

Dilemas en torno a los viejos y nuevos psicofarmacos: nuestra experiencia clínica en pacientes ambulatorios

Luis Pacheco - María Etxebeste - Pablo Malo - Enrique Aragües

Médico Psiquiatra. Servicio Extrahospitalario de Salud Mental
Servicio Vasco de Salud / Osakidetza

María Aragües

Servicio de Psiquiatría. Hospital Doce de Octubre.
Madrid

Miguel Prieto

Facultad de Medicina
Universidad de Navarra

Resumen: Se presentan una serie de dilemas, respecto al uso de “viejo” y “nuevos” psicofármacos, derivados de nuestra práctica clínica diaria con pacientes psiquiátricos ambulatorios (entendemos que los pacientes hospitalizados requieren otras consideraciones y además no forman parte de nuestro ámbito de trabajo diario). Para ello realizamos una evaluación esquemática de los últimos psicofármacos comercializados en nuestro país y posteriormente, unas reflexiones comparativas con los psicofármacos clásicos.

Palabras clave: Viejos y nuevos psicofármacos. Inhibidores de la recaptación de serotonina. Nuevos eutimizantes. Antipsicóticos atípicos. Nuevos antidepresivos. Pacientes psiquiátricos ambulatorios.

Abstract: We present some dilemmas with respect to the use of the “old” and “new” psychopharmacs with psychiatric outpatients. We make an schematic evaluation of the last marketed drugs in our country followed by some comparative thoughts with the classic medications.

Key words: New and old psychopharmacs. Selective reuptake inhibitors. New mood stabilizers. Atypical antipsychotics. New antidepressants. Psychiatric outpatients.

Introducción

Hace unos meses en una sesión clínica, uno de nosotros presentó el caso de un paciente paranoico ambulatorio joven, con

plena actividad delirante, en el cual se habían ensayado sucesivamente, dosis altas de Olanzapina (20 mg./día) y de Risperidona (9 mg./día) durante un tiempo adecuado, sin mostrar una respuesta satisfactoria. Se

estaban planteando ya, en la sesión, las ventajas e inconvenientes de usar Quetiapina frente a subir las dosis de Risperidona, cuando uno de los asistentes dijo: “No os olvidéis de que existe la Perfenazina...” Inmediatamente, al ponente le vino a la memoria que también existían el Haloperidol, la Trifluoperacina, la Tioridazina y muchos otros más, al margen de los “nuevos neurolépticos”. Pero, hasta entonces, no había pensado en ellos.

A raíz de ésto, nos empezamos a plantear el motivo por el cual, en la actual práctica clínica, nuestros esquemas farmacológicos cotidianos registran preferentemente -si no de manera exclusiva- los psicofármacos de “última generación”, siendo relativamente frecuente que consideremos “resistente” una patología en la que hayamos aplicado dos ó tres de éstos psicofármacos “nuevos”, sin plantearnos de una manera inmediata el uso de los fármacos “clásicos”, cuando -además- los primeros han podido aportar bastantes ventajas, pero creemos que gran parte de ellos no han demostrado, de manera inequívoca, mayor eficacia clínica que los ya conocidos desde hace años, al menos en algunas patologías de la práctica diaria (50, 51). Nuestra intención en éste trabajo es presentar de manera somera y sin pretensiones dogmáticas, una serie de dilemas surgidos de nuestra experiencia cotidiana con pacientes psiquiátricos ambulatorios (entendemos que los pacientes hospitalizados requieren otras consideraciones y además no forman parte de nuestro ámbito de trabajo). Para ello intentaremos hacer un repaso esquemático de los últimos psicofármacos comercializados en nuestro país y posteriormente, unas reflexiones comparativas con los psicofármacos clásicos. Las dosis a que nos referiremos son las derivadas, preferentemente, de nuestra experiencia en la clínica y el consenso de nuestro grupo de trabajo. Por ello, las mismas no deben de tomarse más que como sugerencias y en modo alguno como referencias a aplicar de manera inequívoca. Asimismo, no pretendemos desarrollar una “guía” farmacológica sino, simplemente, exponer algunos de los dilemas a los que nos enfrentamos diariamente cuando manejamos los psicofármacos actuales. De la misma manera, los secundarismos referidos son los que nos hemos encontrado más comúnmente en nuestros

pacientes, sin que ello quiera decir que no existan otros ó incluso que algunos sean más relevantes que los aquí expuestos.

1. -Nuevos antidepressivos

Aunque el término “nuevo” no sea, quizás, el más correcto para denominar a éste grupo de antidepressivos -ya que, algunos llevan en el mercado más de 10 años-, lo empleamos aquí para diferenciarlos de los antidepressivos usados de manera tradicional en la psiquiatría, concretamente de los heterocíclicos e IMAOS clásicos. El mismo esquema seguiremos al referirnos, posteriormente, al resto de los psicofármacos.

1.1. -Fluvoxamina

Que nosotros recordemos, fue el primer antidepressivo tipo ISRS que se presentó en el mercado español, como alternativa a los antidepressivos ya existentes. Probablemente una insuficiente campaña de marketing; el hecho de ser el primer fármaco que tenía que lidiar con los tradicionalmente instaurados antidepressivos heterocíclicos y -sobre todo-, el arrollador éxito comercial mostrado por el siguiente antidepressivo (Fluoxetina), le hayan arrinconado en un lugar que quizás no le corresponde. En nuestra experiencia es un buen antidepressivo, con una potencia media-alta, así como un agente antipánico y antiobsesivo de eficacia media; siendo también eficaz su uso complementario como inductor al sueño. En nuestra opinión, las dosis más eficaces antidepressivas se sitúan entre 100-200 mg/día. Por contra, parece que hay una mayor incidencia y gravedad de los efectos secundarios gastrointestinales (especialmente náuseas) y sedación frente a otros ISRS, que motivan un mayor abandono de los tratamientos (5, 16, 47). Asimismo es desaconsejable su asociación con terfenadina, astemizol y cisaprida, por la capacidad de la fluvoxamina de inhibir la isoenzima 3A3,4 del citocromo P450 y provocar una interacción tóxica con éstos fármacos (por ejemplo, arritmias cardíacas por la terfenadina) (47). Por el mismo motivo se recomienda prudencia en su asociación con alprazolam y triazolam, aconsejándose reducir la dosis de éstos compuestos si se usan asociados a fluvoxamina (35,47).



1.2. -Fluoxetina

Al contrario que en el caso anterior, el marketing realizado con éste producto ha sido, quizás, algo a lo que nadie estaba acostumbrado en la historia de la psicofarmacología. En nuestra opinión, gran parte del éxito de debió a que, por primera vez, se presentaba un producto que se prescribía en toma única desde el primer día y que apenas presentaba efectos secundarios. El paso del tiempo ha mostrado que sí se presentan efectos secundarios -aunque éstos sean distintos a los de los antidepresivos heterocíclicos-, al igual que ocurre con el resto de los ISRS, siendo los más frecuentes, para el conjunto de dichos fármacos, los secundarismos gastrointestinales, la acatisia-agitación y la disfunción sexual (28, 36, 47). Asimismo, también se ha observado que, como ocurría con los heterocíclicos, muchas veces no sirve con una única dosis y también es preferible empezar con dosis bajas de ISRS para minimizar los efectos secundarios, especialmente en ciertas patologías como el Trastorno de Pánico (35). En nuestra opinión, la fluoxetina es un antidepresivo de potencia media-baja, así como sus efectos antipánico y antiobsesivos son, también, de mediana potencia. Creemos que las dosis estándar se sitúan en torno a 20-40 mg/día como antidepresivo; 40 mg./día como antiobsesivo y 20-30 mg/día como agente antipánico. Sin embargo, parece que es uno de los ISRS que mejor funcionan en los trastornos del espectro bulímico (probablemente por la producción de náuseas y efecto antisaciedad), aunque, en nuestra experiencia, dicho efecto se mantiene habitualmente no más allá de seis meses, perdiendo luego gran parte de la eficacia conseguida al inicio del tratamiento. Para usarlo como antibulímico aconsejamos llegar a dosis de 60 mg./día y mantenerlas invariables durante todo el tiempo de tratamiento, a pesar de la mencionada pérdida de eficacia con el paso del tiempo. En contra de éste producto parece estar el hecho de tener un periodo de latencia antidepresiva mayor que el resto de los ISRS (16) y a favor del mismo el hecho de que es el ISRS menos implicado en los síndromes de discontinuación de éstos fármacos (32). Creemos que es un buen antidepresivo para aplicar en depresiones de intensidad baja-media y apenas

tiene efectos secundarios relevantes, aunque exige una cierta precaución su uso en ancianos y/o pacientes polimedicados, dada la larga semivida de eliminación de su metabolito activo (47), lo que implica un mayor riesgo de interacciones farmacológicas. Finalmente debe considerarse a su favor el hecho de ser el antidepresivo más estudiado en el tratamiento de pacientes embarazadas y la aparente ausencia de teratogenia (1).

1.3. -Paroxetina

En nuestra opinión se trata de un antidepresivo ISRS de potencia media-alta, así como un potente antiobsesivo (especialmente sí predominan las fobias impulsivas y las rumiaciones). Tiene en su contra una cierta frecuencia de secundarismos (náuseas, temblor, inquietud, ganancia de peso, somnolencia, insomnio...) (9), algunos de los cuales creemos que pueden soslayarse empezando a administrar el fármaco con dosis muy bajas. Nuestra experiencia es comenzar con la administración de 5mg./día cada 3-5 días, en una pauta ascendente hasta llegar a dosis de 20-40 mg./día. Esto resulta incómodo para el paciente, ya que debe fraccionar los comprimidos con un cuchillo pero -en nuestra opinión- se minimiza muchísimo la aparición de secundarismos. Junto a ello y como creemos que debe hacerse con todos los ISRS, aconsejamos al paciente que tome el producto tras haber ingerido alimentos. Nos parece más frecuente la aparición de náuseas si se prescribe después del desayuno (salvo que éste sea copioso), pero también hemos observado la aparición de insomnio si lo pautamos a la hora de la comida principal. Resulta curioso observar -con éste fármaco en particular- la aparición tanto de somnolencia como de insomnio, lo que aprovechamos para prescribir el producto bien con el desayuno si aparece el insomnio, bien por la noche si predomina la somnolencia. Pensamos que, a pesar del incremento de efectos secundarios, es más eficaz a dosis de 40 mg./día, especialmente en las depresiones de intensidad media-alta. Y como antiobsesivo, creemos que las dosis adecuadas se sitúan más en los rangos 40-60 mg./día, sin que - hasta el momento y con esas dosis - hayamos tenido especiales problemas. Sin embargo, en éstos rangos

es más probable que aparezcan interacciones farmacológicas debidas al citocromo P450 y secundarismos (hepatopatías), por la capacidad de éste fármaco de inhibir su propio metabolismo a dichas dosis (28). Es uno de los ISRS más frecuentemente implicados en la aparición de secundarismos sexuales (aunque todos los ISRS lo están en alguna medida) lo cual es un grave problema para consolidar los tratamientos de mantenimiento, aunque hay autores que aprovechan éste efecto secundario para usarlo en la eyaculación precoz, al parecer con buenos resultados(5).

Asimismo, es -junto a la venlafaxina- el ISRS que más síndromes de discontinuación produce (resulta curioso observar que los dos antidepresivos más implicados en el Sd. de Discontinuación son, precisamente, los dos que consideramos que tienen más potencia antidepressiva). A éste respecto, nosotros aconsejamos una supresión muy gradual, hasta el extremo de que recomendábamos hace tiempo la reducción de no más de 5mg/15 días, habiéndose presentado la discontinuación a pesar de una disminución tan paulatina (31,32), especialmente en los últimos períodos de la retirada (cuando están en 10 ó 5 mg./día). Actualmente estamos teniendo muchos menos problemas con una supresión aún más gradual (34), de manera que establecemos períodos de entre diez y veinte días para cada fase de la supresión y en dichas fases alternamos cada 24 horas las dosis. Por ejemplo, para un paciente que esté tomando 20 mg./día y queramos empezar la disminución, pautamos la siguiente estrategia: Durante 10- 20 días tomar un día 20 mg. y otro día 15 mg. (3/4 de pastilla). Durante otros 10-20 días tomar a diario 15 mg. Durante 10-20 días tomar un día 15 mg. y otro día 10 mg. Durante 10-20 días tomar a diario 10 mg. Durante 10-20 días tomar un día 10 mg. y otro día 5 mg.(1/4 de pastilla). Durante 10-20 días tomar a diario 5 mg. Durante 10-20 días tomar un día 5 mg. y otro día nada. Finalmente, suspender el producto. Evidentemente, ésta pauta no es muy concordante con la farmacodinamia y la farmacocinética de la paroxetina, pero en nuestra experiencia clínica y tras muchos ensayos en la reducción, es la pauta que mejo res resultados y menos problemas nos está dando. Es obvio que resulta un engorro partir las pastillas y se tarda largo

tiempo en su supresión (lo cual no siempre es posible, en función del estado del paciente) y nos suele resultar más fácil de realizar cuando se trata de casos en los que la evolución ha sido positiva y queremos proceder a la supresión tras un período de mantenimiento con el fármaco. Esta es nuestra pauta actual más eficaz en una situación que consideramos importante, ya que creemos que el problema de la discontinuación es algo que habrá que abordar de una manera seria, a tenor de las denuncias que parece van a presentarse en los Estados Unidos contra la paroxetina, por éste tema (39).

Al margen de ésto, hemos observado que en algunos pacientes sometidos a tratamientos de mantenimiento, con dosis de 20 mg./día, el fármaco parece perder eficacia como protector de recaídas depresivas, tras un período de uso en torno al año. Esto nos llevaría a profundizar, entre otras cuestiones, si las dosis de 20 mg/día son insuficientes en los tratamientos de mantenimiento ó bien si esto solo sucedería en aquellos pacientes cuya intensidad de la fase depresiva es de tipo medio-alta. Evidentemente, también es posible que estemos ante subgrupos de pacientes que sufren recaídas depresivas al margen de mantener un tratamiento preventivo, sea cual sea el antidepresivo utilizado, incluidos los heterocíclicos (45). Sin embargo y para algunos autores (43) la causa sería una atenuación del funcionamiento de la dopamina en la corteza frontal, secundaria a la estimulación crónica de las neuronas serotoninérgicas centrales.

1.4. – Sertralina

Se trata de un inhibidor selectivo la recaptación de serotonina que apenas inhibe los transportadores de noradrenalina y dopamina. Su semivida de eliminación es de unas 26 horas y su principal metabolito es prácticamente inactivo. Esto, junto al hecho de que apenas afecta a la actividad del citocromo P450 y que sus efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sobre la función cognitiva son mínimos, lo convierte en un antidepresivo con un perfil de interacciones bastante favorable, especialmente en ancianos y/o sujetos polimedicados (28,35,53). Por ello, hoy en día se considera el ISRS de elección, junto al citalopram, en



éste tipo de pacientes. Sus efectos secundarios más relevantes son las cefaleas, el insomnio, la somnolencia, la diarrea y las náuseas. Se recomienda no asociarlo a IMAOS por el riesgo de sd. serotoninérgico, aunque hay que señalar que hay casos descritos de éste síndrome, como ocurre con otros ISRS (19,29), al asociar sertralina y otros fármacos, como la etilefrina ó anestésicos generales (25). Esto debería inducir a una extrema prudencia a la hora de suspender, con un margen de seguridad suficiente, los ISRS antes de una intervención quirúrgica con anestesia general. Para nosotros, la sertralina es un agente antidepresivo, antiobesivo y antipánico de mediana potencia, siendo aconsejable iniciar el tratamiento a dosis bajas, especialmente (y como ocurre con todos los antidepresivos, ISRS ó no) en los trastornos de pánico. La dosis recomendada está entre 50 y 200 mg./día, pero dado que su estado estacionario se alcanza en una semana, empezamos con una dosis de 25 mg./día, aumentando a 50 mg./día al cabo de una semana y realizando luego incrementos de 50 mg./semana. Finalmente, cabe señalar su baja implicación en los síndromes de discontinuación de los ISRS (32).

1.5. – Venlafaxina

Quizás sea, dentro de los nuevos antidepresivos, el más potente que podamos encontrar actualmente en el mercado. Probablemente ésto sea así porque es un fármaco con tres acciones diferentes –desde un sustrato neuroquímico– en función de la dosis a la que se utilice (47). Con los conocimientos actuales parece que a dosis bajas (75-150 mg./día), se comportaría igual que un ISRS; a dosis medias-altas (150-225 mg./día) se añadiría el efecto de la inhibición de la recaptación de noradrenalina y a dosis elevadas (225-375 mg./día) se añadiría el efecto de inhibición de la dopamina. En consecuencia, la acción del fármaco estaría relacionada con la dosis. Insistimos que ésto es así con los conocimientos actuales de la psicofarmacología y no debería sorprendernos que, a medida que se avance en los mismos, se descubran otras implicaciones neuroquímicas, ya que resulta difícil pensar que la actuación sobre un metabolito concreto (serotonina, dopamina ó noradrenalina etc.), no

influya en la homeostasis del resto de los metabolitos incluyendo, evidentemente, los aún no descubiertos pero que a buen seguro existen (8, 10) y esto nos debería hacer reflexionar sobre la prioridad que, creemos, deben tener las propiedades clínicas de un fármaco, sobre las químicas. Creemos que el inicio de acción de la venlafaxina es algo más rápido que el resto de los antidepresivos, pero también que se tolera cada vez peor a medida que se suben las dosis. Parece tener un perfil de efectos secundarios similar al resto de los ISRS (mareos, sudoración, disfunción sexual...), aunque el insomnio se presenta con mayor frecuencia que en el resto de dichos fármacos (47). Sin embargo, también está descrita una cierta pérdida de peso, en contraposición a la ganancia del mismo con otros ISRS, tales como la paroxetina (5). Por último, el efecto secundario más importante, de cara a su aplicación clínica, es la aparición de una hipertensión, si bien para algunos autores este secundarismo dependería de la dosis empleada, al menos estadísticamente (28), siendo mucho más frecuente cuando se utiliza por encima de 225 mg./día y prácticamente inexistente cuando se utiliza a dosis de 75-150 mg./día, lo cual no quiere decir que no pueda presentarse a dosis bajas. Llama la atención que, probablemente es el antidepresivo más implicado en el síndrome de discontinuación ó, al menos, con el que más rápidamente se presentan los síntomas de dicho síndrome, quizás por la corta vida media del fármaco (32) por lo que parece recomendable disminuir muy lentamente las dosis cuando se procede a su reducción, yendo más rápido - en nuestra experiencia - de 37,5 mg./semana y si fuera posible, sería aún mejor reducir 18,75 mg./semana (media pastilla de 37,5 mg.). Aún así, nuestra experiencia es que dicho síndrome se presenta con una extrema frecuencia y creemos que la presentación “retard” del producto no contribuye a su minimización. También creemos que dicha presentación “retard” no tiene la misma potencia clínica antidepresiva - a dosis equivalentes - a la forma simple, aunque nuestra impresión es que esto ha sucedido casi siempre con los psicofármacos que se han presentado de ésta manera (clorimipramina, alprazolam, etc.) Finalmente resulta interesante señalar que algunos autores (21) han observado

que éste fármaco tiene una estructura química parecida al tramadol, un fármaco analgésico sobre el que se están estudiando sus propiedades antidepressivas (22), y que también han sido descritos efectos agonistas y antagonistas de la venlafaxina sobre los receptores opiáceos, por lo que una vía de investigación abierta son los posibles efectos antiálgicos de éste fármaco en los síndromes dolorosos asociados a los trastornos depresivos y somatomorfos (21).

1.6. – Citalopram

En cuanto a sus propiedades bioquímicas, nos encontramos frente al más potente inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, dentro de los ISRS (47). Al igual que la sertralina, su potencial de interacciones farmacológicas es escaso, lo que los convierte en fármacos de primera elección frente a pacientes ancianos y/o polimedica-dos. Su concentración plasmática estacionaria se alcanza tras una semana, por lo que, respecto a la dosis, se aconseja empezar con 10 mg./día, aumentándola, al cabo de una semana a 20 mg/día y luego continuar a razón de 20 mg./semana, hasta un máximo de 60 mg./día. Aconsejamos un inicio lento, especialmente en las crisis de pánico, ya que nosotros hemos observado una cierta frecuencia de inquietud/nerviosismo e insomnio como efectos secundarios de inicio, aunque la mayor parte de los trabajos sobre secundarismos se refieren a náuseas, vómitos, sudoración, sequedad de boca y cefaleas, como los más frecuentemente encontrados. Independientemente de que, bioquímicamente, sea el más potente inhibidor de la recaptación de serotonina, nuestra experiencia clínica lo sitúa como un agente antidepressivo, antipánico y antiobsesivo de mediana potencia. Nos resulta interesante por su bajo potencial de interacciones farmacológicas, aunque debe tenerse en cuenta que se han descrito varios casos de sobredosis mortales con dicho fármaco, si bien esto se ha cuestionado porque solo en uno de los casos se encontró el citalopram como único fármaco en la sobreingesta (16). Es uno de los ISRS menos implicado, junto a sertralina, en los síndromes discontinuación (32) y –al igual que todos éstos antidepressivos– se asocia a una alta incidencia de disfunción sexual (30).

1.7. – Moclobemida

Se comercializó con la carta de presentación de ser un IMAO-A reversible (R.I.M.A.) y, aparentemente exento de los clásicos secundarismos que afectaban a los IMAO irreversibles. El paso del tiempo parece haberlo relegado a un antidepressivo de segunda elección, y en nuestra opinión su potencia antidepressiva es de tipo medibaja, si bien esto no ha sido observado por otros autores, quienes le conceden una potencia similar a la imipramina y otros heterocíclicos (5). Está descrita la presentación de un síndrome serotoninérgico cuando se combina con los ISRS ó con heterocíclicos que actúen en la inhibición de la serotonina, como la clorimipramina, por lo que dichas combinaciones parecen desaconsejables (5). Las dosis recomendadas se sitúan entre 150-600 mg./día (28).

1.8. – Nefazodona

Se presentó como un antidepressivo con un potente antagonismo del receptor 5HT₂ que, además, inhibía la recaptación de serotonina (47). Aunque su perfil químico parecía situarlo como un buen antidepressivo en los casos de depresión asociada a ansiedad, agitación e insomnio, el paso del tiempo parece haberlo descartado como un antidepressivo de primera elección y su uso actual parece haberse restringido a los pacientes que presentan disfunción sexual con los ISRS, ya que su potencia clínica antidepressiva nos parece más bien baja. Las dosis recomendadas están en torno a 200-500mg. /día (28, 35). Presenta los mismos problemas señalados al respecto de la fluvoxamina, en cuanto a la interacción con terfenadina, astemizol, cisaprida, alprazolam y triazolam (47).

1.9. – Mirtazapina

Se presentó en el mercado como un antidepressivo perteneciente a una nueva familia neuroquímica, conocida como NASSA, debido –en principio– a su doble acción serotoninérgica y noradrenérgica específica. En teoría, el fármaco intensificaría la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica, siendo un fármaco “dual” que podría incrementar los dos neurotransmisores mencionados pero bloqueando los



adrenorreceptores alfa 2 presinápticos, en lugar de bloquear la bomba de recaptación de un neurotransmisor (5, 47). Sin embargo, nosotros seguimos pensando que es dudoso que exista un efecto puro ó único sobre un solo sistema de transmisión, siendo a nuestro parecer más plausible que al afectarse un sistema neuroquímico se afecten, por homeostasis, el resto de los sistemas. Se recomienda empezar a usar con dosis progresivas, hasta un máximo de 45 mg./día, aunque parece que la dosis óptima se sitúa en 30 mg./día. Creemos que es un antidepresivo de mediana potencia, en general, y su uso preferente estaría en pacientes depresivos que presenten insomnio y ansiedad y muy probablemente en los cuadros mixtos ansioso-depresivos. Sus efectos secundarios principales serían la sedación, la somnolencia, el incremento de peso (aunque esto lo haría recomendable en pacientes que presenten notable pérdida de peso, frente a otros ISRS que podrían incrementar dicha pérdida), el enlentecimiento cognitivo y, raramente la agranulocitosis, aunque es aconsejable realizar una analítica basal durante al menos el primer mes de tratamiento y prestar especial atención a la presencia de fiebre y otros signos de infección (5,35,47).

1.10. – Reboxetina

Se ha presentado como el primero de una nueva clase de antidepresivos: los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina. Creemos que es un antidepresivo de mediana potencia y cuya dosificación diaria –tal y como la presentó el laboratorio en su inicio– no parece recomendable, por la presencia frecuente de insomnio. Es decir, en lugar de prescribirse en dos tomas de desayuno y noche, parece más aconsejable la pauta de desayuno y comida. Ultimamente se esta aconsejando usarla asociada a los ISRS, lo que, teóricamente supondría el abordaje en paralelo de las vías noradrenérgica y serotoninérgica pero se desconocen suficientemente sus potenciales secundarismos, como podrían ser la potenciación de niveles plasmáticos de los fármacos prescritos ó la interacción hepática entre ellos debida al citocromo P450, etc., lo que aconseja una cierta prudencia al respecto. La dosis recomendada está entre 8-10 mg./día (28).

1.11. - Hypericum perforatum

Conocida también como “Hierba de San Juan”, no es un antidepresivo al uso, ya que se ha presentado en el mercado como un derivado de una “planta” (el género “hypericum”, que abarca unas cuatrocientas especies, de la cual solo el “hypericum perforatum” se ha recomendado en el tratamiento de la depresión). Parece interesante incluirlo en ésta revisión, a tenor tanto de su reciente introducción, como del aparente éxito que ésta teniendo en otros países para el tratamiento de las depresiones moderadas-leves. En la magnífica revisión sobre el tema de Medrano y cols. (27) se exponen múltiples aspectos relacionados con el producto, por lo que no nos detendremos sobre el tema, remitiendo al lector interesado a la lectura de dicho artículo. Su mecanismo de acción antidepresiva es desconocido (aunque parece relacionado con la inhibición de la recaptación de neurotransmisores y en especial de la serotonina, al igual que los ISRS) y tiene un período de latencia similar al resto de los antidepresivos. Se indica en las depresiones de moderadas a leves, a dosis de 900 mg./día en tres tomas, aunque parece ser igualmente efectivo en dosis únicas. No parecen existir efectos secundarios relevantes, salvo la fotosensibilidad a dosis elevadas, pero se recomienda evitar su combinación con otros antidepresivos y una cierta prudencia en pacientes polimedicados hasta que se conozca mejor su perfil farmacodinámico, ya que han aparecido interacciones con ciertos fármacos (digoxina, teofilina, warfarina, etc.) (27, 35). No obstante y a la espera de futuras investigaciones nos parece una sustancia prometedora, en los trastornos mencionados (que por otra parte tienen una alta frecuencia en las consultas ambulatorias) y sobre todo teniendo en cuenta el auge que tiene la farmacología “alternativa”, especialmente la fitoterapia, en los pacientes psiquiátricos, habitualmente reacios a la psicofarmacología “oficial”. Como señalan Medrano y cols. (27), al menos permitirá tratar a un grupo de pacientes que antes se quedaban sin tratamiento por rechazo a los psicofármacos habituales.

2. - Nuevos antipsicóticos

Algo similar a lo referido en la introducción al concepto de “nuevos” antidepresivos puede señalarse aquí respecto a la “atipicidad” de los últimos antipsicóticos aprobados en nuestro país. Sorprende que el término “atípico” sea una de las cartas de presentación de dichos fármacos, sin que se especifique muchas veces en que consiste esa atipicidad que se postula como algo inequívocamente positivo. Queremos decir que, por ejemplo, la atipicidad según criterios bioquímicos y fisiológicos no se corresponde, necesariamente, con una atipicidad según criterios clínicos, siendo –a nuestro juicio– prioritarios éstos sobre aquellos (6). Y más en el supuesto de que los conocimientos actuales de la bioquímica y fisiología cerebral fueran completos e inequívocos, que tampoco lo son. Además, resulta interesante señalar, tal y como lo hace Stahl (48), que el término “atípico” puede tener distinto significado para los diversos estamentos implicados en dichos fármacos ya que, para los clínicos puede significar tener pocos síntomas extrapiramidales ó ser relativamente eficaz en los síntomas “negativos”, mientras que para los farmacólogos puede suponer un antagonismo “serotonina 2A/Dopamina 2” y para la industria farmacéutica puede tratarse de un producto nuevo, distinto a los ya existentes. Es seguro que los nuevos antipsicóticos son mucho más fáciles de cumplir que los antiguos, reduciendo el número de recaídas respecto a éstos y es posible que sus secundarismos sean mucho más tolerables, pero ponemos en duda que su eficacia clínica sea mucho mayor, especialmente en lo que se refiere a su efectividad en los síntomas negativos de las psicosis, tal y como se viene postulando. Finalmente y con relación a los mencionados antipsicóticos atípicos, nos sorprende el “redescubrimiento” por parte del mundo

anglosajón, de las propiedades clínicas de la clozapina, hasta colocarlo más ó menos, como “patrón” de éstos fármacos, cuando en Europa se llevaba usando mucho años, antes de su cautelara suspensión por los casos de agranulocitosis. Por cierto, a éste respecto siempre nos ha llamado la atención lo complicado que resulta –en la práctica clínica ambulatoria– la aplicación del

estricto programa analítico de la clozapina y, por el contrario, la absoluta libertad que tenemos –bajo nuestro mejor criterio– de supervisar otros fármacos que también presentan un, nada despreciable, riesgo de agranulocitosis u otras idiosincrasias como, por ejemplo, la carbamacepina.

2.1. – Risperidona

Probablemente es el antipsicótico –de los nuevos– más incisivo que existe en el mercado, por lo que su uso preferente estaría en aquellos pacientes que predomine la sintomatología productiva delirante alucinatoria. Bioquímicamente parece tratarse de un potente antagonista 5HT_{2A}, así como antagonista D₂. Consideramos que su potencia frente a la sintomatología “positiva” esquizofrénica es muy buena, pero nos resulta problemático ajustar la dosis “patrón” de inicio de tratamiento (aunque luego ésta tenga que modificarse, obviamente, en función de la clínica y el paciente). Insistimos que estamos refiriéndonos a pacientes ambulatorios, los cuales tiene unas consideraciones al respecto muy distintas a los pacientes hospitalizados. Es decir, no podemos utilizar el ensayo-error y corregirlo al día siguiente ó a las pocas horas, por ejemplo ante una excesiva sedación ó intolerables extrapiramidismos, tal y como se puede hacer en una unidad de hospitalización. Quizás es que estábamos demasiado acostumbrados al patrón de 90 gotas/día del haloperidol (habitualmente con biperideno asociado), en los pacientes con sintomatología aguda alucinatorio-delirante. El caso es que nos resulta una dosificación excesivamente variable y no parece que dicho tema esté muy resuelto, ya que encontramos autores que, en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, recomiendan dosis medias de mantenimiento de 4,5 mg/día (26, 48), mientras que otros aconsejan dosis de 6 mg/día (20). Y el mismo laboratorio que comercializa el producto indica, en la ficha técnica del fármaco, que la mayoría de los pacientes se beneficiarían de una dosis diaria entre 4 y 6 mg. En todo caso, en lo que parece que está casi todo el mundo de acuerdo es en que una dosis única diaria es preferible al fraccionamiento de la misma, especialmente para mejorar la cumplimentación y disminuir el riesgo de recaídas,



mostrándose en esto más eficaz que los antipsicóticos tradicionales (20, 26, 48). No obstante, es cierto que aunque Mauri y cols. (26) postulan dosis bajas y muestran su dificultad para establecer un ajuste de la dosis individual óptima, los mismos autores señalan que la dosis efectiva mínima basada en la ocupación de receptores D2 y 5HT2A medida por PET), parece quedar establecida en 4 mg./día. Claro que esto es, nuevamente, basarse en las propiedades bioquímicas de un fármaco y -con los conocimientos actuales de la neuroquímica cerebral- insistimos en que, en nuestra opinión, deben priorizarse las propiedades clínicas, sobre las neurofisiológicas, neuroquímicas, etc., necesariamente incompletas aún. Quizás parte de éste problema sea debido a que, en su presentación inicial, el fármaco se recomendó en dosis de hasta 16 mg./día (con lo cual empezó a ser frecuente encontrarse en la clínica con una exagerada proporción de secundarismos asociados al fármaco) y actualmente la misma empresa farmacéutica reconoce que dosis por encima de 10 mg./día no han demostrado ser más eficaces que dosis más bajas. Y según Stahl (48), ha quedado demostrado que las dosis usadas en la práctica clínica son menores que las sugeridas a partir de los ensayos clínicos iniciales. Incluso, para éste autor, disminuyendo la dosis se consigue, a menudo, reducir los efectos secundarios sin perder eficacia clínica.

Su eficacia en los trastornos esquizofrénicos está hoy en día fuera de toda duda, pero mantenemos nuestras reservas respecto a los efectos secundarios del producto. En nuestra opinión, encontramos numerosos casos de amenorrea cuando lo empleamos en mujeres, incluso a dosis de 3-4 mg./día. Y para algunos autores (48), el aumento de prolactina con risperidona es más alto que con haloperidol. Asimismo y a las dosis señaladas, tampoco nos resulta infrecuente encontrar síndromes extrapiramidales, especialmente temblor de manos, aunque es éste caso si nos resultan menores que con el haloperidol pero obligan, habitualmente, a usar correctores anticolinérgicos. Por otro lado, parece que es un antipsicótico atípico no implicado en el desarrollo de hiperglucemia, al contrario que lo están varios de los otros (fundamentalmente clozapina y olanzapina), si

bien el mecanismo de producción de éste secundarismo no está, aún, aclarado (24). También consideramos interesante que es el único antipsicótico atípico que se presenta en una formulación líquida, lo que a veces es una gran ventaja. Finalmente, resulta prometedor su uso en otros trastornos no esquizofrénicos, como puedan ser las agitaciones demenciales ó los trastornos bipolares. En éstos últimos cuadros parece mostrar ventajas sobre los viejos antipsicóticos, (42,52) incluso se postula un cierto efecto antidepresivo, llegando a describirse algún cuadro de inducción maníaca a dosis altas de risperidona (42).

2.2. – Olanzapina

Se trata de un derivado tienobenzodiazepínico que muestra afinidad por diversos receptores de neurotransmisores, con unas propiedades estructurales y farmacológicas parecidas a la clozapina. En nuestra práctica clínica habitual, es decir, con pacientes ambulatorios, nos resulta uno de los antipsicóticos atípicos más atractivos de usar. Esto es así por varios motivos, pero fundamentalmente por la gran facilidad de uso que tiene, al presentarse como una dosis media y única de 10 mg./día, aunque es cierto que, en muchos casos, las dosis que habitualmente acabamos usando son mayores (normalmente entre 10-20 mg/día) que las aconsejadas en los ensayos clínicos (48); incluso en una ocasión tuvimos la experiencia de llegar a megadosis de 50 mg/día, con una importante ganancia en la eficacia y sin efectos secundarios relevantes (33). Sin embargo, para iniciar un tratamiento en un paciente ambulatorio psicótico productivo, nos resulta muy cómodo y especialmente, fácil de aceptar por el sujeto, ya que suele ser entendido como un inductor del sueño (síntoma que, al contrario que los síntomas productivos, es habitualmente reconocido por éste tipo de pacientes). También juega a su favor el hecho de que tiene un prospecto relativamente "amable" para éstos pacientes. Esto nos resulta un tema interesante, a la hora de la práctica diaria. No se trata, creemos, de ceñirnos exclusivamente a temas legales ó incluso erróneamente interpretados -en nuestra opinión- como "éticos" (Quizás acabe resultando menos ético dejar de tratar a un paciente esquizo-

frénico porque rechaza tomar la medicación, que hacerle creer que se le da una medicación para dormir, lo cual tampoco es del todo incierto). En el tema de los prospectos nos encontramos con un serio problema, a la hora de prescribir los antipsicóticos, ya que suele ser común que los pacientes abandonen el tratamiento -ó incluso no lleguen a iniciarlo- en cuanto leen que la indicación principal es la esquizofrenia y a éste respecto añoramos el antiguo prospecto de una marca comercial (hoy retirada de la financiación del Sistema Nacional de Salud), que combinaba perfenazina y amitriptilina, en cuyas indicaciones se hablaba de trastornos ansiosos, depresivos y solo muy al final, se nombraba la indicación de esquizofrenia, con lo cual y en función de la pericia para ajustar la dosis de perfenazina, se conseguía muchas veces -especialmente en los trastornos paranoides- que tomaran la medicación y disminuyese la intensidad de los cuadros, al menos para un mejor abordaje de la situación.

Consideramos que, en líneas generales, la olanzapina no es tan eficaz como la risperidona en el tratamiento inicial de la sintomatología productiva aguda, especialmente si predominan síntomas paranoides. Sin embargo, una vez iniciado el tratamiento, resulta mucho más cómodo de mantener y para nosotros, ha supuesto un gran avance en los tratamientos de mantenimiento de los pacientes crónicos. También es un dato a su favor el hecho de no precisar, casi nunca, el uso de correctores anticolinérgicos. La presentación reciente de una formulación dispersable del producto viene a ocupar un papel similar (aunque no tan eficaz) a la formulación líquida que existe ya en la risperidona (ó en el haloperidol y la tioridazina, por ejemplo). Al igual que está sucediendo con el resto de los antipsicóticos atípicos, está por confirmar su papel en otras patologías distintas a la esquizofrenia, donde su uso se presenta esperanzador, como puedan ser los trastornos bipolares (42, 48, 52) ó los trastornos de pánico refractarios (18), especialmente si subyace un trastorno de personalidad.

Respecto a los efectos secundarios, nos resulta muy común el encontrar sedación al inicio del tratamiento y especialmente, ganancia de peso a medida que avanzamos en el mismo. Consideramos que esto es un

problema importante, cuya solución no parece fácil, al margen de que pueda tener ó no otras implicaciones más relevantes aún no aclaradas, como la hiperglucemia asociada a su uso (24). Pero es indudable que la ganancia de peso es uno de los factores que más condiciona el poder seguir manteniendo el fármaco, ya que los pacientes, especialmente si son mujeres, presionan para su sustitución. Nosotros estamos ensayando, en unos cuantos casos, la asociación de olanzapina con topiramato en pacientes bipolares, no solo buscando una mayor estabilización psicopatológica, sino intentando aprovechar la anorexia y pérdida de peso descrita con el uso de topiramato (40), que contrarrestaría la ganancia secundaria a la olanzapina. Sin embargo, aún es pronto y la muestra es escasa para que podamos ofrecer conclusiones fiables al respecto.

2.3. – Zuclopentixol

Se trata de un neuroléptico del grupo de los tioxantenos, en el que nuestro grupo de trabajo tiene escasa experiencia, salvo en los tratamientos depot, donde acostumbramos a pautar 200 mg./3-4 semanas, con buenos resultados para lo que se busca en éste tipo de pacientes, habitualmente esquizofrénicos crónicos con problemas para mantener medicación oral diaria. En alguna ocasión lo hemos usado en su presentación “acufase” para el tratamiento de pacientes con importante agitación y nos ha resultado muy útil en éstos casos para intentar evitar el ingreso, incluso pautándolo cada 48 horas, repetidamente, durante una ó dos semanas hasta que mejoran y puede entonces continuarse con el depot. Para su prescripción diaria, bien en forma de grageas ó de gotas, incluso a dosis tan bajas como menos de 10 gotas/día, nos resulta muy eficaz, pero nos parece excesivamente sedante y con secundarismos de hipotensión, mareos y lentitud de movimientos, aunque existen casos en que puede resultar interesante su aplicación si buscamos una sedación importante, aunque quizás sea inconveniente en ancianos. Las dosis recomendadas del producto están en torno a 20-30 mg./día para la vía oral y entre 1-2 ampollas (200-400 mg.) cada 2-4 semanas, para la formulación depot, mientras que para el “acufase” se



aconseja entre 1-3 ampollas (50-150 mg.) cada 48-72 horas, durante un máximo de dos semanas.

2.4. - Sertindol

Este neuroléptico atípico se retiró del mercado aproximadamente un año después de su introducción en España, al parecer por varias muertes súbitas relacionadas con las alteraciones cardiológicas que producía. Se mantuvo un tiempo en el mercado, a pesar de que la FDA americana venía siguiendo de cerca los efectos de prolongación del intervalo electrocardiográfico QT corregido (35). Sin embargo, esto no fue explicitado al principio, al menos de una manera clara, por la empresa fabricante del producto cuando se introdujo en nuestro país. Quizás tanto la industria farmacéutica, como los médicos, deberíamos reflexionar conjuntamente sobre éste tipo de cuestiones, que vuelven a mostrar la necesidad de una extrema prudencia a la hora de utilizar un fármaco de reciente introducción en el mercado y que –habitualmente– suele presentarse con un bondadoso perfil de efectos secundarios. Basta recordar a éste respecto la polémica que se está generando con el bupropión, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y dopamina (47), utilizado en Estados Unidos hace muchos años, aparentemente sin problemas relevantes, y de reciente introducción en Europa como fármaco para abandonar la dependencia al tabaco, pero sobre el cual ya está planeando la sombra de varias muertes asociadas al consumo del mismo y aunque aún no se ha demostrado una relación directa de dicho producto con los fallecimientos, ya hace tiempo se viene insistiendo en la prudencia de su asociación con diversos fármacos, fundamentalmente por las interacciones mediadas por el citocromo P450 (28, 35, 36).

2.5. – Quetiapina

A la hora de escribir el presente artículo, éste fármaco es el último de los antipsicóticos presentados en el mercado psicofarmacológico español. La experiencia de nuestro grupo de trabajo con él es relativamente escasa, por el momento, así que no podemos aportar mucho al respecto. Sin embargo, su uso en ancianos a dosis bajas

(generalmente entre 50 y 100 mg./día), nos resulta muy útil, ya que encontramos que produce muchos menos síndromes extrapiramidales y cuadros confusionales que el resto de los antipsicóticos (2). Parece tratarse de un antipsicótico atípico, derivado de dibenzotiazepina, que recuerda mucho a la clozapina por su perfil de unión a los receptores, ya que siendo un antagonista de varios de ellos, presenta una baja afinidad por los D1 y D2 de dopamina; algo mayor para los 5HT_{2A} de serotonina, moderada para los alfa-1-adrenérgicos y los H1 de histamina y apenas afinidad para los receptores muscarínicos (15,28,35,37). Aún pareciéndose en esto a la clozapina, parece que presenta una menor afinidad por todos los tipos de receptores que ésta, por lo que produciría menos efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos (37) y, para algunos autores (28), su baja incidencia de efectos extrapiramidales vendría determinada por su actuación preferente en el área A10 mesolímbica. Los efectos secundarios más comúnmente descritos son la somnolencia y la sedación (28, 37) (atribuidas al bloqueo H1 y alfa-1, respectivamente), por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg./día, con ascensos muy lentos si la situación lo permite, hasta llegar a una dosis media de 300-400 mg./día, -a partir del quinto día de iniciado el tratamiento-, en dos tomas diarias, recomendándose no superar los 800 mg./día. Hay autores que postulan una dosis única diaria, una vez estabilizado el paciente y para dosis inferiores a 400 mg./día (48). Un cierto inconveniente de éste fármaco es su presentación en comprimidos de tres dosis distintas (25,100 y 200mg.,respectivamente) y que los mismos no están ranurados, por lo que partirlos resulta difícil y obliga a prescribir varias dosificaciones. Otros secundarios menos frecuentes parecen ser las cefaleas y el insomnio (37). Por el contrario, datos a favor del uso de éste antipsicóticos serían: la práctica ausencia de efectos extrapiramidales; la no elevación de la prolactina y el hecho de que quizás sea el antipsicótico de elección para los enfermos parkinsonianos (48). Asimismo y como pasa con la risperidona y la olanzapina, su uso puede ser prometedor como coadyuvante de los trastornos bipolares, sin presentar - aparentemente - los inconvenientes del uso de los antipsicóticos clásicos en éstos trastornos

(42, 48, 52). Finalmente, cabe señalar un raro secundarismo, encontrado en perros, pero no en primates ni en humanos, como es la aparición de cataratas, que ha hecho que la FDA se cuestione controles oftalmológicos cada seis meses durante la terapia de mantenimiento (37, 48).

3. - Nuevos eutimizantes

No parece que hasta el momento actual ninguno de los denominados “nuevos” eutimizantes haya podido superar la eficacia de los “clásicos” (litio, valproato y carbamacepina) en el tratamiento de los trastornos bipolares. Incluso y salvo para algunas indicaciones como la “manía disfórica” ó contraindicaciones e intolerancia para usar el carbonato de litio, parece que éste fármaco sigue siendo el preferido, como primera opción, en dichos trastornos (12, 42), al margen de que los estudios y la experiencia a largo plazo sobre dicho producto siguen siendo mucho mayor que para el resto, incluidos los ya considerados “clásicos” eutimizantes, como son el valproato y la carbamacepina (52). Nos resulta curioso tener que señalar ya como “clásicos” a éstos dos últimos fármacos, aún cuando era de esperar estudios a más largo plazo sobre la eficacia de los mismos en los trastornos bipolares (profilaxis de los mismos, eficacia en las diversas fases, etc.). Sin embargo, la aparición en el mercado de nuevos productos obliga a dedicar un breve apartado a los mismos, aunque hacen falta aún muchos más estudios y sobre todo, experiencia clínica a más largo plazo con ellos, para poder extraer conclusiones fiables sobre su uso, ya que estamos de acuerdo con otros autores cuando señalan que las investigaciones clínicas al respecto son todavía escasas (12). Finalmente, nos llama la atención que casi todos los fármacos que actualmente se propugnan como eutimizantes, pertenezcan a los denominados “antiepilépticos”, aunque profundizar sobre esto implicaría resucitar “viejas” teorías psiquiátricas como, por ejemplo, el efecto “kindling” y ello escaparía a la intención de éste trabajo.

3.1. – Gabapentina

Parece que de todos los nuevos eutimizan-

tes, es el fármaco que menos secundarismos e interacciones relevantes presenta, lo que le convierte en un producto cómodo de usar, ya que resulta ser un fármaco seguro por su perfil de administración y absorción (12,35). Se trata de un anticonvulsivo, análogo del GABA, aunque con un mecanismo de acción distinto a éste (52). No existe aún un total acuerdo respecto a las dosis -para su uso en el trastorno bipolar-, aunque parece ser que éstas se sitúan entre 600 y 2.400 mg./día, en varias tomas (42, 52). Nuestra experiencia con éste fármaco es que tiene un cierto efecto ansiolítico, por lo que aborda de alguna manera los estados de ansiedad generalizada de los pacientes bipolares y, de hecho, algunos autores (52) encuentran que esa puede ser una próxima indicación del producto, que también parece resultar eficaz en ciertos casos de fobia social y trastornos de pánico. Pero a pesar de llegar a dosis de 2.400 mg./día, (asociándolo con carbonato de litio y/o con antipsicóticos atípicos) nosotros no conseguimos encontrar una adecuada eficacia en la estabilización de la mayor parte de los trastornos bipolares. Sin embargo y aunque no se dispone aún de suficientes estudios controlados, otros autores (12, 52) si parecen haber encontrado resultados prometedores en algunos casos, por lo que su utilidad está aún por confirmar. No obstante y tras nuestra experiencia con el fármaco, creemos que no es aconsejable su uso en monoterapia para los trastornos bipolares, quedando la posibilidad de usarlo combinado con otros eutimizantes, cuando la patología se haya mostrado resistente a las combinaciones habituales.

3.2. – Topiramato

Se trata de un anticonvulsivo estructuralmente nuevo, derivado de la fructosa con sulfamato sustituido, sobre el que están surgiendo estudios para las fases maníacas -ya que parece tener un cierto efecto de disminución del estado de ánimo- del trastorno bipolar (40, 42, 52). Los efectos secundarios más frecuentemente encontrados son la anorexia y pérdida de peso, lo que visto desde un lado positivo- puede tener su aplicación en casos de bulimia ó en pacientes bipolares obesos (40), especialmente asociado al carbonato de litio ó antipsicóticos cuando éstos ha provocado





ganancia de peso como secundarismo. Otros efectos secundarios, relativamente frecuentes, son las parestesias, somnolencia, náuseas, fatiga, dificultades de concentración y memoria y la mencionada disminución del estado de ánimo (42, 52). Mucho menos frecuente, pero quizás más relevante, es la posibilidad de que produzca cálculos renales (42, 52) y últimamente se están comunicando casos de miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho (3). Según la empresa farmacéutica que comercializa el producto (circular de la Directora Técnica, de Noviembre de 2001), ésto es algo excepcional, habiéndose comunicado desde la introducción del producto y hasta mediados de Agosto de 2001 un total de 23 casos (22 en adultos y el otro en un paciente pediátrico), sobre un total de más de 825.000 pacientes tratados. Se recomienda usar una dosis promedio de 200 mg./día, con unos rangos de 100 a 400 mg./día, en dos tomas. Nuestra experiencia, aunque escasa, nos permite dudar que tenga una gran eficacia como estabilizador de los trastornos bipolares, aunque como nos ha sucedido con la gabapentina, lo hemos empleado en los pacientes más resistentes a las terapias convencionales, lo cual implica un importante sesgo en éstas patologías. No obstante, creemos que esto resulta común cuando sale un psicofármaco nuevo al mercado ya que, faltos de manejo con el producto, habitualmente comenzamos a usarlos en pacientes que se han mostrado refractarios a varias terapias clásicas y es muy posible que la falta de respuesta previa, habitualmente también asociada con cronicidad, indiquen un pronóstico malo, en sí mismo. Al margen de esto, mantenemos un moderado optimismo respecto al topiramato asociado en politerapia a los eutimizantes clásicos, ya que la pérdida de peso puede resultar un beneficio importante en el análisis global de éstas terapias, independientemente de que estudios futuros muestren si resulta útil ó no en las patologías bulímicas no asociadas a trastornos bipolares.

3.3. – Otros eutimizantes

Nuestro grupo de trabajo no tiene experiencia, salvo anecdótica, con el resto de los nuevos eutimizantes, por lo que declinamos hacer comentarios al respecto, ya

que el objetivo principal de ésta revisión es, precisamente, comparar nuestra práctica clínica con la obtenida de la literatura científica (y la aportada por la industria farmacéutica) sobre los psicofármacos actuales. Solo a modo de reseña, indicaremos que se están produciendo aportaciones en el tratamiento de los trastornos bipolares con otros anticonvulsivantes, principalmente con la lamotrigina y la oxcarbacepina (42, 52). Respecto a éste último, cabe señalar que la ya contrastada eficacia de su análogo, la carbamacepina, en éstas patologías permite ser moderadamente optimistas respecto a su uso ya que, además, parece presentar menos secundarismos e interacciones y apenas problemas con los niveles sanguíneos del producto, que se recomienda a dosis de 600-1200mg./día en monoterapia, aunque podría aumentarse en tratamientos combinados (28).

4. -Nuevos ansiolíticos e hipnoticos

4.1. –Buspirona

Aunque en la actualidad prácticamente está retirada del mercado farmacéutico español, sus comienzos fueron prometedores, ya que se introdujo como un nuevo fármaco ansiolítico, perteneciente a la familia de las azaspirodecanodionas (7), no sedante, y sobre todo, no relacionado químicamente con las benzodiazepinas, lo que parecía augurarle un efecto ansiolítico sin los inconvenientes de éstas, especialmente las alteraciones cognitivas y la dependencia farmacológica. Su mecanismo de acción está basado en el aumento de las actividades noradrenérgicas y dopaminérgicas y una disminución de las serotoninérgicas, por tener afinidad específica sobre los receptores serotoninérgicos 1A sin afectar al complejo GABA (41). Inicialmente se postuló su uso en el Trastorno de Ansiedad Generalizada y posteriormente como coadyuvante en otros trastornos (Sd. depresivo, impulsividad, abstinencia alcohólica, etc.) (7). Uno de los primeros problemas que planteo fue que tenía un periodo de latencia en torno a dos semanas para empezar a ejercer su acción (28), lo que provocaba que la mayor parte de pacientes ansiosos abandonara el tratamiento por supuesta falta de eficacia. También se describieron síndromes serotoninérgicos.

nérgicos en asociación con otros antidepresivos (fluoxetina, trazodona), sí bien nunca con buspirona como único tratamiento. Se recomendó una dosis entre 15 y 40 mg./día, aunque se ha comprobado que individuos sanos han llegado a tolerar 2.400 mg./días, sin efectos letales (41).

4.2. - Alprazolam Retard

Las dificultades asociadas al uso de alprazolam, entre otras los fenómenos de rebote de la ansiedad, que motivan dosificarlo 3-4 veces al día debido a una vida media corta del producto, promovieron la aparición del alprazolam de "liberación sostenida," como una oportunidad de fácil manejo y disminución de los problemas asociados a la presentación inicial de dicha benzodiazepina, al mostrarse como un producto que mantenía los niveles plasmáticos en rangos terapéuticos de forma prolongada y estable, mejorando la eficacia, la cumplimentación y los efectos secundarios (13). Aunque al principio se aconsejó la pauta de una dosis al día, preferentemente nocturna y entre rangos de 2 a 6 mg., nuestra impresión es que funciona mejor una dosificación del fármaco en dos tomas, cada doce horas. Asimismo, nuestra experiencia es que el fármaco resulta bastante menos eficaz que el alprazolam simple en los trastornos de pánico y tiene una eficacia similar en los Trastornos de Ansiedad Generalizada, si bien en éstos últimos casos la fórmula "retard" es más cómoda, más fácil de cum plim entar y con menos riesgo de abuso.

4.3. - Zolpidem

Es un hipnótico que pertenece a una familia química y terapéutica distinta a las benzodiazepinas, las imidazopiridinas, que parecen tener una selectividad específica para los subtipos de receptores omega del complejo receptor GABA-A (17,28). Al entusiasmo inicial que despertó su presentación, al atribuirle un bajo riesgo de producir abuso y dependencia, comparándolo con las benzodiazepinas de vida media corta, ha seguido un período de reflexión que aconseja moderar el optimismo, empezándose ya a cuestionar las diferencias clínicas reales entre ambas familias de fármacos y no resultando tan infrecuente el

abuso de zolpidem, cuyo síndrome de abstinencia cursa, a veces, con síntomas graves, tales como cuadros paranoides ó crisis comiciales (17). Se recomienda una dosis patrón de 10 mg. nocturnos, aunque en los pacientes ancianos se aconseja empezar por 5 mg. Nuestra experiencia es que es un buen inductor del sueño, pero tiene una vida media excesivamente corta, con lo que resulta difícil que se mantenga el sueño más allá de cinco horas.

4.4. - Zopiclona

Se trata de un hipnótico no benzodiazepínico, perteneciente a las ciclopirononas, que parece actuar sobre el complejo gaba-receptor, que incidiría sobre la transmisión gabaérgica y el ionóforo de cloro, pero en un lugar distinto al de las benzodiazepinas, aunque al igual que éstas, parece poseer acciones hipnóticas, ansiolíticas, anticonvulsivantes y miorrelajantes (28). Se aconseja una dosis óptima de 7,5 mg. nocturnos y nuestra experiencia es que mantiene el sueño en torno a seis horas, aunque suele provocar un desagradable sabor de boca al despertar. Al igual que ha sucedido con el zolpidem, su entusiasmo inicial, respecto al bajo riesgo de desarrollar tolerancia y abstinencia se ha visto disminuido con el uso, ya que si bien su potencial de abuso frente al zolpidem parece ser algo menor, también se han descrito casos de dependencia a la zopiclona (17).

4.5. - Midazolam

Se trata de un hipnótico benzodiazepínico, perteneciente a las triazolobenzodiazepinas, de eliminación ultrarrápida (menor de tres horas)(28,35), sobre el que nuestro grupo de trabajo tiene escasísima experiencia, limitándose ésta a algunos casos en los que el paciente ha probado ya casi todos los hipnóticos del mercado y refiere seguir sin dormir. Parece que su uso principal clínico esta siendo como inductor sedante prequirúrgico (35).

5. - Algunos efectos secundarios de los nuevos psicofarmacos

5.1. - Antidepresivos

Se presentaron en el mercado para compe-



tir con los heterocíclicos y, al principio se insistió en la falta de efectos secundarios relevantes, por oposición a los clásicos antidepressivos. El paso del tiempo ha mostrado que si bien no se presentan, habitualmente, los mismos efectos secundarios que aparecían con los antidepressivos clásicos, no es cierta la ausencia de secundarismos importantes, incluso alguno de ellos puede ser de graves características. Parece que los más relevantes, aunque afortunadamente no los más frecuentes, son: la posibilidad de un síndrome serotoninérgico (8, 19, 25, 29, 41); los accidentes cerebrovasculares, especialmente en asociación con otros fármacos (11, 44); la provocación de trastornos del movimiento, fundamentalmente síndromes extrapiramidales (23) y la interacción farmacológica, mediada ó no por el complejo del citocromo P450 (16, 28, 35, 47).

La posibilidad de un síndrome serotoninérgico obliga a una extrema cautela para evitar la asociación de fármacos que aumenten la disponibilidad de serotonina en el sistema nervioso central (41), y esto exige una prevención especial cuando, por ejemplo, nos planteamos la sustitución de un antidepressivo por otro, especialmente si se trata de un IMAO, ó el paciente está tomando triptófano, pero también si cambiamos de un ISRS a otro sin un prudente tiempo de lavado, sobre todo si el ISRS previo es la fluoxetina, ó cuando usamos estrategias de potenciación con dos antidepressivos ISRS (y a éste respecto conviene recordar que el citalopram es el más potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina).

La presencia de movimientos anormales asociados al uso de ISRS es algo descrito desde, prácticamente, la introducción esto fármacos en el mercado. No parecen ser relevantes en la mayor parte de los casos aunque, en nuestra experiencia, la presencia de temblores de las extremidades superiores y acatisia, especialmente al inicio del tratamiento, es algo común con los ISRS. En una extensa revisión sobre el tema, a través del Medline, Leo (23) encontraba la publicación de 71 casos de síntomas extrapiramidales inducidos por los ISRS hasta 1996. De ellos, la acatisia aparecía en un 45,1%, la distonía en un 28,2%, el parkinsonismo en un 14,1% y las discinesias en un 11,3%. El aumento de ISRS en el mercado desde entonces haría interesante una

actualización de revisiones similares.

El tema de las interacciones farmacológicas de los ISRS resulta algo complejo. En nuestra opinión, el citocromo P450 está adquiriendo un importante protagonismo en el asunto, pero creemos que resulta muy difícil, en la práctica diaria, recordar todos los isoenzimas, familias de los mismos y sistemas relacionados con dicho citocromo y, por tanto, prácticamente imposible recordar, a través de esto, cuales son los fármacos potencialmente peligrosos (no solo los psicofármacos) de asociar. A éste respecto y mediadas ó no las interacciones por el citocromo P450, parece que los mayores problemas estarían en la asociación de ISRS con anticoagulantes del tipo acenocumarol y warfarina; con antihistamínicos del tipo terfenadina y astemizol; con cisaprida; con antimigrañosos de la familia del sumatriptan; con la seligilina y con otros IMAOS y con triptófano (15), aunque las interacciones potencialmente peligrosas descritas, por ejemplo, con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central son prácticamente innumerables (46).

Un efecto secundario menos relevante por la gravedad que provoca, pero muy importante por la dificultad que implica su manejo y especialmente por los problemas que conlleva mantener el tratamiento es la presencia de disfunción sexual secundaria al uso de los ISRS. El Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos, liderado por Montejo (30), lleva mucho tiempo insistiendo sobre éste tema y a ellos debemos las aportaciones más relevantes realizadas en nuestro país. Todos los ISRS han presentado éste problema y su incidencia con el uso de los mismos -en un grado u otro de disfunción sexual- no baja del 50% con cualquiera de ellos, por lo que parece ser un síntoma necesario de preguntar a los pacientes, ya que las comunicaciones espontáneas de dichos problemas son mucho menores. Todo ello, al margen de lo complicada que es la solución a éstos trastornos, ya que las diferentes alternativas propuestas no resultan, en nuestra opinión, muy eficaces, salvo cuando se acaba sustituyendo el ISRS por otro antidepressivo no ISRS.

Finalmente y aunque no puede considerarse un efecto secundario en sí mismo, resul-

ta cada vez más frecuente el Síndrome de Discontinuación asociado a la supresión - ó incluso disminución de la dosis - de muchos ISRS, fundamentalmente Paroxetina y Venlafaxina (31, 32, 34). Nos hemos extendido sobre el tema en el apartado dedicado a éstos fármacos, pero volvemos a insistir en que, en otros países, la cuestión parece haber llegado ya a los Tribunales de Justicia, al margen de que sea muchas veces incómodo y alarmante para los pacientes, por lo que no parece aconsejable ignorarlo (39).

5.2. – Antipsicóticos

Insistimos en el gran avance que han supuesto éstos fármacos, respecto a la menor relevancia e intensidad de los efectos secundarios, comparándolos con los antipsicóticos clásicos. Esto ha supuesto una mejor aceptación por parte de los pacientes, con todo lo que ello conlleva en el análisis global del tratamiento de las psicosis (menor riesgo de recaídas, notable atenuación de la sintomatología productiva, disminución de las hospitalizaciones etc.). Por tanto, hablar de los secundarios implica -de entrada- explicar que, ni por asomo, éstos remedan a lo que estábamos acostumbrados a encontrarnos con los “viejos” antipsicóticos. Pero, aún así, es evidente que encontramos efectos secundarios asociados a su uso. Por ejemplo, la amenorrea es, a nuestro entender, bastante frecuente con el uso de risperidona. La hipotensión es común al inicio de tratamiento con quetiapina y la ganancia de peso es innegable con el uso de olanzapina. A éste respecto, resultarían interesantes los trabajos futuros que analicen las relaciones entre el uso de antipsicóticos atípicos, la ganancia de peso y la hiperglucemia (24), ya que aunque el mecanismo de la relación “antipsicóticos-obesidad-diabetes” no esté aún aclarado, es de sobra conocido el riesgo de la obesidad para el desarrollo de la diabetes tipo 2 y también su influencia negativa en las patologías cardiovasculares, especialmente si se asocian otros factores de riesgo, como el tabaquismo, que para algunos autores (48), existe en más del 80% de los esquizofrénicos, generalmente unido a vida sedentaria y dietas poco saludables. Finalmente y aunque sea de manera anecdótica,

tampoco hay que excluir el riesgo de síndrome neuroléptico maligno asociado a los nuevos antipsicóticos (14) que, aunque infrecuente, ha sido descrito prácticamente con todos los antipsicóticos existentes (al margen de estar descrito también con múltiples fármacos) y como es sabido, conlleva un importante riesgo de mortalidad.

5.3. – Eutimizantes

No nos resultan especialmente llamativos los secundarismos asociados al uso de nuevos eutimizantes, aunque como ya hemos señalado en el apartado referente a los mismos, nuestra experiencia al respecto es anecdótica, salvo para la gabapentina y el topiramato. Al margen de los cálculos renales y glaucoma (3,42) que hemos comentado para el topiramato -aunque debe insistirse en su infrecuente presentación-, consideramos que la anorexia/pérdida de peso también asociada a éste producto puede entenderse como un beneficio, en función de en que pacientes lo usamos. Finalmente y aunque carecemos de experiencia con éstos productos, parece que la Lamotrigina se ha asociado a casos de exantema cutáneo y de síndrome de Stevens-Johnson y la vigabatrina -al parecer poco eficaz en los trastornos bipolares- a síndromes psicóticos en epilépticos (52).

5.4. – Ansiolíticos/Hipnóticos

Tampoco nos resultan relevantes los efectos secundarios asociados al uso de los nuevos ansiolíticos/hipnóticos, salvo los casos ya descritos de dependencia a zolpidem y zopiclona (17), que aconseja adoptar una serie de precauciones con éstas sustancias de manera similar a las adoptadas con los hipnóticos benzodiazepínicos.

6. - Uso clínico actual de los psicofármacos clásicos

Llama la atención que, como indicábamos al comienzo de éste artículo, los psicofármacos clásicos casi han desaparecido de la práctica clínica habitual. Al menos, en las listas de psicofármacos más prescritos en España en el año 2000, los cuatro primeros puestos pertenecían a dos antipsicóticos nuevos (Olanzapina y Risperidona, que -a



su vez- eran los dos fármacos que más habían facturado en España, del total de fármacos) y a dos antidepresivos ISRS (Paroxetina y Fluoxetina) (38). Parece que, hoy en día, los ISRS se han convertido en fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión y creemos que esto es debido, fundamentalmente, a la menor frecuencia de efectos secundarios -al menos a la mejor tolerancia de ellos- ó a la aparente menor gravedad de los mismos, cuando éstos de presentan, aunque no sabemos muy bien si ésto último no estará condicionado, en exceso, por la información que nos presenta continuamente la industria farmacéutica. No nos parece mal que dichos fármacos se estén imponiendo, relegando a los clásicos y de hecho, pensamos que si ésto es así en todo el mundo será porque el balance global del uso de los mismos es preferible a los psicofármacos clásicos. Sin embargo, lo que más nos llama la atención es la aparente “polivalencia” de los ISRS para todo tipo de patologías psiquiátricas sin que, al menos hasta el momento, parezca que la eficacia de dichos fármacos sea mejor que la de los heterocíclicos en las mismas. Nos referimos, en concreto, a los trastornos obsesivos, las crisis de pánico ó la fobia social, incluso en ciertos subtipos de depresión (50,51). Resulta curioso observar como un clínico en la actualidad es capaz de utilizar, sin demasiadas dudas, 250 mg./día de clorimipramina si se encuentra frente a un paciente con una clara patología obsesivo-compulsiva, ya que parece obvio que la clorimipramina no ha sido aún superada frente a éstos trastornos (49) y, sin embargo, no llega a plantarse las mismas dosis (ni aún dosis menores) de dicho producto frente a una depresión severa, utilizando habitualmente y en primer lugar, los ISRS y solo cuando éstos han sido ineficaces (generalmente tras el uso de dos de ellos), se plantea el uso de heterocíclicos, cuando no el ingreso hospitalario del paciente, antes que probar fármacos que, en la actualidad, han adquirido una patina de peligrosos ó intolerables para el paciente. Estaríamos de acuerdo en que ésto puede ser así si utilizamos el mismo rasero para todo. Es decir, si la clorimipramina es potencialmente peligrosa (y no dudamos que pueda serlo, pero también pueden serlo los ISRS), lo será tanto si se usa para el TOC, como si se

usa para el sd. depresivo. Y no nos vale aducir que para el TOC no se ha descubierto nada más potente, porque tampoco parece que, actualmente, existan antidepresivos más potentes para las depresiones severas (en especial para la melancolía) que los heterocíclicos y sin embargo se tienden a usar los ISRS. Al menos, los trabajos que comparan ambos grupos de fármacos no muestran una eficacia mayor de los ISRS y encima, son escasas las publicaciones metodológicamente correctas (50). No pretendemos señalar que los ISRS son ineficaces. Creemos que su presencia mejora las posibilidades terapéuticas en el tratamiento de las depresiones de una manera excepcional, debido fundamentalmente a su mejor tolerancia, a su facilidad de uso, a su mejor cumplimentación y su mayor seguridad en conjunto, tanto en casos de sobredosis, como en psicopatologías asociadas a deterioro cognitivo, comorbilidad orgánica y/o plurifarmacología (53). Es decir, son una gran ayuda en el actual arsenal terapéutico antidepresivo. Pero una errónea interpretación de ésto nos puede llevar a pensar que ya no deben seguir usándose los heterocíclicos y, por ende, llegar con el tiempo a la desaparición de los mismos. Recordemos que, en el mercado nacional, solo existe ya un IMAO clásico (y no precisamente el mejor). Es evidente que, al final, lo que no se prescribe, deja de ser rentable a la industria farmacéutica y a veces ciertos laboratorios prefieren promocionar fármacos más rentables económicamente, que otros que producen menos ingresos, aunque ambos sean comercializados por la misma empresa. Pero ésto no debe hacernos creer que los heterocíclicos no deben seguir teniendo - hoy por hoy - su puesto en la psicofarmacología. Estamos totalmente de acuerdo con Vallejo (50) en que su futura -y presumible- desaparición ensombrecería el panorama terapéutico de ciertos síndromes psiquiátricos (melancolía, trastornos obsesivos, depresiones delirantes, etc.). Respecto a los nuevos antipsicóticos, creemos que la gran aportación de los mismos ha sido -fundamentalmente- su facilidad de uso y por tanto, su notable mejoría en la cumplimentación del paciente. En nuestra opinión se ha conseguido, en muchos casos, que el paciente tome los antipsicóticos, dado que no les resulta excesivamente

te difícil aceptar una sola dosis diaria que, además, no les causa excesivos efectos secundarios (al menos comparándolos con los antipsicóticos clásicos). Y esto ha supuesto, afortunadamente, la notable mejoría del proceso psicótico en muchos pacientes. Pero tampoco debemos creer - como erróneamente consideran a veces los familiares de los pacientes- que la presencia de dichos fármacos supone la exclusión de los viejos antipsicóticos. No vamos a entrar en el interesante debate del precio de los viejos y los nuevos antipsicóticos, con relación a sus ventajas e inconvenientes terapéuticos, ya que entendemos que las autoridades sanitarias tienen suficiente criterio para saber el motivo de la aprobación de un psicofármaco a un precio determinado. Pero, al margen de esto, consideramos que la aportación de éstos fármacos al cumplimiento terapéutico de los pacientes psicóticos ha sido de gran ayuda. Y esto ya es mucho, pues al menos, se ha conseguido que muchos de los pacientes que anteriormente rechazaban tratamientos con antipsicóticos clásicos, por sus intolerables secundarismos, ahora los tomen. No creemos que hayan aportado una gran mejoría en el tratamiento -en sí mismo y excluida su tolerancia- de los procesos psicóticos, ó al menos no lo han hecho de una manera proporcional a su precio, y desde luego dudamos de su supuesta acción sobre la sintomatología “negativa”, a pesar de los numerosos trabajos al respecto que parecen indicar lo contrario. Quizás hubiese que redefinir -aún más- lo que se entiende por sintomatología “negativa”, “defectual”, etc. y contar con instrumentos que la diferencien muy bien de los secundarismos causados por los propios psicofármacos ó de los síndromes depresivos comórbidos a

las psicosis, etc. Al margen de esto, no cabe duda de que hoy en día es muchísimo más fácil conseguir que un paciente tome -al menos al principio del tratamiento- 10 mg./día de Olanzapina, en monodosis nocturna que noventa gotas de haloperidol, repartidas tres veces al día y acompañadas de biperideno y eso contribuye, seguro, a disminuir el riesgo de recaídas, además de mejorar la sintomatología. Dicho esto, consideramos un error “demonizar” a los “viejos” antipsicóticos (creemos que siempre serán útiles, al menos como fármacos de segunda elección en caso de ineficacia previa de los “nuevos”), pero nos parece que ese es el camino que se está siguiendo. Como muestra, sirva el observar que en una de las sesiones plenarias del 14th European College of Neuropsychopharmacology Congress (Estambul, Octubre, 2001) estaba previsto debatir si los “clásicos” antipsicóticos deberían ser restringidos. Además, el uso de los nuevos antipsicóticos en ciertas patologías asociadas a los trastornos psicóticos, como por ejemplo el síndrome poli-dipsia-hiponatremia-psicosis, parece ineficaz, teniendo que recurrirse en este caso a la clozapina como único fármaco que ha mostrado una cierta eficacia en éste trastorno (4). Y hay que demostrar aún que los “nuevos” antipsicóticos sean eficaces en otras muchas patologías en las que los “viejos” ya lo han hecho (Sd. de Gilles de LaTourette, etc.).

En síntesis y parafraseando una vieja canción, entendemos que los “clásicos” psicofármacos son ya demasiado “viejos” en éstos tiempos de clínica tan pragmática (y tan carente de lírica), pero demasiado “jóvenes” aún para morir.



Agradecimiento: Queremos expresar nuestro agradecimiento a los Catedráticos de Psiquiatría Prof. Valentín J.M^a. Conde López y Prof. Julio Vallejo Ruiloba, por sus valiosas aportaciones a la Psicofarmacología española.

Correspondencia:

Luis Pacheco Yáñez. Psiquiatra.

S. Extrahospitalario de Salud Mental.

Plaza del Bombero Echániz s/n. 48010- Bilbao.

Tfno.: 946006920.

Correo electrónico: lpy@euskalnet.net



Bibliografía:

- 1.- Amor A y Vallejo J. *Psicofármacos y embarazo*. *Psiquiatría Biológica* 2000;72:70-75.
- 2.- Aragües, E; Etxebeste, M^a; Malo, P; Pacheco, L y Aragües, M^a. *Clinical experience with Citalopram in the treatment of depression in the elderly*. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7Sup.2:S135.
- 3.- Banta, JT; Hoffman; Bunde, DL; Ceballos, E y Greenfield, DS. *Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma*. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132,1:112-114.
- 4.- Basterreche, E; Anguiano, B; Archanco, D; Lamban, P; Legido, P y Prieto, M. *Polidipsia-hiponatremia intermitente-psicosis. A propósito de un caso tratado con clozapina*. *Psiquiatría Biológica.* 2000; 7, 2: 80-82.
- 5.- Bazire, S. *Directorio de fármacos psicotrópicos 2000: Manual del profesional*. Quay Books Mark Allen Publishing Ltd. England. 1999. Traducción española: Laboratorios Organón. 2000.
- 6.- Conde, V, De Uribe, F y Pacheco, L. *Neurolépticos atípicos*. *Farmacología del SNC.* 1989;3,2:4-16.
- 7.- Conde, V y Martínez, M. *Algunos aspectos farmacológicos clínicos de las azaspirodecanodionas*. *Farmacología del SNC.* 1990; 4: 85-102.
- 8.- Conde, V y Martínez, M. *El complejo semiológico y sindrómico serotoninérgico*. *Farmacología del SNC.* 1991;5,3: 24-38.
- 9.- Conde, V y Martínez, M. *Paroxetina: Aspectos farmacológicos y clínicos*. *Anales de Psiquiatría.* 1992; 8: 323-328.
- 10.- Conde, V y Martínez, M. *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*. *Informaciones Psiquiátricas.* 1994;135-136: 45-56.
- 11.- Conde, V; Ballesteros M^aC, Blanco J y Marco J. *Infarto cerebral en una adolescente tras una autointoxicación con paroxetina y una asociación de cafeína y teodrenalina*. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.* 1998; 26,5:333-338.
- 12.- Conde V, Franch J, Macías J, Medina G y Blanco J. *Estrategias de sustitución de tratamientos preventivos con sales de litio*. *Psiquiatría Biológica.* 1999;6,6:231- 237.
- 13.- De la Gándara Martín JJ. *Benzodiacepinas de liberación sostenida: Un nuevo modelo de manejo de la ansiedad*. *Psiquiatría Biológica.* 1997; 4,1: 14-21.
- 14.- Del Valle MP, Molina G y Royuela A. *Síndrome neuroléptico maligno asociado a olanzapina*. *Psiquiatría Biológica.* 1999;6,6:264-267.
- 15.- Diev V y Raniw alla J. *Quetiapina: Revisión de su seguridad en el tratamiento de la esquizofrenia*. *Drug Safety (Separata en edición española)*. 2000;23,4:295-308.
- 16.- Edwards JG y Anderson I. *Revisión sistemática y pautas de selección de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*. *Drugs (Separata en edición española)* 1999; 57, 4: 507-535.
- 17.- Elvira L, Carmona A y Gutiérrez JR. *Abuso y dependencia de zopliclona y zolpidem. Presentación de tres casos*. *Psiquiatría Biológica.* 2001; 8,2: 78-83.
- 18.- Etxebeste M^a, Aragües E, Malo P y Pacheco L. *Olanzapine and Panic Attacks*. (letter). *Am J Psychiatry.* 2000; 157,4:659-660.
- 19.- Fisher AA y Davis MW. *Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction*. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2002;36,1:6771.
- 20.- Gibert J, Gutiérrez M y Bobes J. *Efectividad y seguridad de risperidona a largo plazo en pacientes diagnosticados de esquizofrenia*. *Psiquiatría Biológica.* 2001; 8,4:129-134.
- 21.- Gonzalez-Pinto Arrillaga A. *Venlafaxina: un antidepresivo atípico de acción opioide*. En: *Formación Continuada en Casos Clínicos de Psiquiatría. Autoevaluación razonada*. (M. Salazar, C. Peralta y J. Pastor, editores). Edit. Masson. Barcelona:312-314. 2002.
- 22.- Gonzalez-Pinto A, Imaz H, Pérez de Heredia JL, Gutiérrez M y Micó JA. *Mania and Tramadol-Fluoxetine Combination*. *Am J Psychiatry* 2001; 158,6: 964-965.
- 23.- Leo RJ. *Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors*. *J Clin Psychiatry* 1996; 57,10: 449-454.
- 24.- Liezeit KA, Markowitz JS y Caley CF. *New onset diabetes and atypical antipsychotics*. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11,1: 25-32.
- 25.- Martínez A y Pérez P. *Síndrome serotoninérgico por sertralina y etilefrina: una interacción no descrita*. *Psiquis;* 5,22: 58-60.
- 26.- Mauri MC, Laini V, Boscati L, Rudelli R, Salvi V, Orlandi R y Papa P. *Tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia crónica con risperidona: un estudio con concentraciones plasmáticas*. *Eur Psychiatry Ed. Esp.* 2001;8,3:155-162.
- 27.- Medrano J, Uriarte JJ y Malo P. *Hypericum perforatum en el tratamiento de la depresión*. En: *Psicofarmacología: De los mecanismos básicos a la respuesta clínica* (P. Pichot, J. Euzema, A. Gonzalez-Pinto y M. Gutiérrez, editores). Edit. Aula Médica. Madrid: 335-357. 1999.
- 28.- Moizeszowicz J. *Psicofarmacología psicodinámica IV*. Paidós SAICE Buenos Aires. 1998.
- 29.- Montejó AL, Martín T y Llorca G. *El síndrome serotoninérgico y su relación con antidepresivos bloqueantes de la recaptación de serotonina*. *Farmacología del SNC* 1992;6,4:20-32.
- 30.- Montejó Gonzalez AL. *Disfunción sexual secundaria a antidepresivos ISRS. Incidencia y manejo clínico*. En: *Temas clave en el manejo de la depresión*. Edit. EDIMS A. Madrid:37-55. 1998.
- 31.- Pacheco L, Malo P, Aragües E y Etxebeste M^a. *More cases of paroxetine withdrawal syndrome*. (letter). *Br J Psychiatry* 1996;169:384.
- 32.- Pacheco L, Malo P y Aragües E. *Síndrome de discontinuación con los ISRS: Aplicaciones prácticas a la clínica diaria*. En: *Temas clave en el manejo de la depresión*. Edit. EDIMS A. Madrid:71-83. 1998.
- 33.- Pacheco L, Aragües E, Malo P, Etxebeste M^a y Aragües M^a. *Nuevos antipsicóticos: a propósito de un caso de esquizofrenia resistente*. *Psiquiatría Biológica.* 1999;6,3:142-144.
- 34.- Pacheco L, Malo P, Etxebeste M^a y Aragües E. *Withdrawal symptoms are very frequent and difficult to treat*. *British Medical Journal.* Edición electrónica. *Eletter.* *BMJ.* 2002;324:260. Publicado el 13/02/2002. En: [HIPERVINCULO http://bmj.com/cgi/eletters/324/7332/260](http://bmj.com/cgi/eletters/324/7332/260)