119.
- Toxicidad,
  - ansiolíticos, 160.
  - antidepresivos, 129.
  - antidepresivos tricíclicos, en niños y adolescentes, 129.
  - antiepilépticos, 255.
  - benzodiazepinas, 160.
  - en el niño, antidepresivos, 106.
- Tranilcipromina, 102-103, 114, 131.
  - dosis, 128.
  - en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
  - presentación, 125.
  - en la depresión, 114.
- mecanismo de acción, 108.
- trastorno hipercinético, 118.
- Tranquilizadores, mayores, 2. menores, 2.
- Trastorno(s), autistas,
  - dextroanfetamina, 209.
  - estimulantes, 209.
  - hiperactividad, 209.
  - metilfenidato, 209.
- bipolares, 170.
  - pronóstico, 171.
- de ansiedad, 142.
  - mantenimiento de la medicación, 158.
  - tasas de prevalencia, 150.
- de conducta,
  - ansiedad como síntoma, 153.
  - antiepilépticos, 248.
  - comorbilidad, 204.
  - clordiazepóxido, 153.
    - dosis, 153.
  - comorbilidad, 204.
  - con hipercinesia, 204.
  - definición, 76.
  - eficacia de los estimulantes, 204.
  - indicaciones antipsicóticos, 76, 84.
  - MED, 204.
  - tratamiento,
    - fenotiazinas, 77.
    - haloperidol, 77.
- de estrés posttraumático, 110, 112, 142, 151.
  - alprazolam, 153.
  - definición, 123.
  - diazepam, 153.
    - dosis, 153.
  - edad de comienzo, 142.
  - indicación de benzodiazepinas, 151.
  - lorazepam, 153.
- prevalencia de vida, 123.
- en los adolescentes, 123.
- en los adultos, 123. de evitación, 142.
- de Gilles de la Tourette, 266.
- de la interacción familiar, 154.
- de impulso hipercinético, 190.
- de personalidad límite, 171.
- de tics, 110, 112, 122.

- antidepresivos tricíclicos, 122.
- clinidina, 78.
- definición, 77.
- deprenil,
  - dosis, 122.
  - efectos secundarios, 122.
- desipramina, 122.
- dosis, 122.
- fluoxetina, 122.
- haloperidol, 77-78.
- imipramina, 122.
- indicaciones antipsicóticos, 77.
- indicación del tratamiento farmacológico, 77.
- inhibidores de la monoamino oxidasa, 122.
- nortriptilina, 122.
- pimozida, 79.
- sintomatología, 77.
- tasas de incidencia, 77.
- tasas de prevalencia, 77.
- del adulto,
  - prevalencia de vida, 150.
- del estado de ánimo, 79.
- del sueño, 118 (*véase siempre* Sueño,
  - trastorno del), abuso de drogas, 154.
  - ansiolíticos, 154.
  - condiciones del tratamiento, 154.
- diagnóstico diferencial, 154.
- trastornos de interacción familiar, 154.
- delirantes, 79.
  - tratamiento con antipsicóticos, 79.
- depresivo, 110.
- específicos del desarrollo, 210.
  - estimulantes, 210.
  - metilfenidato, estudio comparativo, 210.
- rendimiento pedagógico, 210.
- hipercinéticos, 110, 112, 198.
- agonistas alfaadrenérgicos, 267.
- amitriptilina, 117.
- antidepresivos, 117.
- bupropion, 117.
  - dosis, 117-118.
  - clomipramina, 117.
  - dosis, 117.
  - clorgilina, 118.
  - comorbilidad, 204, 210.
  - complicaciones secundarias, 199.
  - condiciones para el tratamiento farmacológico, 117.
  - definición, 117.
  - desipramina
    - dosis, 118.
    - intervalo QRS, 118.
    - niveles plasmáticos, 117-118.
  - diagnóstico diferencial, 200.
  - dosipramina, 117.
    - dosis, 117.
  - edad, 199.
  - epilepsia, 205.
  - estimulantes, 117.
  - estudio de seguimiento, 199.
  - fármacos de elección, 117.
  - imipramina, 117.
    - acción terapéutica, 117.
    - dosis, 117.
  - indicaciones antidepresivos, 117.
  - mecanismo de acción,
    - antidepresivos tricíclicos, 117.
  - inhibidores de la monoamino oxidasa, 117.
  - moclobemida,
    - acción terapéutica, 118.
    - cartografía cerebral, 118.
    - dosis, 118.
    - efectos secundarios, 118.
  - respuesta a los estimulantes, 201.
  - retraso mental, 207.
  - selección del tratamiento, 212.
  - síntomas ansiosos, 213.
  - subclasificación funcional de los, 210.
  - tics, 221.
  - tranilcipromina,
    - acción terapéutica, 118.
  - obsesivo compulsivo, 110, 112, 142, 151.
  - antidepresivos tricíclicos, 121.
    - asociado a depresión, 121.
    - asociación a clomipramina y fluoxetina, 121.
    - benzodiazepinas, 154.
    - clomipramina, 121.
      - dosis, 120.
      - edad de comienzo, 142.
      - edad recomendada, 121.
      - efectos secundarios, 120.
      - niveles plasmáticos, 121.



- respuesta terapéutica, 120.
- vida media, 121.
- clonazepam, 154, 252.
- definición, 119.
- fluotexina, dosis, 121.
  - eficacia terapéutica, 121.
  - síndrome de Gilles de la Tourette, 121.
  - síntomas secundarios, 121.
- fluvoxamina,
  - efectos secundarios, 121.
- indicación de benzodiazepinas, 151.
- indicaciones,
  - antidepresivos, 119.
  - clomipramina, 119.
  - fluoxetina, 119.
  - fluvoxamina, 119.
  - paroxetina, 119.
  - sertralina, 119.
  - inhibidores de la monoamino oxidasa, 121.
- síntomas, 119.
  - psicóticos agudos, 83.
  - antipsicóticos, 82.
  - cuadro clínico, 82.
  - etiología, 82-83.
    - tratamiento con neurolépticos, 82.
- Tratamiento con psicofármacos (*véase* Psicofármacos).
- Tratamiento profiláctico,
  - con fármacos antiparkinsonianos, 87.
- Trazodona, 103, 162.
- bulimia nerviosa, 122.
- dosis recomendadas, en adolescentes, 125.
  - en niños, 125.
- presentación, 125.
- interacciones con buspirona, 163.
- Triazolam, 145, 157, 301.
- comienzo de la acción, 145.
  - dosis, 145, 158.
  - edad mínima recomendada, 158.
  - efecto de rebote, 159.
  - en los trastornos del sueño, 155.
  - potencia y duración de la acción, 160.
  - presentación, 158.
  - sonambulismo, 155.
  - terrores nocturnos, 155.
  - vida media, 143.
  - de distribución, 145.
  - de eliminación, 145.
- Trifluoperazina, 74.
  - clasificación química, 68.
  - dosis, 68, 85.
  - edad recomendada, 68.
  - en adolescentes, 85.
  - en niños, 85.
  - presentación, 85.
- Trifluoperidol, 65.
- Trimipramina, 103.
- Tumores cerebrales, 83.
- Undecilinato de pipotiazina, 67.
- Valproato sódico, 241.
  - ácido acetilsalicílico, 258.
  - alteraciones de la conducta, 256.
  - ansiedad, 248.
  - anticoagulantes, 258.
  - caída del cabello, 256.
  - crisis de pánico, 248.
  - efectos según concentraciones plasmáticas, 243.
  - farmacodinámica, 242.
  - indicaciones para diversas formas de epilepsias, 2, 44.
  - interacciones, 257.
  - intoxicación, 256.
  - manía, 248-249.
  - prevención de trastornos bipolares, 248.
  - temblor fino, 256.
  - trastornos bipolares, 249.
- Vida media de antiepilépticos, 240.
- Vigabatrin, 241 (*véase* Gammavinilgaba).
  - interacciones, 257.
- Vincamina, 310.
- Visión borrosa en el tratamiento con antihistamínicos, 130, 161.
- Wilson, enfermedad de, 83, 94.
- Zidovadina, interacciones con benzodiazepinas, 163. Zolpidem, 143, 301, 303.
  - acción terapéutica, 143.
- Zopiclona, 301, 303.
  - acción terapéutica, 143.