

NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

CONCEPTOS BÁSICOS

NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

CONCEPTOS BÁSICOS

2014 © by Editorial Salerno
Puán 635 - Tel./Fax 4432-5220
www.editorialsalerno.com.ar
Buenos Aires - República Argentina

Todos los derechos reservados
Hecho el depósito que marca la ley 11.723

Este libro se terminó de imprimir en el mes de mayo del año 2014 en los
TALLERES GRÁFICOS DEL s.r.l., E. Fernández 271/5, Prov. de Buenos
Aires. Tel.: 4222-2121.

El derecho de propiedad de esta obra comprende para su autor la facultad de disponer de ella, publicarla, traducirla, adaptarla o autorizar su traducción y reproducirla en cualquier forma, total o parcial, por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo fotocopia, grabación magnetofónica y cualquier sistema de almacenamiento de información; por consiguiente ninguna persona física o jurídica está facultada para ejercitar los derechos precitados sin permiso del autor y del editor, por escrito.

Los infractores serán reprimidos con las penas de los arts. 172 y concordantes del Código Penal (arts. 2º, 9º, 10, 71, 72 ley 11.723).

AUTORES

FEDERICO MANUEL DARAY

Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal
Doctor en Farmacología. Facultad de Medicina. UBA
Docente Autorizado del Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA

Psiquiatra de Consultorios Externos. Hospital «Braulio A. Moyano»
Investigador Asistente. Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas (CONICET)

FEDERICO REBOK

Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal
Docente Adscripto del Departamento de Salud Mental.

Facultad de Medicina. UBA
Jefe de Trabajos Prácticos, 3^a Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina. UBA
Subrogante del Servicio de Guardia. Hospital «Braulio A. Moyano»
Investigador Asociado. Carrera de Investigador del GCBA
Miembro del Comité de Redacción de Vertex,
Revista Argentina de Psiquiatría

COLABORADORES

PAULA CONTARINI

Médica especialista en Psiquiatría
Jefe de Trabajos Prácticos. 3^a Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA

CAROLINA PATRICIA KRALJ

Médica especialista en Psiquiatría
Ayudante de Primera. 3^a Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA
Psiquiatra en Centro de Investigación y Tratamiento en Patología
Alimentaria y Depresión (C.I.T.P.A.D.)

LEANDRO NICOLÁS GRENDAS

Jefe de Residentes. Hospital General de Agudos
«Dr. Teodoro Álvarez»
Ayudante de Primera. 3^a Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA

MARÍA LAURA PÉREZ ROLDÁN

Médica especialista en Psiquiatría y Medicina Legal
Jefe de Trabajos Prácticos. 3^a Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA
Psiquiatra de Planta. Servicio de Mediano Plazo.
Hospital «Braulio A. Moyano»

Yael Kilstein

Médica.
Jefe de Trabajos Prácticos. 3^a Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA

MARIANO NÚÑEZ

Médico especialista en Medicina Interna
Jefe de Trabajos Prácticos. 3^a Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina. UBA

CINTIA ROMINA PROKOPEZ

Médica especialista en Psiquiatría

Jefe de Trabajos Prácticos. 3^a Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina. UBA

SOLEDAD PUPPO

Médica especialista en Psiquiatría

Jefe de Trabajos Prácticos. 3^a Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina. UBA

Psiquiatra de Planta. Hospital de Clínicas «José de San Martín»

MARÍA VICTORIA RODRÍGUEZ

Médica especialista en Psiquiatría

Ayudante de Primera. 3^a Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina. UBA

Psiquiatra de Planta. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C.

«Prof. Dr. Juan P. Garrahan»

RODOLFO PEDRO ROTHLIN

Profesor Titular Plenario. Dedicación Exclusiva.

3^a Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA

ÍNDICE

PRÓLOGO	13
NEUROTRANSMISIÓN SEROTONÉRGICA	15
FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS	27
FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO	85
NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA	103
FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS	111
FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS	151
NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA	183
FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y ANSOLÍTICOS	189
FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS	219
FÁRMACOS ANTIDEMENCIALES	253
FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES	271

PRÓLOGO

En el libro «Neuropsicofarmacología. Conceptos Básicos» se exponen los principios elementales de la Neuropsicofarmacología que se consideran útiles para los estudiantes, para los médicos y para otros profesionales que forman parte del equipo de salud.

A lo largo de los diferentes capítulos del libro hemos intentado incluir la información más actualizada de la manera más simple. Entendemos esta obra como algo dinámico y esperamos que los lectores nos ayuden a mejorarla en sucesivas ediciones para transformar este libro en una herramienta eficaz para el aprendizaje y/o actualización de la Neuropsicofarmacología. Cualquier comentario sobre la misma puede realizarse a la dirección de correo electrónico de los autores.

FEDERICO MANUEL DARAY (fdaray@hotmail.com)
FEDERICO REBOK (federicorebok@gmail.com)

NEUROTRANSMISIÓN SEROTONÉRGICA

NEUROTRANSMISIÓN SEROTONÉRGICA

Rodolfo Pedro Rothlin

INTRODUCCIÓN

En los mamíferos, la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) participa en una amplia variedad de respuestas fisiológicas: sueño-vigilia, función cardiovascular, termorregulación, emesis, y conductas alimentaria, sexual y emocional. Esta indolamina se encuentra en las plaquetas, en los mastocitos y en las células enterocromafines del intestino. En el sistema nervioso central (SNC) se comporta como un neurotransmisor tanto en el cerebro como en la médula espinal.

VÍAS SEROTONÉRGICAS

Las neuronas que sintetizan y liberan serotonina se encuentran, en forma casi exclusiva, en el núcleo del rafe del tronco del encéfalo. Sus axones se proyectan hacia diferentes regiones cerebrales, entre las que destacan el sistema límbico y el cerebro anterior; además de proyectarse, también, hacia la médula.

BIOSÍNTESIS, LIBERACIÓN E INACTIVACIÓN BIOLÓGICA DE SEROTONINA

La serotonina es sintetizada a partir del aminoácido triptófano, el cual atraviesa la barrera hematoencefálica (la serotonina no lo hace). La síntesis se produce en el soma neuronal en una vía metabólica corta que involucra a dos enzimas: la triptófano hidroxilasa (paso limitante) y la L-aminoácido aromático descarboxilasa (la misma enzima que interviene en la biosíntesis de las catecolaminas). La primera enzima hidroxila al triptófano y la molécula de 5-hidroxitriptófano resultante es descarboxilada por la segunda enzima a 5-hidroxitriptamina (serotonina).

La serotonina se concentra en las vesículas presinápticas del axón hasta su posterior liberación hacia la hendidura sináptica; este proceso es inhibible por reserpina. Es liberada al espacio sináptico por el impulso nervioso, a través de un mecanismo Ca^{++} -dependiente que involucra al citoesqueleto de la terminación nerviosa. Una vez liberada, puede tener diferentes destinos, a saber: (i) difusión del espacio sináptico; (ii) metabolización a través de la MAO; (iii) activación del receptor presináptico; (iv) activación del receptor postsináptico;

(v) recaptación a través de un transportador presináptico de serotonina.

El transportador de serotonina (SERT, por su sigla en inglés) de las terminales nerviosas es el encargado de recapturar el neurotransmisor hacia el propio terminal y constituye el principal mecanismo de inactivación biológica del mismo. Los fármacos que inhiben el SERT prolongan la actividad serotonérgica. Muchos antidepresivos se unen con alta afinidad a este transportador. De hecho, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) toman su nombre de su capacidad de ligarse en forma relativamente selectiva al SERT y, de esta manera, inhibir la recaptura del neurotransmisor.

Diversas drogas de abuso interfieren con la actividad del SERT. La cocaína es esquipoente en la inhibición del SERT y el DAT (transportador de dopamina, por su sigla en inglés). De manera similar, las anfetaminas también estimulan la liberación de serotonina y dopamina.

A pesar de que muchos antidepresivos actúan en forma inmediata inhibiendo al SERT, se requiere de múltiples semanas de repetida administración del fármaco para alcanzar el efecto terapéutico. Se cree que esto se debe a que el tratamiento prolongado genera cambios a largo plazo en la expresión génica neuronal, que en definitiva altera el funcionamiento de los circuitos neuronales llevando a una mejoría en el humor y al alivio de muchos síntomas de la depresión. Debido a estos hallazgos, la investigación en neurofarmacología está haciendo foco en la identificación de genes específicos que sean regulados por los antidepresivos.

RECEPTORES SEROTONÉRGICOS (RECEPTORES 5-HT)

A partir del descubrimiento, al final de la década de los años 40 del siglo pasado, de la serotonina en el torrente circulatorio, se promovieron múltiples estudios y publicaciones que demostraron que esta monoamina es ubicua y que, además, actúa como neurotransmisor en sinapsis de diversas áreas del SNC. La serotonina genera múltiples acciones fisiológicas a través de la estimulación de diferentes y múltiples tipos y subtipos de receptores. El descubrimiento de estos receptores denominados 5-HT, por métodos farmacológicos y moleculares, incluyendo su clonación, ha permitido que emerjan hipótesis del involucramiento de la serotonina en efectos centrales y periféricos de potencial y actual relevancia clínica y farmacoterapéutica. En este sentido, es importante indicar la posible participación de la neurotransmisión serotonérgica en la etiología o etiopatogenia de múltiples enfermedades, destacándose la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad y desórdenes

de pánico, la migraña, la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, trastornos de la alimentación, vómitos y síndrome de intestino irritable.

En las últimas dos décadas, siete diferentes familias de receptores 5-HT han sido identificadas y varias subpoblaciones para la mayoría de las mismas han sido descriptas. En la Tabla 1 se presentan los receptores 5-HT clasificados en familia y subtipos y en la Tabla 2 se presentan las familias con sus efectos sobre el potencial de acción, el tipo de acoplamiento involucrado y los mecanismos de acción respectivos.

A continuación se describirán los aspectos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos, moleculares, farmacológicos, fisiopatológicos y terapéuticos de los tipos y subtipos de receptores 5-HT.

RECEPTORES 5-HT₁

Esta familia comprende 5 subtipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}), los cuales en humanos presentan una homología estructural entre el 40 y el 63%. Estos receptores están asociados mayoritariamente a proteínas G_i / G₀ y promueven una inhibición en la producción de AMP_c.

Los receptores 5-HT_{1A} son el subtipo más extensamente distribuido de todos los receptores 5-HT. En el SNC, los receptores 5-HT_{1A} están presentes en alta densidad en la corteza cerebral, septum, hipocampo, amígdala, y núcleo del rafe, y en pequeñas cantidades en el tálamo y los ganglios basales. En tejidos periféricos han sido establecidos en el tracto gastrointestinal y en el plexo mientérico. A nivel del SNC estos receptores inducen, en ciertas neuronas, la inhibición de la liberación del neurotransmisor y, además, están involucrados en la regulación de la producción de ACTH y en la regulación del comportamiento y alimentación. En el cerebro, los receptores 5-HT_{1A} se presentan tanto como autorreceptores a nivel presináptico como receptores postsinápticos. Existe abundante información que sustenta una relevante participación de los receptores 5-HT_{1A} en la ansiedad. Los agonistas de estos receptores, buspirona y gepirona, se emplean en clínica para el tratamiento de la ansiedad. Además, los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} mejoran la efectividad de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en el tratamiento de la depresión. Por otro lado, algunos fármacos agonistas 5-HT_{1A} desarrollan efectos antiagresivos.

Los receptores 5-HT_{1B} se encuentran en el SNC y se caracterizan por inducir inhibición presináptica y promover efectos sobre el comporta-

miento. A nivel periférico producen vasoconstricción pulmonar. En el SNC, la mayor densidad de receptores 5-HT_{1B} se detecta en los ganglios basales, el estriado y la corteza frontal. El estímulo de estos receptores en la corteza cerebral promueve inhibición de la liberación de dopamina y su estímulo en los ganglios basales y estriado produce una inhibición de la liberación de serotonina a través de autorreceptores. Además, los receptores 5-HT_{1B} pueden actuar como heterorreceptores postsinápticos induciendo el control de la liberación de diferentes neurotransmisores (glutamato, dopamina, acetilcolina, noradrenalina y GABA). A partir del descubrimiento de las propiedades antimigrañas del sumatriptán, agonista no selectivo 5-HT_{1B/1D}, se favoreció el estudio de estos receptores y emergieron otros agonistas con similares propiedades para tratar la migraña (dihidroergotamina, zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán). Por otro lado, estos agonistas han mostrado otros efectos (actividad proquinética en tubo digestivo, cierta efectividad en el tratamiento del autismo y actividad antiplaquetaria).

Los receptores 5-HT_{1D} tienen una muy baja expresión en relación a los receptores 5-HT_{1B} y ambos presentan una homología estructural del 63%. Los receptores 5-HT_{1D} actúan como autorreceptores en el núcleo dorsal del rafe. En el SNC están involucrados en la ansiedad y en la locomoción. En el cerebro producen vasoconstricción. Por otro lado, se especula que estos receptores pueden estar involucrados en la enfermedad de Huntington en función de su ubicación cerebral.

Debido a la carencia de herramientas farmacológicas selectivas (agonistas y/o antagonistas, anticuerpos específicos) se desconoce la función de los receptores 5-HT_{1E}. No obstante, por su distribución topográfica dentro del SNC (corteza frontal, hipocampo y bulbo olfatorio) se hipotetiza su involucramiento en la regulación de la memoria.

No obstante la homología estructural con los receptores 5-HT_{1E} (70% de homología), los receptores 5-HT_{1F} ligan con alta afinidad a ciertos derivados de Ergotamina y a la 5-metoxitriptamina. Los receptores 5-HT_{1F} se acoplan a la inhibición de la adenilato ciclase. En tejidos periféricos, se han detectado receptores 5-HT_{1F} en útero y en arterias coronarias. En el SNC, estos receptores presentan una distribución limitada y similar a la de los receptores 5-HT_{1D}.

RECEPTORES 5-HT₂

Los tres subtipos de esta clase (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) presentan una homología estructural de aproximadamente el 50%, se acoplan a la proteína G_{q11} y aumentan las concentraciones intracelulares del IP₃ y el DAG, así como del Ca⁺⁺. Esta familia de receptores serotonérgicos

es la principal de receptores excitatorios entre los receptores serotonérgicos acoplados a la proteína G.

El subtipo de receptores 5-HT_{2A} se expresa en el SNC y en tejidos periféricos. El estímulo de estos receptores promueve la contracción del músculo liso, agregación plaquetaria, y aumento de la permeabilidad capilar.

En el SNC los receptores 5-HT_{2A} se encuentran principalmente en los ganglios basales y en la corteza cerebral. El estímulo de estos receptores promueve la secreción de ACTH, corticosterona, oxitocina, renina y prolactina. El estímulo de los receptores 5-HT_{2A} a nivel de la corteza prefrontal aumenta la actividad dopaminérgica en el SNC: teniendo en cuenta que la inhibición del receptor 5-HT_{2A} produce efectos sobre el comportamiento se han desarrollado antagonistas 5-HT_{2A} para el tratamiento de la esquizofrenia.

A nivel periférico, la activación de los receptores 5-HT_{2B} induce la contracción del músculo liso del fundus gástrico y del intestino humano. En la rata, la activación del 5-HT_{2B} provoca la relajación de las venas en presencia de endotelio y en ratones posee efecto mitogénico sobre fibroblastos. En el SNC estos receptores son detectados en el hipotálamo, la amígdala, septum lateral y cerebelo.

Con el empleo del antagonista de los receptores 5-HT_{2C}, Agomelatina, se producen afectos antidepresivos y se detecta un aumento en los niveles de dopamina y noradrenalina en ciertas áreas del cerebro. La fluoxetina ha demostrado actividad bloqueante sobre los receptores 5-HT_{2C} pero puede favorecer el estímulo al incrementar la serotonina en biofase por bloqueo de su recaptación. El bloqueo de los receptores 5-HT_{2C} puede ser efectivo para el tratamiento de los ataques de migraña y su estímulo puede inducir efectos ansiogénicos.

RECEPTORES 5-HT₃

Estructuralmente, los receptores 5-HT₃ están conformados por 5 subunidades alrededor de un poro o canal central de conducción iónica el cual es permeable a los iones sodio, potasio y calcio. La unión del agonista endógeno serotonina a los receptores 5-HT₃ produce una respuesta excitatoria por inducir la apertura de los mencionados canales. A nivel periférico, los receptores 5-HT₃ se ubican en terminales aferentes del sistema nervioso autónomo del Aparato Digestivo y su activación por serotonina liberada de las células enterocromafines provoca náuseas y vómitos (la quimioterapia antineoplásica y la radiación liberan serotonina de las células enterocromafines). Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ (ondansetrón y congéneres) son fármacos clínicamente

efectivos para tratar las náuseas y vómitos mencionados pero son inefectivos frente a la emesis producida por el mal de movimiento (cinetosis) y la administración de apomorfina.

RECEPTORES 5-HT₄

Se han descripto siete variantes de este subtipo por diferencias en la secuencia aminoacídica del segmento terminal. De todas maneras, la totalidad de las variantes estructurales presentan un similar perfil farmacológico y están acopladas a la activación de la adenilato ciclase y el aumento intracelular del AMP cíclico. Algunas isoformas, además del acoplamiento con la adenilato ciclase, están asociadas directamente con canales de potasio y canales de calcio operados por voltaje. Dentro de los fármacos agonistas de estos receptores se encuentra el cisapride de que fue empleado como gastroquinético en adultos y niños (ha sido retirado del mercado para adultos debido a su toxicidad cardíaca e interacciones farmacológicas con fármacos que prolongan el intervalo Q-T). Los receptores 5-HT₄ disminuyen en el SNC de pacientes con enfermedad de Alzheimer y se ha postulado que pueden estar involucrados en los procesos de memoria y aprendizaje. El mosapride y la metoclopramida son agonistas de los receptores 5-HT₄ y antagonistas de los 5-HT₃.

RECEPTORES 5-HT₅

Los receptores 5-HT₅ se expresan en el cerebro humano como el subtipo 5-HT_{5A} y su función o funciones se desconocen. Se ha propuesto su participación en locomoción y sueño, en función de su localización en el SNC.

RECEPTORES 5-HT₆

Los receptores 5-HT₆ se expresan en diversas zonas del SNC, entre ellas: en el limbo, áreas extrapiramidales y sustancia nigra. Aparentemente, el estímulo de estos receptores promueve un decremento de la función colinérgica y, de esta manera, se especula que los antagonistas de estos receptores pueden ser útiles para tratar el déficit de memoria en procesos de ansiedad.

RECEPTORES 5-HT₇

El receptor 5-HT₇ se acopla vía la proteína Gs con la activación de la adenilato ciclase. Se han descripto 5 isoformas de este receptor pero todas exhiben el mismo perfil farmacológico. Este receptor se expresa

en el músculo liso vascular y visceral (tracto gastrointestinal) y en el SNC.

Los antipsicóticos atípicos como la clozapina y risperidona tienen alta afinidad por los receptores 5-HT₇ y se comportan como antagonistas de los mismos.

TABLA 1. SUBTIPOS DE RECEPTORES 5-HT

Receptor	Efectos y funciones	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1A}	<p>SNC: ansiedad, agresión, adicción, apetito, impulsividad, humor, memoria, náusea, nocicepción, sueño, respiración, sociabilidad, comportamiento sexual, termorregulación.</p> <p>Sistema cardiovascular: frecuencia cardíaca, presión arterial, vasoconstricción, erección peneana.</p> <p>Ojo: dilatación pupilar</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Buspirona ■ Dihidroergotamina ■ Eltoprazina ■ Ergotamina ■ Flesinoxan ■ Flibanserina ■ Gepirona ■ Ipsapirona ■ Metisergida ■ Quetiapina ■ Tandospirona ■ Urapidil ■ Yohimbina ■ Ziprasidona 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spiperona ■ Alprenolol ■ Asenapina ■ Cianopindolol ■ Iodocianopindolol ■ Lecozotan ■ Metioteprina ■ Oxprenolol ■ Pindolol ■ Propranolol
5-HT _{1B}	<p>SNC: ansiedad, agresión, aprendizaje, adicción, memoria, humor, locomoción, comportamiento sexual.</p> <p>Vasos: vasoconstricción pulmonar, erección peneana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dihidroergotamina ■ Eletriptán ■ Ergotamina ■ Metisergida ■ Sumatriptán ■ Zolmitriptán 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Yohimbina ■ Alprenolol ■ Asenapina ■ Cianopindolol ■ Iodocianopindolol ■ Metergolina ■ Metioteprina ■ Oxprenolol ■ Pindolol ■ Propranolol
5-HT _{1D}	<p>SNC: ansiedad, locomoción</p> <p>Vasos: vasoconstricción cerebral</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sumatriptán ■ Almotriptán ■ Dihidroergotamina ■ Ergotamina ■ Eletriptán ■ Metisergida ■ Naratriptán ■ Rizatriptán ■ Zolmitriptán ■ Yohimbina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ketanserina ■ Metergolina ■ Metioteprina ■ Ritanserina

5-HT_{1E}	SNC: memoria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eletriptán ▪ Metisergida ▪ Triptamina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metioteprina
5-HT_{1F}	Vasos sanguíneos: vasoconstricción SNC: ansiedad? locomoción?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eletriptán ▪ Naratriptán ▪ Sumatriptán 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metioteprina
5-HT_{2A}	<p>SNC: ansiedad, adicción, apetito, imaginación, aprendizaje, memoria, humor, sueño, comportamiento sexual, termorregulación, percepción.</p> <p>Músculo liso: contracción</p> <p>Plaquetas: agregación</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bufotenina ▪ Ergonovina ▪ LSD (en SNC) ▪ Mescalina ▪ Lisurida ▪ Myristicina ▪ Psilocibina ▪ Yohimbina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aripiprazol ▪ Asenapina ▪ Clozapina ▪ Ciproheptadina ▪ Etoperidona ▪ Ketanserina ▪ Metisergida ▪ Mirtazapina ▪ Nefazodona ▪ Olanzapina ▪ Quetiapina ▪ Risperidona ▪ Ritanserina ▪ Trazodona ▪ Ziprasidona
5-HT_{2B}	<p>SNC: sueño, apetito, ansiedad</p> <p>Vasos: vasoconstricción</p> <p>Sistema cardiovascular: función cardiovascular</p> <p>Tracto gastrointestinal: motilidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ α-metil-5-HT ▪ Fenfluramina ▪ LSD (en SNC) ▪ Norfenfluramina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agomelatina ▪ Asenapina ▪ Ketanserina ▪ Ritanserina ▪ Metisergida ▪ Tegaserod ▪ Yohimbina ▪ LSD (en SNP)
5-HT_{2C}	<p>SNC: apetito, ansiedad, adicción, locomoción, humor, comportamiento sexual, sueño, termorregulación</p> <p>Vasos: vasoconstricción, erección peneana</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ α-metil-5-HT ▪ Aripiprazol ▪ Lorcaserina ▪ LSD (en SNC) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agomelatina ▪ Asenapina ▪ Ciproheptadina ▪ Clozapina ▪ Fluoxetina ▪ Ketanserina ▪ Lisurida ▪ Metisergida ▪ Mianserina ▪ Mirtazapina ▪ Nefazodona ▪ Olanzapina ▪ Risperidona ▪ Ritanserina ▪ Trazodona ▪ Ziprasidona

5-HT ₃	SNC y SNP: adicción, ansiedad, náusea, emesis, aprendizaje, memoria, excitación neuronal Tracto gastrointestinal: motilidad, náusea, emesis	■ α-metil-5-HT ■ Quipazina	■ Alosetrón ■ Dolasetrón ■ Granisetrón ■ Ondansetrón ■ Tropisetrón ■ Memantine ■ Metoclopramida ■ Mianserina ■ Mirtazapina ■ Olanzapina ■ Quetiapina
5-HT ₄	SNC: apetito, ansiedad, aprendizaje, memoria, humor, respiración Tracto gastrointestinal: motilidad	■ Cisapride ■ Metoclopramida ■ Mosaptida ■ Renzaprida ■ Tegaserod ■ Zacoprida	■ L-lisina ■ Piboserod
5-HT ₅	SNC: sueño, locomoción	■ Ergotamina ■ Ácido Valerénico	■ Asenapina ■ Dimebolina ■ Metiotepina ■ Ritanserina
5-HT ₆	SNC: ansiedad, aprendizaje, memoria, humor	■ EMD-386.088 ■ EMDT	■ Aripiprazol ■ Asenapina ■ Clozapina ■ Iloperidona ■ Olanzapina ■ Dimebolina
5-HT ₇	SNC: ansiedad, memoria, humor, respiración, sueño, termorregulación Vasos: vasoconstricción	■ 5-Carboxitriptamina ■ LSD	■ Aripiprazol ■ Asenapina ■ Clozapina ■ Iloperidona ■ Ketanserina ■ Metiotepina ■ Olanzapina ■ Ritanserina

SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico; LSD: dietilamida del ácido lisérgico; EMDT: 2-etil-5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina.

TABLA 2. FAMILIAS DE RECEPTORES 5-HT

Familia	Potencial	Acoplamiento	Mecanismo de acción
5-HT ₁	Inhibitorio	Proteína G _i / G ₀	↓ [AMP _c] intracelular
5-HT ₂	Excitatorio	Proteína G _{q11}	↑ [IP ₃] ↑ [DAG] intracelular
5-HT ₃	Excitatorio	Canal Na ⁺ / K ⁺ gatillado por ligando	Despolarización de membrana plasmática
5-HT ₄	Excitatorio	Proteína G _s	↑ [AMP _c] intracelular
5-HT ₅	Inhibitorio	Proteína G _i / G ₀	↓ [AMP _c] intracelular
5-HT ₆	Excitatorio	Proteína G _s	↑ [AMP _c] intracelular
5-HT ₇	Excitatorio	Proteína G _s	↑ [AMP _c] intracelular

AMP_c: adenosina monofosfato cíclico; IP₃: inositol trifosfato; DAG: diacilglicerol

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Berumen L, Rodríguez A, Miledi R, García-Alcocer G. Serotonin Receptors in Hippocampus. *Scientific World Journal*. 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3353568/pdf/TSWJ2012-823493.pdf>
2. Flórez J, Mediavilla A, et al. *Farmacología humana*. Barcelona, Elsevier Masson, 2008.
3. Hung AS, Tsui TY, Lam JC, Wai MS, Chan WM, Yew DT. Serotonin and its receptors in the human CNS with new findings - a mini review. *Curr Med Chem*. 2011; 18(34): 5281-8.
4. Machida T, Iizuka K, Hirafuji M. 5-hydroxytryptamine and its receptors in systemic vascular walls. *Biol Pharm Bull*. 2013; 36(9):1416-9.
5. Pytiak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res*. 2011; 60(1): 15-25.
6. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
7. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 3^a ed. Aula Médica, 2008.
8. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin Syndrome. *The Ochsner J*. 2013, 13(4):533-540.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Paula Contarini, Soledad Puppo y Federico Manuel Daray

INTRODUCCIÓN

La depresión es un síndrome caracterizado por la presencia, durante un período mayor a dos semanas, de los siguientes síntomas: tristeza-melancolía, disminución marcada del interés o de la capacidad para disfrutar de las actividades cotidianas, enlentecimiento del pensamiento y dificultades para concentrarse, ideas de desesperanza/ruiña/hipocondría y/o suicidas, pérdida o aumento del apetito (y consecuentemente del peso), alteraciones en el sueño (insomnio o hipersomnia), alteraciones en la esfera motora (agitación o enlentecimiento psicomotores), fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada.

Este síndrome puede tener un origen orgánico o funcional. Dentro de las causas orgánicas destacan las enfermedades clínicas (ej. hipotiroidismo, cáncer de páncreas, etc.) y tóxicos tales como el alcohol. La depresión de origen funcional es la propia de la psiquiatría, y se la puede clasificar en depresión unipolar (el paciente sólo presenta episodios depresivos) o depresión bipolar (el paciente alterna episodios depresivos con episodios maníacos o hipomaníacos).

Todos estos cuadros se tratan con fármacos antidepresivos; además, para el tratamiento de la depresión bipolar se emplean estabilizadores del ánimo.

Bajo el término «antidepresivos» se incluye a un grupo heterogéneo de fármacos. Estos fármacos fueron descubiertos inicialmente para el tratamiento de la depresión pero actualmente se emplean para el tratamiento de numerosos trastornos psiquiátricos, como por ejemplo los trastornos de ansiedad, para los que presentan aún más eficacia. A pesar de esto, siguen conservando su nombre original de «antidepresivos».

La aparición de este grupo de fármacos da comienzo al nacimiento de la psicofarmacología en la década del 50. Las primeras drogas utilizadas para el tratamiento de la depresión fueron los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). El

descubrimiento de la acción de estos fármacos sobre los síntomas depresivos fue azaroso y, si bien la eficacia de los mismos ha sido ampliamente demostrada, se asocian a numerosos efectos adversos. Actualmente, a estos fármacos se los conoce como antidepresivos clásicos o antidepresivos de primera generación.

La evolución de la psicofarmacología ha llevado al desarrollo de nuevas moléculas diseñadas de manera específica para actuar sobre determinados blancos. En la década del 90 se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) y una serie de nuevos compuestos con diferentes mecanismos de acción. Estos nuevos fármacos conservan la misma eficacia terapéutica que los clásicos antidepresivos pero con un perfil más favorable de efectos adversos. Esto determinó que actualmente sean los fármacos de primera elección para el tratamiento de los trastornos depresivos. A estos fármacos se los conoce como antidepresivos de segunda generación.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Existen varias formas de clasificar a los antidepresivos. Consideramos más adecuada la que se basa en su mecanismo de acción. El mecanismo de acción de los antidepresivos debe pensarse como un fenómeno dinámico en el que se presentan acciones tempranas y tardías.

Las *acciones tempranas* son las responsables de iniciar los cambios moleculares que conducirán al efecto terapéutico. Se las responsabiliza, también, de los efectos adversos asociados a estas drogas. Estas acciones serían específicas para cada uno del grupo de fármacos antidepresivos y, en general, son acciones que se producen a nivel presináptico.

Las *acciones tardías* son consecuencia de las anteriores, y se correlacionan temporalmente con el inicio del efecto antidepresivo, luego de 2 a 3 semanas de iniciado el tratamiento. Hasta el momento no se ha podido disminuir este tiempo de latencia entre el inicio de la administración del fármaco y el comienzo del efecto antidepresivo. Se considera que las acciones tardías ocurren a nivel postsináptico y serían comunes a todos los antidepresivos.

Clasificando a los antidepresivos según sus *acciones tempranas* tendríamos:

1. Fármacos que inhiben recaptadores y bloquean receptores

- Antidepresivos tricíclicos (ATC)
 - Clorimipramina
 - Imipramina

- Amitriptilina
 - Desipramina
 - Nortriptilina
- b. Otros
- Trazodona
2. Fármacos que inhiben recaptadores
- a. Inhibidores selectivos del recaptador de serotonina (ISRS)
 - Fluoxetina
 - Sertralina
 - Fluvoxamina
 - Paroxetina
 - Citalopram
 - Escitalopram
 - b. Inhibidores selectivos del recaptador de noradrenalina (ISRNA)
 - Reboxetina
 - Atomoxetina
 - c. Inhibidores selectivos de los recaptadores de serotonina y nora-drenalina (ISRSNA)
 - Venlafaxina
 - Desvenlafaxina
 - Milnacipram
 - Duloxetina
 - d. Inhibidores selectivos del recaptador de noradrenalina y dopa-mina
 - Bupropión
3. Fármacos que bloquean receptores
- a. Bloqueante 5-HT_{2A}, 5-HT₃ y α₂ adrenérgico
 - Mirtazapina
 - b. Bloqueante 5-HT_{2A}, 5-HT₃, α₁ y α₂ adrenérgicos
 - Mianserina
 - c. Bloqueante 5-HT_{2C} y agonista de los receptores para melatonina MT₁ y MT₂
 - Agomelatina
4. Fármacos que estimulan la recaptación de neurotransmisores
- a. Estimulantes de la recaptación de serotonina
 - Tianeptina

5. Fármacos que inhiben la degradación de aminas

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

- IMAO no selectivos:
 - Tranilcipromina (inhibe la MAO A y la MAO B)
- IMAO selectivos de la MAO B:
 - Selegilina
- IMAO selectivos de la MAO A:
 - Moclobemida

1. FÁRMACOS QUE INHIBEN RECAPTADORES Y BLOQUEAN RECEPTORES

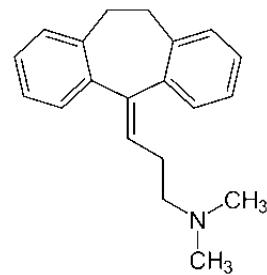
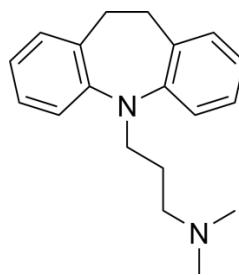
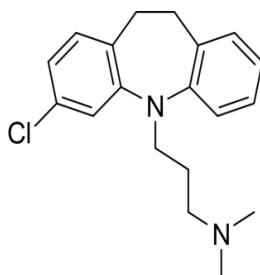
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

ESTRUCTURA QUÍMICA

Los ATC (ver Fig. 1) son fármacos que poseen una estructura química similar a los antipsicóticos fenotiazínicos y tioxantenos: derivan de estos por el reemplazo del átomo de S (azufre) del anillo central por un grupo etilo.

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS PRINCIPALES ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

AMINAS TERCIARIAS «CIA»

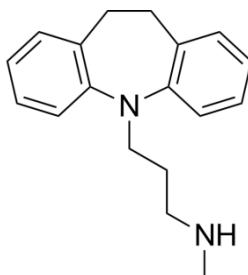


CLORIMIPRAMINA

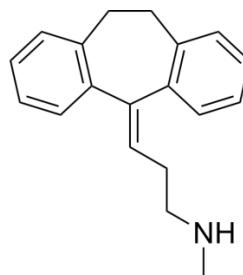
IMIPRAMINA

AMITRIPTILINA

AMINAS SECUNDARIAS



DESIPRAMINA



NORTRIPTYLINA

Los ATC comparten una estructura central tricíclica formada por 2 moléculas de benceno (dibenzo) y un anillo central de 7 átomos (epina). Además de la estructura tricíclica, poseen una cadena lateral que termina con un grupo amino, terciario o secundario.

CLASIFICACIÓN

Tricíclicos (*núcleo formado por 3 anillos*)

Aminas terciarias:

- Clomipramina
- Imipramina
- Amitriptilina

Aminas secundarias:

- Desipramina
- Nortriptilina

Tetracíclicos (*núcleo formado por 4 anillos*)

- Amoxapina

FARMACODINAMIA

Los ATC son considerados drogas «sucias», porque además del mecanismo de acción deseado, interactúan (en mayor medida las aminas terciarias que las aminas secundarias) con un número importante de receptores en cerebro y periferia (receptores muscarínicos (M₁), histamínicos (H₁) y alfa-adrenérgicos (α₁)) produciendo efectos no buscados.

Acciones tempranas

Son aquellas que se producen a las pocas horas de su administración. Algunas son gatilladoras del efecto terapéutico y otras se relacionan directamente con la aparición de efectos adversos.

Gatilladoras del efecto terapéutico

Tempranamente, se produce el bloqueo de la recaptación presináptica de aminas (5-HT y NA), por inhibición de su transporte acoplado al sodio. Ocurre rápidamente y en forma sostenida luego de administrar el fármaco. De esta manera, los ATC interfieren con el principal mecanismo de terminación de acción de las aminas, aumentando su biodisponibilidad en la biofase. No bloquean en forma directa la recaptación de dopamina (a diferencia de la cocaína, metilfenilato y anfetaminas, que inhiben la recaptación de las tres aminas), pero podrían tener un efecto facilitador indirecto mediante el aumento de noradrenalina sináptica.

Las aminas terciarias inhiben con mayor potencia el transportador de 5-HT, mientras que las aminas secundarias lo hacen con el de NA.

Como consecuencia del aumento del neurotrasmisor en la hendidura sináptica, se estimulan los autoreceptores adrenérgicos α_2 y 5-HT_{1A}-_{1D} inhibitorios, disminuyendo la descarga de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y las serotonérgicas del núcleo del rafe (menor *firing neuronal*) y la velocidad de síntesis y liberación de aminas (menor *turn over*). Ambos subtipos de receptores están acoplados a la proteína G_i, la cual inhibe la enzima adenilato ciclase. El descenso del AMP_c atenuaría la actividad de las enzimas hidroxilasas que intervienen en la síntesis de estos neurotransmisores. Con la exposición repetida a la droga, se genera la desensibilización secundaria de estos receptores, y la frecuencia de descarga y el recambio neuronal de estas aminas vuelve a, o excede, los niveles basales.

Relacionadas con los efectos adversos

- *Bloqueo de los receptores α adrenérgicos*

La potencia para el bloqueo α_1 es mayor que para el bloqueo α_2 . Los receptores α_1 postsinápticos son bloqueados inicialmente por los ATC en forma directa, produciendo hipotensión ortostática. La potencia del bloqueo α_1 varía para cada fármaco del grupo (ver Tabla 1).

- *Bloqueo de los receptores muscarinicos (M₁)*

La potencia del bloqueo M₁ varía para cada fármaco del grupo (Tabla 1). Es responsable del efecto atropíntico que los ATC producen: boca seca, constipación, visión borrosa, retención urinaria, taquicardia, alteraciones cognitivas.

- Bloqueo de los receptores histaminérgicos (H_1)

Es el mayor responsable del efecto sedativo y aumento de peso que los ATC producen (Tabla 1).

- Bloqueo de receptores dopaminérgicos (D_2)

Es responsable de la aparición de leves efectos extrapiramidales.

TABLA 1. BLOQUEO DE LOS DIFERENTES RECAPTADORES Y RECEPTORES POR LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

	Bloqueo del recaptador de NA	Bloqueo del recaptador de 5-HT	Bloqueo M_1	Bloqueo H_1	Bloqueo α_1
Imipramina	+	++	++	+	+
Desipramina	+++	+	+	+	+
Trimipramina	0	0	++	+++	++
Amitriptilina	+/-	++	+++	++	+++
Nortriptilina	++	+	+	+	+
Protriptilina	+++	+	+	+++	+
Amoxapina	++	+	+	+	++
Doxepina	+	+	++	+++	+++
Maprotilina	++	0	+	++	+
Clomipramina	++	+++	+	+	++

Los datos son una expresión semicuantitativa de los resultados *in vitro* e *in vivo* de la inhibición de cada uno de estos compuestos por sus respectivos blancos terapéuticos que va desde (++) efecto marcado hasta (0) sin efecto. La expresión marcado +/- implica un efecto marginal. Tomado de Schatzberg y cols., 2010.

Acciones tardías

En general, son consecuencia de las acciones tempranas y se correlacionan temporalmente con el efecto terapéutico.

- Luego de 5 días como mínimo de un tratamiento continuo con ATC (en general varias semanas) se produce la **desensibilización (down regulation) de los receptores β adrenérgicos postsinápticos**, que se traduce en un menor aumento de AMPc ante el estímulo β adrenérgico.

- **Desensibilización de los autoreceptores α_2 y 5-HT₁** (como se había adelantado previamente): la frecuencia de descarga y el recambio neuronal de NA y 5-HT vuelve o excede los niveles basales.

- El aumento en la liberación de serotonina genera una **down regulation de los receptores postsinápticos 5-HT₂**.

Cuando aparece el efecto terapéutico, el bloqueo de la recaptación de aminas continúa, la producción presináptica y el *turn over* de NA y 5-HT ha vuelto a, o excedido, los niveles basales, los receptores α_1 postsinápticos no siguen bloqueados y los receptores β postsinápticos están desensibilizados.

Otros cambios que se producen con el tratamiento prolongado y que posiblemente están relacionados con el efecto antidepresivo, son:

- disminución de los sitios de fijación para imipramina, de la densidad de los receptores para benzodiazepinas y de los receptores dopamínergicos presinápticos.

- alteración en la sensibilidad de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, disminución de receptores GABA_A y NMDA.

• cambios en proteínas quinasas celulares que participan en el crecimiento neuronal, mayor expresión de factores de regulación génica (CREB: proteína de unión al elemento de respuesta del AMP_c; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; ambos tendrían efectos neuroprotectores al inhibir la apoptosis y estimular la neurogénesis hipocampal), incremento del número de receptores para glucocorticoides en hipotálamo y normalización del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal; cambios en la producción de prostaglandinas, citoquinas y función linfocitaria.

Nuevos estudios se concentran en las proteininasas como vía final común de todos los antidepresivos, independientemente de su mecanismo de acción.

Al inhibir la recaptación de NA y 5-HT, los antidepresivos tricíclicos:

- potencian las acciones farmacológicas de estas aminas y fármacos simpaticomiméticos.
- bloquean la acción de compuestos que, para ejercer sus efectos, deben incorporarse presinápticamente utilizando el mismo transporte que la NA, como tiramina, guanetidina y clonidina.
- potencian la acción de los IMAO (hipertermia, palpitaciones, excitación). Para evitar esta interacción, potencialmente letal, los IMAO deben ser discontinuados 2 semanas antes de la administración del antidepresivo tricíclico.

Luego de la administración de un ATC se produce el bloqueo de la recaptación de NA y 5-HT, a partir de lo cual se desencadena una serie de cambios que serían los responsables del efecto terapéutico.

Con la administración continua de un ATC a un paciente depresivo, se observa una mejoría del estado de ánimo progresiva que se inicia aproximadamente entre la segunda y la cuarta semana del tratamiento, y que suele ser advertida en primera instancia por el entorno del paciente.

Si se administran ATC a un individuo no depresivo, no se observarán variaciones en su estado de ánimo, pero sí se manifestarán los efectos adversos de dichos psicofármacos.

Al corregirse el cuadro depresivo de base, suelen mejorar las alteraciones del sueño secundarias al mismo (insomnio, hipersomnia). Este efecto tiene igual latencia que el efecto antidepresivo.

Se considera «falta de respuesta a los ATC» cuando hay ausencia de mejoría clínica luego de un período de por lo menos 4 a 6 semanas de tratamiento con concentraciones plasmáticas terapéuticas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Se absorben bien por vía oral. Poseen elevado primer paso hepático, por lo que la biodisponibilidad es baja. El pico plasmático se produce entre las 2 y 8 h de la administración oral.

Los ATC con mayor potencia bloqueante muscarínica (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina), pueden retardar su propia absorción (pico plasmático más tardío) por enlentecer la actividad gastrointestinal y retardar el vaciado gástrico.

Distribución

Son muy liposolubles, por lo que se distribuyen ampliamente. Su volumen de distribución es de 10-50 L/kg. Atravesan barrera placentaria y pasan a leche materna.

La unión a proteínas plasmáticas es del 80 al 95%: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la fenitoína y las fenotiazinas pueden desplazar a los ATC de su fijación a las proteínas. Los ATC pueden aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes orales por el desplazamiento de la unión a proteínas y por inhibir su metabolismo.

Metabolismo y excreción

El metabolismo de los ATC se produce en 2 pasos.

1. Desmetilación e hidroxilación del anillo aromático de las aminas terciarias por acción de enzimas del CYP 2D6, dando lugar a meta-

bolitos (aminas secundarias) que en general retienen toda la actividad o parte de ella.

Los siguientes fármacos aumentan el metabolismo de los ATC por inducción del CYP 2D6: carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, doxiciclina y el tabaquismo. Disminuyen el metabolismo de los ATC: cimetidina, IMAO, ISRS, venlafaxina, cloranfenicol, fenotiazinas, disulfiram.

2. Glucuronidación de las aminas secundarias, para dar origen a derivados que se excretan por vía renal. Es realizado por enzimas que no pertenecen al CYP. No es influido por drogas que estimulan o inhiben el CYP.

La utilidad del monitoreo de los niveles plasmáticos de la droga en la práctica clínica es limitada, ya que no es un confiable predictor de los efectos tóxicos.

La fracción excretada sin metabolizar es menor al 4%.

La vida media de eliminación es en general de 10 a 20 h, lo que permite 1 ó 2 administraciones diarias (ver Tabla 2).

Generalmente, las aminas secundarias tienen una vida media que duplica a la de las drogas madres (aminas terciarias) (ver Tabla 2).

TABLA 2. VIDA MEDIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Y SUS METABOLITOS

Vida media (h)		
	Droga	Metabolito
Amitriptilina	16	30
Clomipramina	32	70
Doxepina	16	30
Imipramina	12	30
Trimipramina	16	30
Amoxapina	8	30
Desipramina	30	-
Nortriptilina	30	-
Protriptilina	80	-

EFEKTOS ADVERSOS

Los ATC junto con los IMAO fueron los primeros descubiertos, por eso se los considera antidepresivos clásicos o de primera generación. La frecuencia de aparición de efectos adversos con estos fármacos es elevada y su reducción fue uno de los principales beneficios que se han observado con las nuevas generaciones de antidepresivos.

• *Sistema Nervioso Central:*

Efecto sedativo: se manifiesta con sedación, debilidad y fatiga al inicio del tratamiento, y se desarrolla tolerancia luego de la primera a segunda semana. Se debe fundamentalmente al bloqueo H_1 , pero también α_1 y muscarínico. Este efecto puede ser beneficioso o indeseable, según el caso. Las **aminas terciarias** suelen ser más sedativas por mayor potencia para el bloqueo H_1 . Los ATC potencian el efecto depresor sobre el SNC del alcohol y benzodiazepinas.

Efecto sobre el sueño: se produce tolerancia luego de 1 a 2 semanas. Se debe al bloqueo H_1 . Los ATC con propiedad hipnótica más pronunciada se denominan **sedativos** (disminuyen el número de despertares nocturnos, aumentan la latencia del REM, disminuyen el número y la duración del período REM), y son en su mayoría aminas terciarias. Se recomienda administrar la mayor parte de la dosis diaria a la noche antes de dormir. Algunos ATC pueden provocar insomnio y se denominan **desinhibidores**, y son en su mayoría aminas secundarias. Se recomienda administrar la mayor parte de la dosis diaria a la mañana.

Tremor: se trata de un temblor persistente, fino y rápido que se evidencia principalmente en manos y cabeza. Es consecuencia de la estimulación β adrenérgica. El tratamiento consiste en la disminución de la dosis del ATC y, eventualmente, en el agregado de propranolol.

Efectos sobre el EEG: a dosis bajas, los ATC tienen efecto sincronizador del EEG, que puede interpretarse como la reversión de la desincronización que se produce en el trazado de muchos pacientes con depresión. A dosis más altas, el proceso desaparece e incluso se invierte, especialmente en pacientes con patología orgánica cerebral predisponente, en quienes los ATC pueden resultar procovulsivantes.

Efectos extrapiramidales: se manifiestan como acatisia, distonías, disquinesias tardías y parkinsonismo. Son poco frecuentes. Se observa en mayor medida con imipramina, desipramina, clomipramina, amitriptilina y amoxapina.

• *Psiquiátricos*

Viraje a la manía o switch maníaco: consiste en la precipitación brusca de un episodio maníaco o hipomaníaco. Se observa especialmente en pacientes con antecedentes familiares o personales de episodios maníacos o hipomaníacos.

Episodios psicóticos: especialmente en pacientes esquizofrénicos. Se presenta con exacerbación de las alucinaciones e ideas delirantes.

Efecto paradojal: se manifiesta con exacerbación de los síntomas del cuadro a tratar. Es de carácter inicial y transitorio.

Confusión, delirio y fallas mnésicas: se debe al bloqueo de los receptores muscarínicos centrales. Son más frecuentes con dosis altas y en pacientes de edad avanzada.

• *Cardiovasculares*

Hipotensión ortostática: se produce por el bloqueo adrenérgico α_1 . La incidencia es de aproximadamente el 20%. Puede ser muy grave, presentándose con caídas y lesiones. Se manifiesta desde el inicio del tratamiento, no presenta tolerancia total y puede ser necesario suspender la droga. Las **aminas terciarias** tienen mayor potencia hipotensora. La nortriptilina tiene el menor efecto hipotensor por presentar menor potencia relativa sobre los receptores α_1 y alcanzar el efecto terapéutico a bajas concentraciones sanguíneas. Es el principal efecto adverso en ausencia de enfermedad cardíaca.

Taquicardia sinusal: se manifiesta con un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 a 20 latidos por minuto y palpitaciones. Se debe a la inhibición de la recaptación de NA, por lo que se observa más frecuentemente con el uso de **aminas secundarias** y se potencia con la administración conjunta de simpaticomiméticos.

Efectos sobre el ECG: prolongación del intervalo PR y QT y ensanchamiento del QRS. Se debe al bloqueo directo de los canales de sodio (y enlentecimiento de la fase 0 del potencial de acción): este efecto se potencia con quinidina, procainamida, disopiramida. Al bloqueo de los canales de sodio también se le atribuye el efecto analgésico de los ATC en las neuropatías periféricas.

• *Efectos genitourinarios*

Función sexual: puede observarse tanto una recuperación de la función sexual previamente alterada (por la remisión del cuadro depresivo) como un deterioro de la misma por el bloqueo α_1 periférico y M_1 . Los efectos que genera el bloqueo de estos receptores son retardo en la eyaculación, impotencia, disminución de la libido y anorgasmia.

Retención urinaria: se observa con dosis altas, especialmente en ancianos y pacientes con hipertrofia prostática. Se debe al bloqueo muscarínico periférico. Su administración en enuresis infantil se basa en la observación de casos de recién nacidos con obstrucción urinaria cuyas madres habían recibido ATC durante el embarazo. No se ha podido demostrar si este efecto es por el bloqueo muscarínico, por la modificación de la arquitectura del sueño u otros mecanismos de acción.

- **Efectos digestivos**

Sequedad de boca: por bloqueo muscarínico. Más frecuente con **aminas terciarias**.

Gusto ácido o metálico.

Ardor epigástrico: el bloqueo muscarínico produce relajación de esfínteres esofágicos y gástricos, y enlentecimiento del vaciado gástrico.

Constipación e íleo paralítico: también por bloqueo muscarínico.

Hepatitis alérgica.

Náuseas, vómitos, disfagia, meteorismo, diarrea.

- **Efectos oftalmológicos**

Visión borrosa: el bloqueo muscarínico produce xeroftalmia y trastornos en la acomodación.

Aumento de la presión intraocular: aumento del riesgo de glaucoma debido al bloqueo muscarínico.

- **Efectos metabólicos**

Aumento de peso: por bloqueo H_1 , α_1 , inhibición del centro de la saciedad y en algunos casos por retención hídrica. Con la suspensión de la medicación, el paciente retorna a su peso habitual.

- **Efectos endocrinos**

Hiperprolactinemia: en algunos casos como consecuencia del bloqueo D_2 , se produce un aumento de la prolactina que se evidencia con galactorrea, amenorrea y ginecomastia. Se observa fundamentalmente con el uso de amoxapina dado que uno de sus metabolitos tiene acción bloqueante D_2 .

- **Efectos dermatológicos**

Fotosensibilidad, erupciones, prurito.

Aumento de la sudoración a nivel de la cara.

- **Efectos hematológicos**

Leucopenia, leucocitosis, eosinofilia, agranulocitos, trombocitos, monocitos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los ATC presentan interacciones farmacológicas de relevancia clínica tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico.

A nivel *farmacocinético*, las interacciones más relevantes se dan en el metabolismo hepático mediado por el CYP 2D6. La administración concomitante con inductores o inhibidores de esta enzima puede generar alteraciones en el metabolismo de los ATC. Teniendo en cuenta el estrecho índice terapéutico de estos fármacos, las consecuencias clínicas de estas interacciones suelen ser significativas. En la Tabla 3 se enumeran los fármacos que podrían modificar los niveles de ATC al modificar su metabolismo.

Además de ser sustrato del CYP2D6, los ATC producen una débil inhibición de esta enzima (lo hacen en menor medida que los ISRS). En general, se considera que no modifican significativamente la eliminación de los fármacos que se metabolizan por esta.

A nivel *farmacodinámico*, se debe tener en cuenta que los ATC no sólo inhiben el receptor de NA y de 5HT sino que además bloquean varios subtipos de receptores, por lo que es frecuente que estos fármacos estén involucrados en interacciones farmacodinámicas a este nivel. En este sentido, en el paciente gerente, hay que evitar la combinación con agentes antiespasmódicos anticolinérgicos, como fenotiazinas o antiparkinsonianos, debido a que se potencia su actividad antimuscarínica pudiendo aparecer: alteraciones en la memoria, glaucoma agudo, íleo paralítico, retención urinaria, constipación y boca seca. También hay que tener precaución al asociarlos con antihipertensivos bloqueantes del receptor α_1 adrenérgico, ya que se puede incrementar la hipotensión. La asociación con depresores del SNC puede potenciar el retraso psicomotor y las alteraciones cognitivas.

La asociación de ATC con quinidina puede potenciar sus efectos sobre la conducción cardíaca, y además la quinidina inhibe al CYP2D6 aumentando la concentración del antidepresivo y elevando aún más el riesgo de cardiotoxicidad. Por esto, la asociación de ambas drogas debe ser evitada.

Se dispone de poca información del uso concomitante de ATC y warfarina. En ratas se observó un incremento del tiempo de protrombina con el uso de amitriptilina y nortriptilina; este efecto es dosis de-

pendiente. En humanos, no se observó esta interacción, tal vez por no producirse a dosis terapéuticas.

TABLA 3. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

INDUCTORES del metabolismo de los ATC	INHIBIDORES del metabolismo de los ATC
Alcohol (ingesta crónica)	Acetazolamida
Barbitúricos	Alcohol (ingesta aguda)
Benzodiazepinas	Anfetaminas
Carbamazepina	Anovulatorios
Doxiciclina	Antipsicóticos
Fenitoína	Bupropión
Griseofulvina	Cloranfenicol
Primidona	Disulfiram
Rifampicina	Enalapril
Tabaquismo	Esteroides
	Fluconazol
	IMAO
	Isoniazida
	ISRS
	Jugo de pomelo
	Ketoconazol
	Levotiroxina
	Metilfenidato
	Omeprazol
	Quinidina
	Ritonavir
	Salicilatos
	Testosterona
	Ácido valproico

Nota: en **negrita** las interacciones de mayor relevancia clínica

INDICACIONES

Los ATC están indicados para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor
- Distimia
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Enuresis en pacientes pediátricos y geriátricos
- Depresión en niños
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD, por su sigla en inglés) en niños y adultos, incluso en pacientes que no responden o no toleran los estimulantes
- Tics: Síndrome de Gilles de la Tourette
- Trastorno de pánico
- Dolor crónico: dismenorrea, migrañas, neuralgias, dispepsia
- Narcolepsia: somnolencia excesiva de base con ataques de sueño que se caracterizan fisiopatológicamente por una perturbación del sueño REM. Aparece en forma abrupta y repetida durante el estado de vigilia

INTOXICACIÓN

En un paciente muy deprimido, potencialmente suicida, impulsivo o que tiene antecedentes de abuso de sustancias, es más seguro prescribir agentes antidepresivos con un alto índice terapéutico o, si no es posible, prescribirlos en menor cantidad. Los ATC pueden ser fatales en dosis solamente 5 veces mayores que las terapéuticas.

Los síntomas y signos de intoxicación representan una exacerbación de los efectos adversos antes comentados:

- Cardiovasculares: taquicardia sinusal o supraventricular, extrasístoles, taquicardia y fibrilación ventricular, hipotensión, edema agudo de pulmón.
- SNC: excitación, convulsiones tónico-clónicas, mioclonías, distonías, depresión respiratoria, coma, confusión, delirio, alucinaciones.
- Retención urinaria, midriasis, enrojecimiento facial, piel y mucosas secas, hipertermia, íleo paralítico.

El pico plasmático ocurre entre las 2 y 8 h luego de la administración de la dosis. En la sobredosis, debido al efecto anticolinérgico, la absorción se retrasa. Son drogas muy lipofílicas y con una alta unión a

proteínas plasmáticas, por lo que la diuresis forzada y la diálisis no son efectivas.

Manejo de la intoxicación:

1. Reconocer la intoxicación, identificar el agente involucrado y la dosis ingerida.
2. Tratamiento de sostén:
A: ver permeabilidad de la vía aérea
B: mantener la ventilación
C: monitoreo cardiovascular
3. Descontaminación gástrica (hasta 12 h luego de la ingestión oral): lavado gástrico, carbón activado (1-2 mg/kg) y un laxante (sorbitol, citrato o hidróxido de magnesio).
4. Arritmias: 2 ampollas de HCO_3Na en 1 litro de solución fisiológica con dextrosa al 5%: revierte el ensanchamiento del QRS, arritmias ventriculares y la hipotensión arterial.
5. La lidocaína es la droga de elección para las arritmias. Muchos antiarrítmicos no deben ser usados en la intoxicación por ATC, como el propranolol porque deprime la contractilidad miocárdica y la velocidad de conducción y la procainamida, disopiramida y quinidina porque potencian la cardiotoxicidad de los ATC.
6. Hipotensión: fluidos i.v., dopamina. Los vasopresores simpaticomiméticos pueden producir taquiarritmias.
7. Convulsiones: diazepam es la droga de elección.
8. Efectos anticolinérgicos: la fisostigmina puede producir una bradicardia severa, por lo que sólo debe ser usada en pacientes en coma o con convulsiones o arritmias resistentes al tratamiento anterior.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Los ATC están contraindicados en:

- IAM reciente
- Bloqueo de rama
- Coadministración con otros depresores cardíacos
- Síndrome confusional
- Hipersensibilidad grave a la droga

Se deben extremar precauciones en pacientes con:

- Arritmias moderadas
- Insuficiencia cardíaca congestiva leve
- Hipotensión arterial
- Hipertrofia prostática
- Insuficiencia hepática o renal
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Epilepsia no tratada

POBLACIONES ESPECIALES

- *Embarazo y lactancia*: se han reportado efectos teratogénicos en animales de experimentación. No se han realizado estudios clínicos que garanticen su seguridad en el humano. Categoría C para el embarazo según la *Food and Drug Administration* (FDA). La mayoría de los ATC se secretan en la leche materna y los efectos sobre el lactante se desconocen. Para la depresión severa durante el embarazo y la lactancia, la terapia electroconvulsiva puede ser una alternativa segura y efectiva.
- *Población pediátrica*: son más vulnerables a la cardiotoxicidad y convulsiones. Se han reportado muertes con la ingesta accidental de muy bajas dosis, y muertes súbitas en aquellos tratados con ATC. La droga se metaboliza más rápidamente en hígado, por lo que las dosis por kg de peso corporal es mayor en niños que en adultos.
- *Ancianos*: Poseen una eliminación hepática menos efectiva, con el consecuente mayor riesgo de efectos adversos y menor tolerancia a estas drogas. Se observa frecuentemente convulsiones, hipotensión ortostática, retención urinaria, edema, temblor.

OTROS

TRAZODONA

ESTRUCTURA QUÍMICA

La trazodona es un derivado de la triazolopiridona, que comparte la estructura de anillo triazol con el alprazolam (una benzodiacepina).

FARMACODINAMIA

Este fármaco ejerce sus efectos antidepresivos a través de la inhibición débil de la recaptación de 5-HT y un bloqueo de los receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}) postsinápticos, siendo esto último clave en su farmacodinamia y perfil de toxicidad.

También produce un débil bloqueo de los receptores α₂-adrenérgicos y H₁ histaminérgicos.

FARMACOCINÉTICA

Por vía oral, la biodisponibilidad de la trazodona es del 65%. Los alimentos aumentan levemente la absorción. El pico plasmático se observa entre 1 y 2 h luego de la ingesta. La unión a proteínas plasmáticas es del 96%. Es metabolizada en hígado a través de hidroxilación y oxidación por el CYP 2D6. Su metabolito principal es el m-CPP (m-clorofenilpiperazina), con características farmacocinéticas similares a la droga madre y efecto agonista del receptor 5-HT₁ postsináptico. La fluoxetina (inhibidor del CYP 2D6) aumenta los niveles plasmáticos de la droga madre y su metabolito. La vida media plasmática es de 6 a 11 h. La excreción es principalmente por vía renal (75%) y el resto por heces.

EFEKTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes (se observan al inicio del tratamiento) son la sedación y el mareo. La intensa sedación se produce por su acción bloqueante sobre receptores H₁ histaminérgicos. En algunas ocasiones, se la emplea como hipnótico por esta acción farmacológica. Con menor frecuencia produce hipotensión, náuseas y vómitos. También puede provocar aumento de peso, visión borrosa, efectos dermatológicos y priapismo. Se han descripto algunos casos de arritmias, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con patología cardíaca de base.

Ante una sobredosificación, el paciente se presentará con mareos y vómitos (más frecuente), arritmias, paro respiratorio, convulsiones y priapismo. Cuando se combina con alcohol, benzodiacepinas y barbitúricos el cuadro clínico es más grave.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las interacciones farmacocinéticas se destaca la inhibición del metabolismo de la carbamazepina y la fenitoína que incrementan, entonces, sus niveles plasmáticos.

A nivel farmacodinámico, su asociación con IMAO detenta el riesgo de aparición de un síndrome serotonérgico.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco.

PRECAUCIONES

Con la coadministración con antihipertensivos (produce hipotensión arterial), embarazo y lactancia. En mayores de 65 años o en pacientes con insuficiencia hepática o renal, se debe disminuir la dosis.

Alertar al paciente sobre la realización de tareas potencialmente peligrosas que requieran alta concentración, porque el fármaco puede reducir la atención al inicio del tratamiento. En menores de 18 años no está establecida la seguridad y eficacia.

POBLACIONES ESPECIALES

- *Embarazo y lactancia:* se encuentra en la categoría C para el embarazo según la FDA. No existen datos concluyentes sobre su seguridad durante la lactancia, por lo que no se recomienda su empleo.

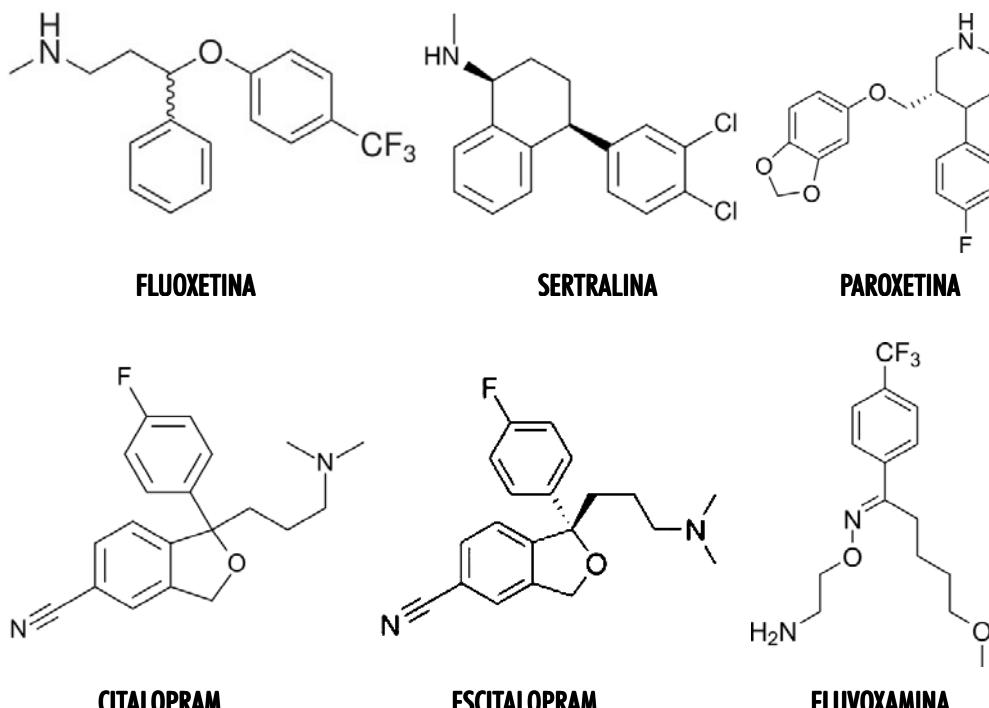
2. FÁRMACOS QUE INHIBEN RECAPTADORES

A) INHIBIDORES SELECTIVOS DEL RECAPTADOR DE SEROTONINA (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos que está formado por: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Si bien son químicamente heterogéneos (ver Figura 2), todos tienen la propiedad de inhibir en forma potente y competitiva el recaptador de serotonina. Fueron diseñados a finales de la década del 80 con el objetivo de ser tan eficaces en el tratamiento de la depresión como los antidepresivos clásicos (ATC e IMAO), pero mejorando el perfil de efectos adversos.

Figura 2. Estructura química de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)



De esta forma, los ISRS son fármacos que son tan eficaces como los antidepresivos clásicos en el tratamiento de la depresión, poseen la misma latencia de acción que estos, pero no presentan efectos adversos por bloqueo de receptores, presentan menos interacciones medicamentosas y son más seguros en sobredosis.

Son fármacos de primera elección para el tratamiento tanto de los trastornos depresivos como de otros trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación, etc.) debido a la buena relación entre la eficacia y los riesgos de sus efectos adversos.

FARMACODINAMIA

Como su nombre lo indica, los ISRS son bloqueantes del recaptador de serotonina, interfiriendo con el mecanismo de terminación de la acción de este neurotransmisor. A diferencia de los ATC, no afectan significativamente la neurotransmisión adrenérgica ni bloquean receptores para otros neurotransmisores, por lo que tienen menos efectos adversos.

Los ISRS, a través del bloqueo del recaptador para 5-HT, producen un aumento agudo de la neurotransmisión serotoninérgica y permiten que la 5-HT actúe por un tiempo mayor en los sitios sinápticos. Cabe destacar que esto último, a diferencia de lo que ocurre con los agonistas serotoninérgicos, es dependiente de la producción de serotonina por la neurona correspondiente. Entre los receptores que se estimulan se incluyen los autorreceptores presinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} que producen disminución del recambio (*turn over*) del neurotransmisor. Este mecanismo se pone en evidencia en el corto plazo (primeras horas luego de la ingesta de la droga) y no tiene relación temporal con el efecto antidepresivo, el cual empieza a manifestarse a partir de un mínimo de tres semanas.

El tratamiento a largo plazo con los ISRS induce una desensibilización de los autorreceptores serotoninérgicos 5-HT_{1D} del terminal 5-HT_{1A} del soma neuronal, lo cual aumenta la descarga o *firing* de las neuronas serotoninérgicas y la síntesis del neurotransmisor. Esto último se correlaciona temporalmente con los cambios evidenciables a nivel clínico. Los cambios adaptativos en el número y/o la sensibilidad de los receptores podrían ser el resultado de alteraciones en la expresión génica, disminuyendo la síntesis de receptores, así como incrementando la síntesis de varios factores neurotróficos, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*).

Los distintos efectos terapéuticos de los ISRS se relacionarían con su acción sobre distintas vías que parten de los núcleos del rafe. La acción a nivel de las vías que se dirigen hacia la corteza prefrontal serían responsables de los efectos a nivel del estado de ánimo; las que lo hacen hacia la corteza órbito-frontal serían responsables de los efectos sobre las ideas obsesivas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), las que lo hacen hacia la corteza límbica e hipocampo sobre la ansiedad y las que lo hacen hacia el hipotálamo (centro de apetito y alimentación) sobre los trastornos de la conducta alimentaria.

También se considera que parte del efecto ansiolítico se explicaría por un aumento del tono basal inhibitorio de la 5-HT sobre neuronas del *locus coeruleus* luego de la administración sostenida de los ISRS. Este efecto inhibitorio está mediado por un aumento en la actividad de los receptores 5-HT_{2A} en las interneuronas gabaérgicas, las que a su vez disminuyen el *firing* de las neuronas noradrenérgicas.

Por otro lado, los pacientes en tratamiento con ISRS pueden presentar efectos adversos extrapiramidales. Esto se debe a que el estímulo de los receptores 5-HT_{2A} de los núcleos de la base produce una inhi-

bición de la neurotransmisión dopaminérgica. Como resultado de su acción pueden observarse acatisia, retraso psicomotriz y parkinsonismo.

El estímulo indirecto de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} que producen los ISRS a nivel de la médula espinal, genera la inhibición de reflejos medulares, ocasionando como consecuencia disfunciones sexuales, como anorgasmia o retraso en la eyaculación.

FARMACOCINÉTICA

Todos los ISRS tienen una buena absorción por vía oral, aunque lenta (t max. = 4 a 8 h). La absorción oral de la fluoxetina es de un 70 a 90%, y su pico plasmático se alcanza a las 6 a 8 h. La sertralina se absorbe luego de su administración por vía oral en un 90% y también presenta un pico sérico entre las 6 y 8 h. La paroxetina también se administra por vía oral. Los alimentos no alteran la absorción excepto en el caso de la sertralina que es mejor absorbida en presencia de ellos.

Los ISRS poseen metabolismo hepático. El metabolismo de la fluoxetina y de la sertralina da como productos metabolitos activos. La norfluoxetina, el metabolito activo de la fluoxetina, tiene una actividad similar a la fluoxetina pero su vida media es mucho mayor. La fluoxetina tiene una vida media de 24 a 72 h, mientras que la de la norfluoxetina es de 4 a 16 días.

La sertralina se metaboliza a n-desmetilsertralina que mantiene la actividad de inhibición de la recaptación de serotonina aunque mucho menor en comparación a la sertralina (10 veces menos activa). La vida media es de 24 a 26 h y la de su metabolito de 66 h. La droga inhibe al citocromo P450 2D6 y al 2C.

La paroxetina también se metaboliza a nivel hepático e inhibe al citocromo P450 2D6. Sus metabolitos poseen mínima o nula acción farmacológica. Su vida media es de 20 h.

La fluvoxamina se metaboliza en el hígado y su metabolito no presenta actividad farmacológica. Su vida media es de 15 h. Inhibe a los CYP 1A2, 2C9 y 3A4.

El citalopram se metaboliza en hígado y su vida media es de 33 h. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica. Dentro del grupo es la droga que menos interacciones farmacocinéticas tiene.

La paroxetina, y en menor medida la fluoxetina, poseen farmacocinética no lineal debido a la capacidad de inhibir su propio metabolismo (CYP 2D6), por lo que su vida media inicial puede incrementarse. La norfluoxetina parece tener una cinética lineal a

diferencia del compuesto original. Este perfil farmacocinético no lineal puede tener la ventaja de evitar las recurrencias en pacientes con bajo cumplimiento o de evitar o disminuir el síndrome de retiro por antidepresivos, pero puede significar también la necesidad de un mayor período de lavado cuando se opta por cambiar a otro medicamento.

Es de remarcar que tanto la fluoxetina como la paroxetina inhiben al CYP 2D6 y esto reviste importancia ya que esta enzima juega un rol fundamental en el metabolismo de los antipsicóticos y de otros antidepresivos, entre otros fármacos (dicho citocromo es responsable del metabolismo del mayor número de drogas después del CYP 3A4). Este hecho deberá tenerse en cuenta especialmente cuando se trate de drogas de rango terapéutico estrecho.

La unión a proteínas plasmáticas es mayor del 90% para la fluoxetina, sertralina y paroxetina, pero debido a que la afinidad a las proteínas plasmáticas es poca, son desplazadas fácilmente por otros medicamentos de mayor afinidad como la warfarina. Sin embargo, hay que tener presente que se ha observado sangrado en aquellos pacientes que fueron tratados con paroxetina y warfarina, lo cual se podría explicar por una interacción a nivel de la unión proteica o a nivel del metabolismo microsomal.

En pacientes ancianos los niveles plasmáticos de paroxetina y fluoxetina pueden duplicarse en comparación a sujetos saludables menores de 65 años. Los niveles plasmáticos de sertralina pueden incrementarse en un 40%.

TABLA 4. PRINCIPALES DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS ENTRE LOS FÁRMACOS QUE INTEGRAN EL GRUPO DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina
Vida media (h)	35	32	24-72*	15	20	25
Unión proteínas plasmáticas (%)	91	56	94	77	99	95
Inhibición CYP	Poco significativo	Poco significativo	2D6 3A4	1A2 3A4	2D6	Poco significativo

* la vida media de su metabolito activo es de 4 a 16 días. Tomado de Schatzberg y cols., 2010

EFFECTOS ADVERSOS

Uno de los hechos que caracteriza a estos fármacos es el mejor perfil de efectos adversos en comparación con los ATC. Para la mayoría de estas drogas, el bloqueo H_1 o α -adrenérgico no es clínicamente significativo. La afinidad por los receptores muscarínicos es despreciable para todos los ISRS excepto para la paroxetina. Esta última, tiene alguna posibilidad de generar efectos anticolinérgicos por lo que no sería la indicada en adultos mayores. En resumen, entre las ventajas que tienen con respecto a los antidepresivos clásicos (ATC e IMAO) se encuentran el no producir efectos anticolinérgicos ni hipotensión ortostática o alteraciones de la conducción cardíaca de manera significativa. A pesar de esto, el aumento de la actividad serotonérgica que inducen puede traer una serie de efectos adversos que se describirán a continuación.

• *Gastrointestinales*

Náuseas y vómitos: son de los efectos adversos reportados con mayor frecuencia. Ocurren en el 15 al 20% de los pacientes. Son causa frecuente de discontinuación. Las náuseas y vómitos se producen tanto por efecto central como periférico. A nivel central, por la estimulación de los receptores 5-HT₃ ubicados en la zona quimiorreceptora gatillo (ZQRG) en el piso del cuarto ventrículo en el tronco encefálico y, a nivel periférico, por la estimulación serotonérgica en el intestino, órgano que contiene aproximadamente el 90% de la serotonina del cuerpo en las células enterocromafines. Generalmente, aparece tolerancia y pueden mejorar administrando el antidepresivo con las comidas. También puede ser útil el agregado de antagonistas de los receptores 5-HT₃ (ondansetrón o mirtazapina). Parecen ser más frecuentes con fluvoxamina y sertralina. Estos efectos adversos son dosis dependiente y suelen disminuir a lo largo de las primeras 2 a 4 semanas por la desensibilización de los receptores.

Diarrea: parece ser menos frecuente, reportándose en menos del 10% de los pacientes que toman sertralina. Su aparición es menos frecuente con paroxetina, probablemente por su efecto antimuscarínico.

Constipación: ha sido reportada en 4,5% de los casos de adultos mayores tratados con ISRS.

Alteraciones de peso: con ISRS son variadas. En adultos mayores se ha reportado la aparición de pérdida de peso y anorexia con el uso de fluoxetina y fluvoxamina, especialmente en pacientes que tienen un peso normal o que tienen obesidad. Se ha reportado una disminución de peso de aproximadamente 4,5 kg en pacientes mayores de 75 años

tratados con fluoxetina. Este descenso no se ha observado en pacientes tratados con el mismo antidepresivo en menores de 75 años.

• *Hematológicos*

Hemorragias: se han descripto distintos tipos de sangrado con el uso de ISRS: hematomas, epistaxis, sangrado gastrointestinal, etc., siendo la equimosis, púrpura y epistaxis los más frecuentes. Este efecto adverso se debe a la depleción de serotonina de las plaquetas que ocurre después de varias semanas de tratamiento con ISRS. La serotonina plaquetaria es fundamental en el proceso de agregación. El primer mes de tratamiento con ISRS es el que presenta mayor riesgo de sangrado siendo este un efecto adverso dosis dependiente. Este efecto se puede potenciar si el paciente está tratado con otras drogas que afectan la función plaquetaria como la aspirina o los anticoagulantes orales. Por esto, hay que tener precaución en los ancianos que son una población polimedicada.

• *Neurológicos*

Sedación, letargo y fatiga: se observan sobre todo con paroxetina y con fluvoxamina. Tienen una frecuencia del 15% con estos antidepresivos y son motivo frecuente de abandono de la medicación. Son menos frecuentes que con los ATC. En estos casos la administración del antidepresivo debe ser nocturna.

Insomnio: se observa con una frecuencia del 10 al 15% en pacientes tratados con ISRS. Ha sido reportado con mayor frecuencia con fluoxetina, citalopram y sertralina. Por esto, se recomienda su uso por la mañana. Es mejor tolerado que la sedación y se asocia con menor tasa de abandono.

Síntomas extrapiramidales: pueden observarse en pacientes tratados con ISRS. Se deben a la inhibición de la producción neuronal y liberación de dopamina causada por un aumento de la 5-HT sináptica. La acatisia es el efecto adverso neurológico más común que causan los ISRS y, si bien puede aparecer en pacientes de cualquier edad, es más frecuente en los pacientes jóvenes. Se puede manejar disminuyendo la dosis del ISRS o agregando bajas dosis de propranolol o benzodiacepinas. El parkinsonismo es otro efecto extrapiramidal observado con el uso de ISRS. Este es más frecuente en el anciano. Los ISRS también pueden exacerbar los síntomas de una enfermedad de Parkinson preexistente. Varios de los síntomas extrapiramidales se presentaron en pacientes medicados con ISRS y neurolépticos; en esto puede haber intervenido también la inhibición del metabolismo de los neurolépticos por parte de los ISRS.

Cefalea: la cefalea tensional es un efecto adverso inicial frecuente, que, en general, responde bien a los analgésicos. En muchos casos, los ISRS empeoran una cefalea ya existente y el mecanismo se supone que es el aumento de la concentración de serotonina que interactúa con la vasculatura cerebral.

- **Psiquiátricos**

Ansiedad y nerviosismo: son los efectos adversos psiquiátricos más comunes de los ISRS, siendo más frecuentes con fluoxetina y llevando al abandono del tratamiento. Se producen en el inicio del tratamiento y, generalmente, disminuyen con el tiempo.

Viraje a la manía: el riesgo de generar un viraje (*switch*) a la manía o hipomanía se observa con mayor frecuencia en los pacientes bipolares tratados con ISRS. Su incidencia es menor que con el uso de ATC.

- **Sexuales**

Disfunciones sexuales: ocurren entre el 34 y el 70% de los pacientes. A diferencia de otros efectos adversos, los sexuales no aparecen desde el inicio del tratamiento. Se los observa con todos los ISRS, aunque parecen ser menos frecuentes con el citalopram. Se producen por la alteración de las 3 fases de la respuesta sexual humana: fase de deseo, fase de excitación y orgasmo. Si bien este efecto adverso no compromete la vida del paciente, altera la adherencia al tratamiento. Existen varios tratamientos sugeridos para corregir este efecto adverso: el agregado de dosis bajas de bupropión y el empleo de sildenafil son los que han demostrado mayor eficacia.

- **Caídas y fracturas**

El uso de ISRS se ha asociado a un aumento de frecuencia de caídas y fractura de cadera en el anciano. El riesgo es mayor durante la primera semana de tratamiento. Algunos autores asocian este efecto adverso con la hipotensión ortostática y la sedación; sin embargo, ambas son menos frecuentes con los ISRS que con los ATC mientras que para el riesgo de fracturas por caídas la relación es similar. A raíz de esto, en los últimos años surgió la hipótesis de que los ISRS aumentan el riesgo de fracturas por caídas al generar una reducción en la densidad ósea. Sosteniendo esta hipótesis, se ha encontrado una reducción del 3,9% en la densidad ósea de la cadera y de un 5,9% a nivel lumbar en adultos mayores tratados con ISRS.

- *Síndrome serotoninérgico central*

Se manifiesta con dolor abdominal, diarrea, sudoración, fiebre, taquicardia, hipertensión arterial (HTA), *delirium*, mioclonías, aumento de la actividad motora, irritabilidad, hostilidad y cambios en el humor. Este cuadro puede evolucionar con *shock cardiovascular* y terminar en la muerte del paciente. Si bien su aparición es muy poco frecuente, la misma se incrementa cuando los ISRS son combinados con otros fármacos que incrementan la neurotransmisión serotoninérgica. Por este motivo, si uno está administrando un ISRS y debe dejar de hacerlo, deberían transcurrir cinco vidas medias (de la droga madre y de su metabolito activo) antes de administrar una nueva droga que incremente la neurotransmisión serotoninérgica (ej. IMAO, ATC, buspirona, etc).

- *Síndrome de discontinuación*

Cuando se suspende un ISRS puede aparecer un síndrome de discontinuación. Esto es más frecuente cuando se trata de una droga de vida media más corta (ej. paroxetina) y menos frecuente con aquellas de vida media larga (ej. fluoxetina, principalmente por efecto de su metabolito activo). En este caso se pueden observar mareos, náuseas y vómitos, fatiga, letargia, síntomas gripales como dolores y escalofríos, y alteraciones del sueño.

Al tratarse de drogas con un alto índice terapéutico, su sobredosis única (sin asociar otros fármacos) no suele poner en riesgo al paciente. Se describen en estos casos taquicardia, sedación, temblores, náuseas y vómitos. El manejo de la misma consiste en medidas de desintoxicación, tratamiento sintomático y de soporte.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En comparación con los ATC, los ISRS son fármacos que tienen un riesgo menor de interacciones farmacodinámicas; sin embargo, presentan numerosas interacciones farmacocinéticas. La mayoría de estas se observan a nivel del metabolismo hepático y, en menor medida, a nivel de la unión a proteínas plasmáticas.

Los ISRS son tanto sustratos como inhibidores del citocromo P450, principalmente del CYP 2D6 (ver Tabla 5). El riesgo de interacciones clínicamente significativas a este nivel es variable, siendo más importante con paroxetina, fluvoxamina y fluoxetina; bajo con sertralina y mínimo con citalopram y escitalopram.

Tanto la fluoxetina como su metabolito activo, la norfluoxetina, tienen una vida media larga, por lo que el efecto inhibidor sobre el CYP

persiste durante semanas luego de suspendida la administración de este fármaco. Es importante tener en cuenta las interacciones a nivel del CYP cuando se asocia un ISRS con fármacos que se metabolizan por esta vía y tienen un bajo índice terapéutico.

TABLA 5. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) E INHIBICIÓN DEL CYP

ISRS	CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4/5
Citalopram	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	+	0
Fluoxetina	0	++	+++	++
Fluvoxamina	+++	++	+	++
Paroxetina	0	0	+++	0
Sertralina	0	+	++	+

Los datos son una expresión semicuantitativa que va desde (++) efecto marcado hasta (0) sin efecto.

También son clínicamente relevantes las interacciones a nivel de la unión a proteínas plasmáticas, ya que es alta entre los ISRS, pudiendo desplazar otras drogas y aumentando su toxicidad. A su vez, drogas que desplazan a los ISRS de su unión a proteínas plasmáticas, aumentan la concentración de droga libre, con el potencial riesgo de producir síndrome serotoninérgico.

Son frecuentes las interacciones farmacocinéticas entre los ISRS y los antirretrovirales usados en el tratamiento de la infección por HIV. La misma se da principalmente a nivel del metabolismo mediado por el CYP. El uso de fluoxetina produce aumento del nivel plasmático de ritonavir, y a su vez el ritonavir produce aumento de la concentración de fluoxetina por inhibición del CYP 2D6, habiéndose reportado casos de síndrome serotoninérgico. Se puede producir un aumento en la concentración plasmática de inhibidores de la proteasa (ej. ritonavir) cuando se los asocia con fluoxetina y paroxetina por inhibición del CYP 2D6, y cuando se los asocia con fluvoxamina por inhibición del CYP 1A2. También se han reportado interacciones farmacocinéticas entre fluoxetina o fluvoxamina con nevirapina. Cuando se la asocia con fluvoxamina, disminuye el clearance de nevirapina, mientras que cuando la asociación es con fluoxetina lo que se observa es una disminución de la concentración plasmática del ISRS.

Tanto la fluoxetina como la fluvoxamina disminuyen el metabolismo de la warfarina, por inhibición de CYP 2C19 y CYP 1A2. Aunque en menor medida, también la paroxetina altera el metabolismo de este anticoagulante, habiéndose reportado casos de sangrados moderados en pacientes que recibían ambos fármacos. En cuanto a la sertralina y el citalopram, si bien se describe un aumento del tiempo de protrombina, parecería no ser clínicamente significativo, siendo estos los ISRS de elección en pacientes anticoagulados con warfarina. La interacción entre ISRS y anticoagulantes dicumarínicos también se da a nivel farmacodinámico, ya que los ISRS disminuyen la agregación plaquetaria, observándose mayor frecuencia de sangrados no gastrointestinales, y en menor medida gastrointestinales, en pacientes anticoagulados. De ser necesaria esta asociación se recomienda controlar el RIN y realizar estudios de agregación plaquetaria al inicio del tratamiento y ante cada cambio de dosis. Por este mecanismo se produce también un efecto sinérgico entre los ISRS y los AINE. Los ISRS reducen el nivel plaquetario de serotonina, y los AINE disminuyen la síntesis de tromboxano, aumentando el riesgo de sangrado gástrico.

La asociación de los ISRS con antipsicóticos puede incrementar los niveles plasmáticos de estos últimos, produciendo o empeorando signos extrapiramidales. Esta interacción se produciría también a nivel farmacodinámico, ya que los ISRS inhibirían la liberación de dopamina de la vía nigroestriatal.

Los ISRS inhiben el metabolismo de los opiáceos, generando un aumento del riesgo de depresión del SNC. También inhiben el metabolismo de los β bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, provocando un aumento del riesgo de efectos adversos por estas drogas. La fluvoxamina inhibe el metabolismo de la cafeína, el propranolol, la metadona y la teofilina, pudiendo llegar en este último caso a niveles tóxicos, por lo que debe evitarse esta asociación.

Dentro de las interacciones farmacodinámicas, las de mayor relevancia son aquellas que pueden producir síndrome serotoninérgico. Por este motivo, se contraindica administrar ISRS junto con IMAO o ATC, debiéndose dejar pasar un período de 14 días (más en el caso de la fluoxetina, ya que su metabolito activo norfluoxetina tiene una vida media de 28 días) si se desea cambiar de antidepresivo. Se han descripto casos de síndrome serotoninérgico con la asociación de paroxetina y dextrometorfano o trazodona.

INDICACIONES

Las principales indicaciones son para los trastornos depresivos y para los trastornos de ansiedad. Dentro de los primeros está indica-

do para el episodio depresivo mayor unipolar y para la distimia. Su empleo como monoterapia en la depresión mayor bipolar no está indicada, y el empleo asociado con estabilizadores del ánimo es un punto discutido. Dentro de los trastornos de ansiedad, está indicado para trastorno de ansiedad social (fobia social), el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático.

También están indicados para los trastornos alimentarios (bulimia y anorexia). Se emplean también para los síndromes dolorosos (dolor crónico) aunque no estén asociados a los cuadros depresivos y que tiene que ver con el aumento de la función serotonérgica por su acción sobre ciertos sistemas analgésicos del cerebro y la médula espinal.

POBLACIONES ESPECIALES

- *Embarazo y lactancia:* hasta hace una década se pensaba que la exposición a estos fármacos durante el primer trimestre no generaba efectos teratogénicos. Sin embargo, en los últimos años han surgido algunos reportes que contradicen estos datos.

Uno de estos sugiere que la paroxetina duplica el riesgo de malformaciones cardiovasculares, en especial defectos en la formación del tabique ventricular. Debido a esto la FDA cambió la clasificación de la paroxetina de clase C a clase D. El resto de los ISRS aún se encuentra dentro de la clase C. El efecto de los ISRS durante el primer trimestre del embarazo aún es un tema que está actualmente en revisión.

La exposición a ISRS en el último trimestre del embarazo se asocia a un aumento de complicaciones neonatales: partos prematuros, bajo peso al nacer y baja puntuación de Apgar. También se ha descripto la aparición de efectos adversos como inquietud, nerviosismo, taquipnea, llanto débil, hipotonía muscular y aumento del número de admisiones en cuidados intensivos, en neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo.

Teniendo en cuenta esta información, se puede concluir que el uso de ISRS durante el embarazo debe ser valorado en el contexto clínico, teniendo en cuenta los riesgos que implica la recaída del cuadro psiquiátrico de base. En caso de emplear un ISRS, se recomienda evitar el uso de paroxetina y, en caso de ser necesario discontinuarlos, se recomienda hacerlo gradualmente para evitar los síntomas de abstinencia.

En relación con la lactancia, todos los ISRS se excretan en bajas concentraciones en leche materna y no se han detectado efectos adversos en lactantes de madres tratadas con fluoxetina, sertralina y paroxetina. En base a esto, se sugiere que estos ISRS son compatibles con la lac-

tancia y se recomienda el monitoreo del lactante. A pesar de esto, la decisión de continuar o suspender la lactancia depende de cada caso en particular. Los datos con citalopram y escitalopram son escasos por lo que no serían las drogas de elección durante la lactancia.

- *Población pediátrica:* en esta población el metabolismo suele estar aumentado por lo que se suelen utilizar dosis más elevadas. También hay que tener en cuenta que los niños son más sensibles a los efectos adversos.
- *Ancianos:* son fármacos seguros para su uso en ancianos. Se recomienda emplear dosis más bajas y aumentarlas gradualmente hasta alcanzar el efecto terapéutico. Se debe tener precaución con las numerosas interacciones a nivel del metabolismo, sobretodo en esta población que suele estar polimedicada.

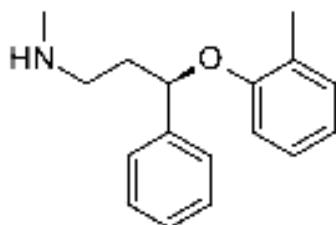
B) INHIBIDORES DEL RECAPTADOR DE NORADRENALINA (ISRNA)

ATOMOXETINA

FARMACODINAMIA

La atomoxetina (ver Fig. 3) es un potente inhibidor altamente selectivo del recaptador presináptico de noradrenalina (NA). La mayoría de los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se encuentran ubicados en el *locus coeruleus*. Aquí se encuentran las principales neuronas que median en la conducta y en otras funciones como la cognición, el estado de ánimo, los movimientos y las emociones. Se ha constatado la disfunción del *locus coeruleus* en aquellos cuadros en los que el estado de ánimo y la cognición se relacionan, como en la depresión, el TDAH y la ansiedad.

FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ATOMOXETINA



FARMACOCINÉTICA

Absorción: se absorbe rápidamente luego de la administración por vía oral, con una biodisponibilidad del 63% en metabolizadores normales y de un 94% en los metabolizadores lentos. Alcanza la concentración plasmática máxima en 1 a 2 h y ésta no es afectada significativamente por los alimentos.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 98%.

Metabolismo: se metaboliza a nivel hepático por acción del CYP 2D6, sin ejercer efecto inductor o inhibidor de esta vía. Tiene dos metabolitos principales: la N-desmetilatomoxetina (sin actividad biológica) y la 4-hidroxiatomoxetina (con actividad equipotente a la droga madre). La vida media es de 5 h en los metabolizadores normales y de 40 h en los metabolizadores lentos.

Excreción: se excreta por glucuronización y se elimina principalmente por vía renal (80%) y por heces (17%).

EFFECTOS ADVERSOS

Los ensayos clínicos en niños han mostrado bajas tasas de abandono en pacientes con atomoxetina. Los motivos más frecuentes han sido: agresión, irritabilidad y vómito. Se han descripto con una frecuencia mayor al 5%: dispepsia, fatiga, vómitos, disminución del apetito, mareo y cambios bruscos en el estado de ánimo.

En adultos las causas más frecuentes de abandono son: insomnio, dolor precordial, palpitaciones y retención urinaria. Las más comunes (> 5%) son sequedad de boca, constipación, náuseas, mareo, pérdida de peso, insomnio, retención urinaria e impotencia sexual.

INTERACCIONES

Las principales interacciones se observan a nivel del CYP 2D6 que metaboliza a este antidepresivo. Aquellos fármacos que inhibían al CYP 2D6 (ej. fluoxetina) van a incrementar las concentraciones plasmáticas de atomoxetina.

Con psicoestimulantes como el metilfenidato y las anfetaminas es posible observar una potenciación de la hipertensión y la taquicardia.

INDICACIONES

Está indicada para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). No se emplea como antidepresivo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco.

PRECAUCIONES

Antecedentes de convulsiones, antecedentes de manía, retención urinaria y glaucoma, coadministración con otras drogas hipotensoras, IMAO, ancianos e insuficiencia hepática y renal.

POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo y lactancia: no hay datos suficientes sobre su seguridad en embarazo y lactancia.

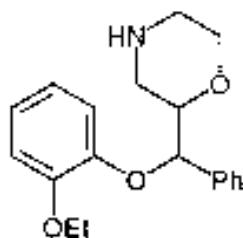
Población pediátrica: es bien tolerada en este grupo etario. La dosis se ajusta según el peso.

REBOXETINA

FARMACODINAMIA

La reboxetina (ver Fig. 4) es un inhibidor selectivo de la recaptación de NA; aumenta la disponibilidad de esta amina en la biofase, al igual que los ATC.

FIGURA 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA REBOXETINA



FARMACOCINÉTICA

Absorción: se administra por vía oral. La biodisponibilidad es del 90%.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 97%. Los niveles plasmáticos estables se alcanzan en 5 días. Posee alto volumen de distribución (Vd).

Metabolismo: se metaboliza a nivel hepático por acción del CYP 3A4, a través de hidroxilación, desalquilación y oxidación. No posee metabolitos activos. La vida media es de 13 h.

Excreción: se excreta principalmente por vía renal (78%) y por heces.

EFFECTOS ADVERSOS

Disminuyen durante el tratamiento prolongado. Puede producir sequedad de boca, constipación, insomnio, sudoración, taquicardia, vértigos, retención urinaria, impotencia (dosis dependiente).

Ante una sobredosificación, el paciente puede presentar hipotensión o hipertensión arterial, ansiedad.

INDICACIONES

Depresión: el efecto aparece en 2-3 semanas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco.

PRECAUCIONES

Antecedentes de convulsiones, antecedentes de manía, retención urinaria y glaucoma, coadministración con otras drogas hipotensoras, IMAO, menores de edad, ancianos e insuficiencia hepática y renal.

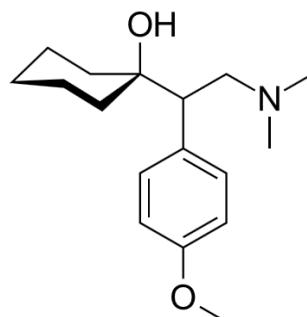
c) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (ISRSNA)

VENLAFAXINA

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un antidepresivo que tiene una estructura química (ver Fig.5) diferente del resto, ya que es una feniletilamina.

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA VENLAFAXINA



FARMACODINAMIA

Inhibe la recaptación de 5-HT, NA y DA. Es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina (concentración inhibitoria (CI) 50% = 0,21 mmol) aunque su potencia para la inhibición del recaptador de NA es también elevada (CI 50% = 0,64 mmol) y, aunque débil también se comporta clínicamente como inhibidor del recaptador de dopamina (CI 50% = 2,8 mmol).

La inhibición de los recaptadores es dosis dependiente. Con dosis bajas (< 150 mg/d), inhibe la recaptación de serotonina, es decir, se comporta como un ISRS; con dosis moderadas (150 mg/d - 300 mg/d), se suma la inhibición del recaptador de NA y, con dosis altas (> 300 mg/d), inhibe al recaptador de dopamina.

A diferencia de los ATC, no posee afinidad por los receptores α_1 , H_1 y M_1 , por lo que carece de los efectos adversos generados por el bloqueo de estos receptores.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: por vía oral, la biodisponibilidad es del 92%. El pico plasmático se observa entre 1 y 2 h luego de su administración. Si bien la concentración plasmática máxima se retrasa 30 minutos cuando se la administra junto con alimentos, la concentración total absorbida no se modifica. Existe una formulación de liberación retardada que se diferencia de la estándar en que se libera mucho más lentamente en el aparato digestivo, lo cual retrasa el paso a la circulación sistémica y las concentraciones plasmáticas máximas. La formulación de liberación retardada fue diseñada con el objetivo de evitar los efectos adversos relacionados con la concentración plasmática máxima y facilitar la adherencia al tratamiento al reducir la posología a una toma diaria.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 30%, siendo marcadamente menor a la del resto de los antidepresivos, lo que representa una ventaja cuando se busca evitar interacciones a este nivel.

Metabolismo: se metaboliza a nivel hepático por el CYP 2D6 a un metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina, y por el CYP 3A4 a un metabolito inactivo N-desmetilvenlafaxina.

Excreción: la vida media es de aproximadamente 5 h, y la de su metabolito activo de 11 h. Se excreta principalmente por vía renal (87%).

EFFECTOS ADVERSOS

Los principales efectos adversos que se observan en los pacientes tratados con venlafaxina son: hipertensión, náuseas, anorexia, sedación,

boca seca, mareos, constipación e inquietud. También puede producir fatiga, sudoración, visión borrosa, cefaleas y disfunción sexual.

El efecto adverso al que debe prestarse más atención es al aumento en la presión arterial, particularmente en pacientes tratados con dosis superiores a 200 mg/día.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien la venlafaxina es un débil inhibidor del CYP 2D6 (en comparación con los ISRS) la relevancia clínica que podrían tener las interacciones a este nivel aún son desconocidas, por lo que se recomienda precaución al asociar este antidepresivo con drogas que se metabolizan por el CYP 2D6 y tienen un bajo índice terapéutico.

La venlafaxina no inhibiría las isoenzimas relevantes en el metabolismo de la warfarina, por lo que el riesgo de sangrado al administrar ambas sería bajo. Sin embargo, algunos estudios han reportado un aumento de los niveles del anticoagulante con la coadministración de ambos, por lo que se sugiere realizar controles al inicio del tratamiento y ante cada cambio de dosis.

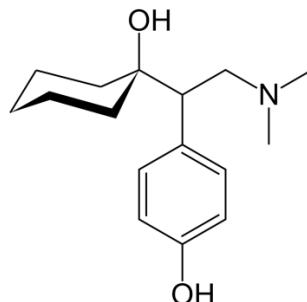
Como todos los antidepresivos que inhiben al recaptador de serotonina, la venlafaxina puede interactuar farmacodinámicamente con otros antidepresivos (IMAO y ATC), aumentando el riesgo de presentación del síndrome serotoninérgico.

DESVENLAFAXINA

ESTRUCTURA QUÍMICA

Esta droga es una nueva forma en sal del isómero-D de la venlafaxina (ver Fig. 6), su metabolito activo más importante. Fue aprobada por la FDA en 2008 para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA DESVENLAFAXINA



FARMACODINAMIA

La desvenlafaxina inhibe en forma competitiva a los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina, en forma similar a la venlafaxina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: por vía oral, la biodisponibilidad es del 80%. El pico plasmático se observa entre 1 y 2 h luego de su administración. La concentración plasmática máxima tiene lugar luego de 7,5 h de administrada. Su absorción no es afectada por los alimentos.

Distribución: como la droga madre, su unión a proteínas plasmáticas es del 30%.

Metabolismo: la vida media plasmática de eliminación oscila entre las 9 y las 15 h; se metaboliza por conjugación con glucurónico y, en menor medida, por el CYP 3A4. La ventaja de este fármaco es que, a diferencia de la droga madre y de otros antidepresivos, no inhibe en absoluto el CYP 2D6 y tampoco debe ser metabolizada para pasar a ser activa.

Excreción: el 45% de la droga se excreta sin metabolizar, el 19% metabolizada con glucurónico y menos del 5% como metabolito oxidado en orina. El resto se elimina por otras vías.

La baja unión a proteínas sumada a la nula inhibición de los citocromos la hacen una droga con muy bajo potencial de interacciones farmacocinéticas en comparación con otros antidepresivos. Esto es clínicamente relevante para pacientes con comorbilidades y polimedicados.

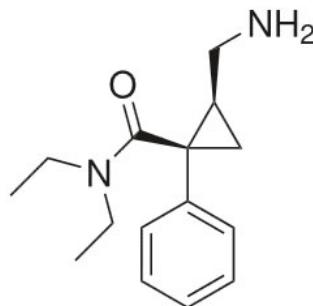
EFFECTOS ADVERSOS

Iguales a los de la venlafaxina.

MILNACIPRAM

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un derivado del ciclopropano con cuatro enantiómeros (ver Fig. 7).

FIGURA 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL MILNACIPRAM

FARMACODINAMIA

Inhibe la recaptación de 5-HT y NA en forma equipotente. No posee afinidad por los receptores α_1 , H_1 y M_1 . Bloquea los receptores 5-HT₂.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: se administra por vía oral y presenta una alta absorción (mayor al 85%), alcanzando niveles plasmáticos pico entre las 0,5 y 4 h. Su biodisponibilidad es elevada, con una muy pequeña variación interindividual.

Distribución: se une pobremente a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: el principal metabolito es el glucurononconjungado del milnacipram y, en menor grado, el N-desalquilado milnacipram, ambos inactivos.

Excreción: su vida media plasmática de eliminación es de 8 h aproximadamente, eliminándose en un 90% por la vía renal.

EFEKTOS ADVERSOS

Son leves, y se observan principalmente en la primera y segunda semana de administración. Consisten en vértigos, sudoración, ansiedad, sofocos y disuria. Menos frecuentemente se observa sequedad de boca, náuseas, vómitos, constipación y palpitaciones. Los vómitos que induce la droga evitan la sobredosificación. No posee toxicidad cardiovascular.

CONTRAINDICACIONES

Coadministración con adrenalina o noradrenalina (puede producir hipertensión paroxística y arritmias) o con clonidina (disminuye su efecto antihipertensivo) y digoxina.

PRECAUCIONES

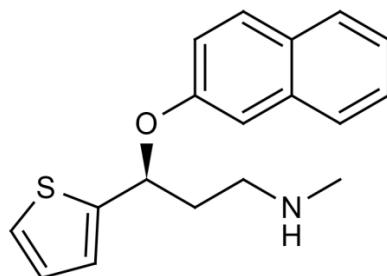
Alcoholismo, insuficiencia renal, hipertrrofia prostática (empeora el cuadro obstructivo por el estímulo de la actividad noradrenérgica), hipertensión o enfermedad cardiovascular, embarazo, lactancia, antecedentes de manía, coadministración con IMAO y menores de edad.

DULOXETINA

ESTRUCTURA QUÍMICA

La estructura de este antidepresivo corresponde a la de la (+)-(S)-(N)-metil-g-(1-naftioxil)-2-tiobeno propilamina (HCl) (ver Figura 8).

FIGURA 8. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA DULOXETINA



FARMACODINAMIA

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de 5-HT y de NA. Inhibe débilmente la recaptación de dopamina, pero no muestra afinidad por otros receptores. Es una molécula estructuralmente relacionada con la fluoxetina y la atomoxetina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: se administra por vía oral. Se absorbe muy bien, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas a las 6 h. La biodisponibilidad oscila entre el 30% y el 80%. Los alimentos retrasan las concentraciones plasmáticas máximas pero no la cantidad total de droga absorbida.

Distribución: se une a proteínas plasmáticas en más de un 90%, fundamentalmente a la albúmina y a la α -1-glicoproteína ácida. El Vd es de 1,6 L. Si bien no se distribuye ampliamente, atraviesa la BHE y placentaria.

Metabolismo: se metaboliza en el hígado por oxidación a través de los CYP 2D6 y el CYP 1A2 y luego conjugación con glucurónico para dar dos metabolitos inactivos: el conjugado glucurónico de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina.

Excreción: los metabolitos mencionados se excretan principalmente en la orina (70%) con una vida media plasmática de eliminación de 12 h.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a que la duloxetina aumenta las concentraciones de serotonina se recomienda no asociarla con otros fármacos pro-serotonérgicos como los ATC, ISRS, venlafaxina, milnacipram, tramadol y litio; si bien no hay casos descriptos, la administración conjunta de estos fármacos incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Se ha demostrado que los individuos que fuman tabaco tienen concentraciones plasmáticas un 50% menor de duloxetina que los no fumadores. Probablemente, esto se deba a que el humo del tabaco contiene hidrocarburos aromáticos que son potentes inductores del CYP 1A2, que es una de las enzimas involucradas en el metabolismo de la duloxetina. El impacto clínico de esta diferencia no ha sido evaluado aún.

Se predice que los inhibidores potentes del CYP 1A2 como la fluvoxamina y la ciprofloxacina, aumentan los niveles plasmáticos de duloxetina. Sin embargo, esto no ha sido demostrado.

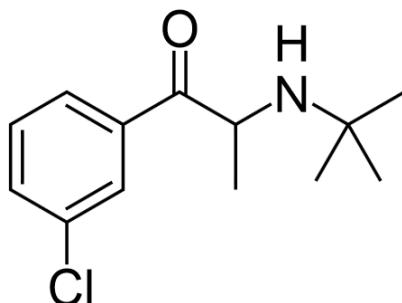
Por otro lado, fármacos que inhiben el CYP 2D6 como la fluoxetina, paroxetina y quinina pueden aumentar moderadamente las concentraciones plasmáticas de la duloxetina. A su vez, la duloxetina es un inhibidor moderado del CYP 2D6; por consiguiente, se recomienda precaución al administrarla en forma conjunta con drogas metabolizadas por este citocromo y que tienen un estrecho margen terapéutico como la risperidona, la flecainida y tioridazina.

D) INHIBIDORES DEL RECAPTADOR DE NORADRENALINA Y DOPAMINA

BUPROPIÓN

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un compuesto tetracíclico, feniletilamínico, relacionado estructuralmente con la anfetamina, por lo que tiene un efecto estimulante además del efecto antidepresivo. No posee relación estructural con ningún otro tipo de antidepresivo (ver Fig. 9).

FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL BUPROPIÓN

FARMACODINAMIA

Es uno de los pocos antidepresivos que no actúa sobre la neurotransmisión serotonérgica. Su acción antidepresiva se debe a que el bupropión y su metabolito, el hidroxibupropión, inhiben la recaptación de catecolaminas (noradrenalina y dopamina).

Esto genera:

- una disminución de la frecuencia de descarga de las neuronas del *locus coeruleus*;
- un aumento de las concentraciones de dopamina en el núcleo accumbens (componente del sistema mesolímbico relacionado con el circuito de recompensa).

FARMACOCINÉTICA

En nuestro país se comercializan dos presentaciones de bupropión: la de liberación inmediata (LI) y la de liberación prolongada (XL). La biodisponibilidad por vía oral es del 50% y aumenta con los alimentos. Con los preparados de liberación prolongada, el pico plasmático se observa 2 a 3 h luego de la ingesta. La unión a proteínas plasmáticas es del 84%. Pose un *Vd* de 1,9 l/kg. Se metaboliza a nivel hepático por el CYP 2B6, originándose 3 metabolitos: hidroxibupropión (con igual potencia que la droga madre), treohidroxibupropión y eritrohidroxibupropión (ambos con menor potencia que la droga madre). El bupropión y el hidroxibupropión inhiben el CYP 2D6. La vida media plasmática del bupropión es de 15 h. Se excreta mayormente por orina (87%) y el resto por heces.

EFFECTOS ADVERSOS

Suele ser bien tolerado. Las reacciones adversas son más frecuentes al comenzar el tratamiento; las que se presentan con alta frecuencia

(> 10%) son el insomnio, la sequedad bucal, la inquietud, las náuseas y los vómitos. Para evitar el insomnio se sugiere evitar ingerir la dosis antes de acostarse o reducir la dosis nocturna. De manera frecuente (1 a 10%) se observan fiebre, sudoración, taquicardia, cefaleas, temblor, constipación, tinnitus, alteración del gusto, disminución del apetito y disminución de peso.

Uno de los efectos adversos graves es la reducción del umbral convulsivo con el consecuente aumento del riesgo de convulsiones. Actualmente, se sabe que la frecuencia es menor a la que se estimó al comenzar su comercialización y que la aparición de este efecto adverso es dosis dependiente, siendo más frecuente con dosis mayores a 450 mg/día.

La ventaja sobre otros antidepresivos es que no tiene efectos adversos anticolinérgicos, no genera sedación y no afecta la función sexual.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Con el uso conjunto de bupropión y warfarina se ha observado alteración del tiempo de protrombina y/o del RIN, probablemente por inhibir este antidepresivo el metabolismo del anticoagulante.

La carbamazepina y la fenitoína disminuyen la concentración plasmática de bupropión, mientras que la misma aumenta cuando se asocia a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Estas interacciones se producen por alteraciones en el metabolismo.

No se recomienda la administración de bupropión con fármacos que pueden inducir convulsiones como la clozapina o los ATC.

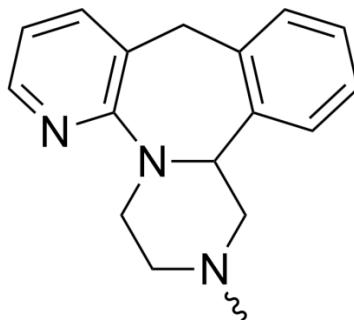
3. FÁRMACOS QUE BLOQUEAN RECEPTORES

A) BLOQUEANTE 5-HT_{2A}, 5-HT₃ Y α₂

MIRTAZAPINA

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es una piperazinoazepina, de estructura tetracíclica (ver Fig. 10). Es el primero de una nueva clase de antidepresivos que no inhiben la recaptación de aminas sino que bloquean diferentes receptores serotonérgicos y adrenérgicos.

FIGURA 10. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA MIRTAZAPINA

FARMACODINAMIA

La mirtazapina antagoniza los receptores α_2 , inhibitorios presinápticos, por lo que aumenta la actividad noradrenérgica y adrenérgica central. Es, además, antagonista de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃, con muy poca afinidad por los receptores 5-HT₁. También antagoniza los receptores H₁ (produce sedación), los receptores α_1 periféricos (en forma moderada, produciendo hipotensión ortostática ocasional) y también bloquea a los receptores muscarínicos (pero con escasos efectos atropínicos, a diferencia de los ATC).

FARMACOCINÉTICA

Absorción: la biodisponibilidad por vía oral es del 50%. Posee baja interacción con los alimentos. El pico plasmático se observa a las 2 h post-ingesta.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 85%. Los niveles plasmáticos estables se alcanzan a los 5 días.

Metabolismo: se metaboliza a nivel hepático, por desmetilación e hidroxilación a través del CYP 2D6 y 1A2 (8-hidroximirtazapina) y 3A4 (N-desmetilmirtazapina y N-oxidomirtazapina) y posterior conjugación con ácido glucurónico. Presenta interacción con inhibidores e inductores enzimáticos. La mirtazapina es un inhibidor enzimático, pero no clínicamente significativo.

Excreción: su vida media plasmática es de 20 a 40 h (por lo que el cambio de dosis deberá realizarse como mínimo cada 2 ó 3 semanas para dejar transcurrir suficiente tiempo para evaluar la respuesta). La excreción es por vía renal, en un 75%, y por heces (administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, hepática, y en ancianos).

EFEKTOS ADVERSOS

La mirtazapina produce somnolencia y sedación como principal efecto adverso. Este efecto, en algunos casos de depresiones ansiosas, puede ser beneficioso. Otro efecto adverso frecuente es el aumento de apetito y la consecuente ganancia de peso. También puede generar sequedad de boca, constipación, astenia, vértigo, síndrome gripal (o coriza). En este último caso se debe suspender y controlar el hemograma por la posibilidad de agranulocitosis, reversible.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En líneas generales, la mirtazapina carece de interacciones de gran relevancia. Su concentración plasmática disminuye cuando se la asocia a carbamazepina o a fenitoína, mientras que la misma aumenta al administrarse junto con fluvoxamina.

El efecto depresor del SNC se potencia con otros depresores, como por ejemplo las benzodiazepinas.

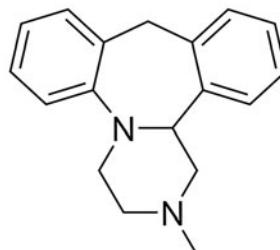
B) BLOQUEANTE 5-HT_{2A}, 5-HT₃, α₁ Y α₂

MIANSERINA

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un compuesto piperazinoacepínico, de estructura tetracíclica (ver Fig. 11).

FIGURA 11. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA MIANSERINA



MECANISMO DE ACCIÓN

Bloquea los receptores presinápticos α₂ aumentando la neurotransmisión noradrenérgica central. Inhibe la recaptación de NA. Bloquea los receptores 5-HT₂, por lo que es útil en trastornos del sueño asociados a depresión. Bloquea los receptores H₁ (produce sedación), α₁ y M₁ (débil).

FARMACOCINÉTICA

Absorción: la biodisponibilidad por vía oral es del 30%. El pico plasmático se observa 1 a 2 h luego de su administración.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 95%. Los niveles estables en plasma se alcanzan a los 6 días de su administración continua.

Metabolismo: a nivel hepático se produce primeramente desmetilación, oxidación e hidroxilación del fármaco, seguidas de conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos son N-desmetilmianserina (activo), 8-hidroximianserina y N-oxidomianserina.

Excreción: la vida media plasmática es de 20 a 60 h, lo que permite su administración una vez por día. Se excreta por orina (80%) y heces.

EFFECTOS ADVERSOS

Sedación, por bloqueo H_1 (disminuye con el tratamiento prolongado). La disminución de la dosis no aminora este efecto adverso pero si el efecto antidepresivo.

Menos frecuentemente, aumento de peso, convulsiones, neutropenia, manía, hipotensión, alteraciones hepáticas, artralgias, edema (por falla cardíaca) y exantema.

La sobredosis produce sedación prolongada.

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia hepática grave, episodios maníacos, antecedentes de convulsiones, discrasias sanguíneas.

PRECAUCIONES

Síntomas gripales: suspender el tratamiento y realizar hemogramas por posibilidad de granulocitopenia o agranulocitosis (reversible).

Se debe ser cauto durante su empleo en casos de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, ancianos, embarazo, lactancia, coadministración con IMAO; con alcohol se potencia el efecto depresor sobre el SNC. Se deben evitar las actividades que requieran alta concentración como manejar vehículos o máquinas pesadas los primeros días de tratamiento. Se debe controlar la glucemia, la presión arterial y en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales, monitorear el RIN.

Como la mianserina puede disminuir el umbral para las convulsiones, se debe ser cauto durante su uso en pacientes con epilepsia.

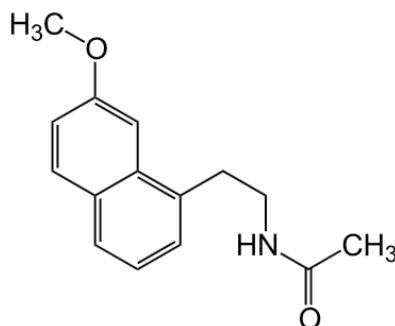
c) BLOQUEANTE 5-HT_{2C} Y AGONISTA DE LOS RECEPTORES PARA MELATONINA MT₁ Y MT₂

AGOMELATINA

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un análogo del naftaleno acetamida de la melatonina (ver Fig. 12). Es un fármaco recientemente incorporado para el tratamiento de la depresión. Se trata de un derivado de la melatonina que comparte con ésta la afinidad por los receptores melatonérgicos MT₁ y MT₂, y añade afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}.

FIGURA 12. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA AGOMELATINA



FARMACODINAMIA

La agomelatina es un agonista de los receptores melatonérgicos MT₁ y MT₂ con propiedades antagonistas de los receptores 5-HT_{2C}; no posee afinidad por los receptores α adrenérgicos, β adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ni benzodiazepínicos.

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja (< 5%). La concentración máxima se alcanza entre 1 y 2 h post-administración. La unión a proteínas plasmáticas es alta (95%). Se metaboliza a nivel hepático, principalmente por la isoenzima CYP 1A2 (90%), aunque las isoenzimas CYP 2C9 y CYP 2C19 también participan en su metabolización (10%). Los principales metabolitos carecen de actividad biológica. La eliminación es renal (80%), el tiempo de vida media plasmática es de 1 a 2 h. La excreción de fármaco inalterado es inapreciable.

EFEKTOS ADVERSOS

Es un fármaco bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es la somnolencia diurna; también se han reportado mareos, nasofaringitis y gripe. Una cuestión que ha preocupado últimamente es el reporte de casos de hepatitis tóxica por agomelatina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

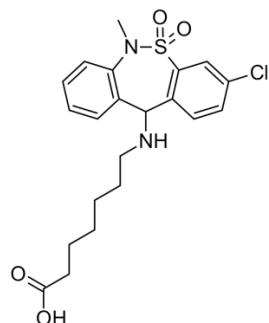
Debido a que este antidepresivo se metaboliza principalmente por el CYP 1A2, no se recomienda su administración con fármacos que inhiban fuertemente esta enzima como la fluvoxamina. Los fármacos que inhiben con menor intensidad este citocromo, como la paroxetina o los anticonceptivos orales, se pueden administrar junto con agomelatina monitoreando la aparición de efectos adversos o usando menor dosis de agomelatina. Por otro lado, pacientes fumadores o que reciben drogas inductoras del CYP 1A2 (ej. omeprazol) pueden requerir dosis más altas de agomelatina (≥ 50 mg/día) para alcanzar el efecto antidepresivo.

4. FÁRMACOS QUE ESTIMULAN LA RECAPTACIÓN

TIANEPTINA

Es una dibenzotiazepina que posee un mecanismo de acción novedoso ya que estimula la recaptación de serotonina (ver Fig. 13).

FIGURA 13. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TIANEPTINA



MECANISMO DE ACCIÓN

Aumenta la recaptación presináptica de 5-HT sin modificar la recaptación de otros neurotransmisores.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: se absorbe completamente por vía oral.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 95%.

Metabolismo: hepático, por beta-oxidación y desmetilación. No utiliza el CYP para su metabolismo; esto hace que carezca de interacciones con otras drogas y con el alcohol. Por este motivo es un antidepresivo adecuado para pacientes polimedicados y en la depresión del paciente alcohólico. Posee un metabolito activo. No requiere ajuste en insuficiencia hepática.

Excreción: La vida media plasmática de la droga es de 2 h y la de su metabolito de 7 h. La excreción es principalmente por vía renal.

EFFECTOS ADVERSOS

Son poco frecuentes y en general benignos: epigastralgias, sequedad bucal, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, insomnio, somnolencia, pesadillas, taquicardia, extrasístoles, dolor precordial, mialgias, cefaleas.

Las sobredosis se tratan con sustancias alcalinas para inducir la diuresis.

INDICACIONES

Depresión con o sin ansiedad y depresión asociada a los períodos de abstinencia en los pacientes alcohólicos.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada su asociación con IMAO, su uso en el embarazo y en la lactancia y en casos de hipersensibilidad grave al fármaco.

5. FÁRMACOS QUE INHIBEN LA DEGRADACIÓN DE AMINAS

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

En el año 1951 se desarrollaron la isoniazida y su derivado isopropílico iproniazida para el tratamiento de la tuberculosis. Se observó que la iproniazida tenía efectos que mejoraban el estado de ánimo en pacientes tuberculosos. Posteriormente, se descubrió que la iproniazida era capaz de inhibir a la enzima monoaminoxidasa (MAO) y luego comenzó a utilizarse para el tratamiento de los pacientes deprimidos. Esta droga se dejó de utilizar porque era hepatotóxica.

FARMACODINAMIA

La enzima monoaminooxidasa (MAO) es una enzima que contiene flavina y se encuentra ubicada en la membrana externa mitocondrial de las terminaciones nerviosas, el hígado y otros órganos.

La MAO es bioquímicamente diferente de otras oxidases inespecíficas de las aminas. Desde un punto de vista funcional esta enzima guarda relación con una reductasa y una aldehído-deshidrogenasa.

La MAO neuronal es importante para regular la degradación metabólica de las catecolaminas y la serotonina en las células neuronales, mientras que la MAO hepática tiene una función defensiva al inactivar las monoaminas circulantes o a otras como la tiramina que proviene de la dieta y pasa a la circulación porta. Existen por lo menos dos subtipos de MAO (ver Tabla 6).

TABLA 6. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAO)

	MAO A	MAO B
Inhibidor selectivo	Clorgilina	Selegilina
Sustratos preferenciales	serotonina y noradrenalina	feniletilamina y benzilamina
Localización	SNC, terminales simpáticos, intestino y piel	SNC, hígado y plaquetas

Los IMAO, al inhibir a la MAO, disminuyen el catabolismo de las aminas y como consecuencia de ello producen aumento de la disponibilidad de las mismas en biofase. Dado que la dopamina, la noradrenalina y la serotonina actúan como inhibidores del paso limitante de su cadena sintética, el aumento de sus concentraciones aumenta su acción inhibitoria con la consecuente disminución de su recambio.

Se ha utilizado la medida de la actividad de la MAO plaquetaria para determinar el grado de inhibición alcanzado. Las plaquetas contienen sólo MAO B y, por lo tanto, no son necesariamente indicadores precisos del grado de inhibición de la MAO A, que quizás esté más asociada a los efectos antidepresivos en el cerebro. De hecho, la medida de la actividad de la MAO plaquetaria no es útil cuando el paciente está siendo tratado con traniilcipromina, que es más potente como inhibidor de la MAO A que de la MAO B.

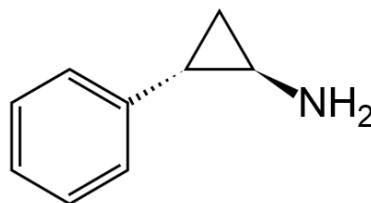
La mejor respuesta a los IMAO se produce con dosis que reducen por lo menos en un 80% la actividad de la enzima. Luego de un tiempo

de administración continuada y que coincide temporalmente con la latencia de efecto, producen una regulación en menos de los receptores α_1 , α_2 , β -adrenérgicos y serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ que constituyen las acciones tardías de los IMAO. Estos antidepresivos, al igual que otros, tienen una latencia de efecto de 2 a 6 semanas.

Los IMAO se clasifican en selectivos y no selectivos.

A su vez los no selectivos se clasifican en derivados hidrazínicos y no hidrazínicos. Los hidrazínicos son inhibidores irreversibles, por lo cual la MAO debe ser sintetizada *de novo* para que se vuelva a observar actividad enzimática (2 semanas). Los derivados no hidrazínicos son inhibidores reversibles de la enzima por lo cual se deben esperar 3 ó 4 días para que se recupere la actividad enzimática. En este grupo se encuentra la trancilcipromina que, además se asemeja estructuralmente a la anfetamina y tiene acción euforizante (ver Fig. 14).

FIGURA 14. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TRANILCIPROMINA



Los IMAO selectivos, al inhibir solamente a la MAO A o a la MAO B tienen menos interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos y con los alimentos. Dentro de los inhibidores de la MAO A tenemos a la moclobemida (fármaco retirado del mercado), un inhibidor reversible de la MAO A (IRMA). Dentro de los inhibidores selectivos de la MAO B tenemos a la selegilina, que se utiliza como antiparkinsoniano.

FARMACOCINÉTICA

Los IMAO se absorben rápidamente luego de su administración por vía oral con una biodisponibilidad de hasta el 80% (90% en el caso de los IMAO no selectivos). Su absorción se enlentece en presencia de alimentos y con el uso concomitante de antiácidos. Presentan efecto de primer paso hepático. Alcanzan el pico plasmático a las 2 h de administrados. Los niveles plasmáticos necesarios para inhibir el 85% de las MAO en las plaquetas se correlacionaría con los efectos terapéuticos y éstos aparecen entre las 2 y las 4 semanas de su administración.

La distribución de estas drogas es generalizada: atraviesan la barrera hematoencefálica y pasan a la leche materna. El volumen de distribución es, para casi todas las drogas del grupo, superior al volumen del agua corporal. La fracción de unión proteica es variable. A manera de ejemplo, la moclobemida posee una baja unión a proteínas plasmáticas (50%).

El metabolismo es fundamentalmente hepático. La moclobemida se metaboliza a través del CYP 2C19. A medida que se aumenta la dosis de esta droga disminuye el *clearance* por autoinhibición del metabolismo o por inhibición inducida por los metabolitos. La tranilcipromina inhibe a las isoenzimas 2D6, 2C19 y 2A6 del CYP. Los IMAO interfieren en los mecanismos de desintoxicación de ciertos fármacos. Prolongan e intensifican los efectos de los compuestos depresores centrales (anestésicos generales, sedantes, antihistamínicos, alcohol y analgésicos potentes), de los fármacos anticolinérgicos (por ejemplo: aquellos para tratar el Parkinson) y a los antidepresivos imipramina y amitriptilina.

La eliminación se realiza por vía biliar y solamente un pequeño porcentaje se excreta sin cambios por riñón. La vida media plasmática de la tranilcipromina es de 2 a 3 h y la vida media de la moclobemida es de 0,5 a 3,5 h.

EFFECTOS ADVERSOS

A los efectos adversos se los puede dividir por su frecuencia de presentación en frecuentes, poco frecuentes y raros.

Los efectos adversos *frecuentes* con el uso de IMAO son: cefaleas, insomnio, inquietud psicomotriz, hipotensión ortostática, mareos, trastornos sexuales, edema y aumento de peso. Dentro de los efectos adversos *poco frecuentes* se encuentran la sedación diurna, las mioclonías y la sequedad de boca. Y dentro de los efectos adversos *raros* encontramos el denominado «síndrome del queso» (crisis hipertensiva causada por la tiramina exógena de ciertas bebidas o alimentos).

- *Hipotensión ortostática*: es el efecto adverso más frecuente e importante ya que puede limitar el tratamiento. Aparece gradualmente (a diferencia de la que se produce con los ATC). Es proporcional a la dosis recibida y se exacerba si los pacientes están medicados simultáneamente con antihipertensivos o diuréticos. Una vez desarrollada la hipotensión ortostática también puede inducirse hipotensión supina. El principal mecanismo por el cual se produce este efecto adverso es que al estar inhibida la MAO,

la tiramina circulante no se metaboliza por esta enzima sino a través de la dopamina β -hidroxilasa, transformándose en octopamina. La octopamina es almacenada en las vesículas sinápticas con la noradrenalina y se libera con ella. Cuando se cambia de posición hay una descarga adrenérgica importante y al liberarse la octopamina con la noradrenalina y al ser la primera menos potente como vasoconstrictora aparece la hipotensión ortostática (postural).

- *Insomnio y agitación*: se observan con la trancilcipromina por su semejanza estructural con la anfetamina.
- *Sexuales*: producen disminución del deseo sexual, eyaculación retardada, impotencia y anorgasmia.
- *Trastornos gastrointestinales*: constipación, anorexia, náuseas y vómitos.
- *Aumento de peso o pérdida de peso*
- *Viraje a la manía o hipomanía* (en pacientes bipolares)
- *Episodios psicóticos* (en pacientes psicóticos)
- *Neurológicos*
 - Parestesias: por déficit de vitamina B₆
 - Mioclonías
 - Temblor
 - Tensión muscular
 - Calambres
 - Acatisia
- *Hepatotoxicidad*
- *Síndrome de discontinuación*
- *Síndrome serotonérgico* (en asociación con ISRS o con mirtazapina)
- *Otros*: sequedad bucal, retención urinaria, rash cutáneo, sedación, cefaleas, mareos, alopecia, hepatitis, hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD), sudoración, edemas periféricos, hipoglucemia.
- «*Síndrome del queso*»: si un paciente en tratamiento con IMAO ingiere alimentos ricos en tiramina puede sufrir una reacción hipertensiva. El mecanismo involucra la inhibición de la MAO A del tracto gastrointestinal, lo cual provoca un aumento en la absorción de la tiramina. Se han implicado en este síndrome diversos alimentos pero como se requieren más de 10 mg de tiramina para generar hipertensión importante, los más peligrosos son los quesos envejecidos y los productos de levadura empleados como complementos alimenticios. En algunos casos se puede producir hemorragia intracranal e incluso muerte. Es frecuente la cefalea

y la fiebre. El síndrome hipertensivo es clínicamente semejante al feocromocitoma. También se pueden observar estas crisis cuando se administran IMAO con aminas simpaticomiméticas, metildopa, dopamina, guanetidina y reserpina. Para el tratamiento de las crisis hipertensivas se recomienda fentolamina o nifedipina.

INTOXICACIÓN

Los síntomas aparecen después de 1 a 6 h tras la ingesta del fármaco. Generalmente, esta intoxicación se manifiesta por los siguientes síntomas: agitación que progresó hasta el coma, hipertermia, hipertensión, taquipnea, midriasis y reflejos tendinosos profundos hiperactivos, movimientos involuntarios en cara y mandíbula. La acidificación de la orina incrementa la excreción de IMAO y puede ser también de cierta utilidad la diálisis.

INDICACIONES

Los IMAO están indicados ante el fracaso terapéutico de los ISRS o los ATC. También se los utiliza para el tratamiento de la depresión atípica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adson DE, Crow SJ, Meller WH, Magraw RM. Potential Drug-Drug Interaction on a Tertiary-Care Hospital Consultation-Liaison Psychiatry Service. *Psychosomatics* 1998; 39 (4): 360-5.
2. Diav-Citrin O, Ornoy A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Human Pregnancy. To Treat or Not to Treat? *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 698947.
3. Guillman PK. Tricyclic Antidepressant Pharmacology and Therapeutic Drug Interactions Update. *Br J Pharmacol* 2007; 151 (6): 737-48.
4. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
5. Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
6. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2008; 149 (10): 725-733.
7. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico*. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

8. Sansone RA, Sansone LA. Warfarin and Antidepressants: Happiness without Hemorrhaging. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009; 6 (7): 24-9.
9. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
10. Seehusen DA, Sheridan R. Second-generation antidepressants for depression in adults. *Am Fam Physician* 2013; 88 (10): 687-689.
11. Spina E, Santoro V, D'Árrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update. *Clin Ther* 2008; 30 (7): 1206-27.
12. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 3^a ed. Aula Médica, 2008.
13. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.

FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Federico Manuel Daray y Cintia Prokopez

INTRODUCCIÓN

Los estabilizadores del ánimo son un grupo de fármacos empleados en el tratamiento del trastorno bipolar (TB). Esta enfermedad está caracterizada por la presencia de fases maníacas, depresivas o mixtas que se suceden a lo largo de la vida del paciente. Varios grupos farmacológicos -entre ellos los antipsicóticos, los antidepresivos y las benzodiazepinas- se utilizan para corregir los síntomas de estas fases, pero su empleo no modifica el curso de la enfermedad. Para poder modificar el curso de la enfermedad (reducir el número de episodios afectivos y/o la intensidad de los mismos) se vuelve necesario emplear estabilizadores del ánimo.

Las definiciones que rodean al término «estabilizador del ánimo» son muy variadas. En concordancia con otros autores, consideramos que un estabilizador del ánimo es un fármaco que ha demostrado eficacia, en monoterapia, para el tratamiento de al menos 2 de las 3 fases del TB (manía aguda, depresión aguda y profilaxis de la manía o de la depresión). Los fármacos que actualmente cumplen con este criterio son: el litio, algunos anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina) y algunos de los antipsicóticos atípicos (olanzapina y quetiapina).

En este capítulo se abordará la farmacología del litio; los otros fármacos arriba mencionados -y que presentan propiedades estabilizadoras del ánimo- serán abordados en el capítulo de anticonvulsivantes y de antipsicóticos.

LITIO

Si bien el litio fue descubierto en 1817 y empleado en múltiples enfermedades, fue John Cade quien, en 1949, lo empleó por primera vez para el tratamiento de lo que en ese entonces se consideraba «excitación psicótica». Inicialmente, Cade seguía una línea de investigación en la que buscaba sustancias nitrogenadas tóxicas en la orina de enfermos mentales. En el marco de estos experimentos administró sales de litio a animales de experimentación con el fin de aumentar la solubilidad

de los uratos, comenzando a observar, además, que estas sales inducían letargo, motivo por el cual decidió probarlas en enfermos agitados o maníacos y en 1949 informó acerca de las propiedades antimanicás específicas de este ión. Veinte años después, la FDA aprobó su uso en pacientes con manía.

ESTRUCTURA QUÍMICA

El litio es el psicofármaco de estructura química más simple. Es un catión monovalente que se caracteriza por ser el más ligero de los metales alcalinos (grupo IA). Comparte varias de las propiedades de otros cationes como el Na^+ o el K^+ . Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, en general en forma de sales. En el organismo, se han encontrado trazas de litio aunque se desconoce su función.

FARMACODINAMIA

El litio posee un mecanismo de acción complejo y que no se ha dilucidado en forma completa. Se han propuesto varias hipótesis acerca de cuáles son los blancos celulares más importantes para este catión, pero ninguna de ellas explica por completo su acción en pacientes bipolares.

Dentro de los mecanismos propuestos, su acción sobre los sistemas de transducción de señales son los que cuentan con mayor sustento. Dentro de éstos, la acción sobre las enzimas inositol monofosfatasa y adenilatociclasa parecen ser las más relevantes. También se ha propuesto su acción a nivel de diferentes sistemas de neurotransmisores y de proteinkinasas.

El litio actúa a nivel intracelular inhibiendo la acción de la enzima inositol monofosfatasa, enzima necesaria en el ciclo de reutilización neuronal del inositol. Esto determina el bloqueo del ciclo del inositol, con depleción del mismo, y trae como consecuencia el bloqueo de las acciones mediadas por subtipos de receptores 5-HT, muscarínicos M y α adrenérgicos que emplean en algún punto de su vía de transducción al inositol trifosfato (IP_3) como segundo mensajero. Sin embargo, la depleción del inositol no constituye teoría suficiente como para explicar la eficacia del litio, ya que el tratamiento con dicho fármaco resulta efectivo solamente con el uso prolongado y, además, existe latencia para el inicio del efecto que, por otro lado, se mantiene luego de suspender el tratamiento. Esto pone en evidencia que las acciones farmacológicas del litio se corresponden con un mecanismo de acción más complejo, en donde también se producen acciones tardías que afectan a segundos mensajeros y a la regulación de la expresión génica.

El otro sistema de receptor acoplado a segundo mensajero sobre el cual actúa el litio es el de la adenilatociclasa; esta enzima es inhibida por el litio, desencadenando una disminución de los niveles de AMP_c en plasma. Esto explicaría dos de sus principales efectos adversos: el hipotiroidismo, por la inhibición de la adenilatociclasa acoplada al mecanismo de transducción de la tirotropina (TSH); y la diabetes insípida nefrogénica, por la inhibición de la respuesta de la adenilatociclasa acoplada al receptor para la hormona antidiurética (HAD).

El litio actúa sobre diferentes sistemas de neurotransmisores. Por un lado, existe evidencia de que el litio produce cambios en la neurotransmisión serotonérgica. Sobre ésta, el litio aumentaría los niveles de 5-HT, a través de un aumento en la recaptación de su precursor, el triptófano. También actuaría sobre la síntesis, almacenamiento, liberación y catabolismo de la 5-HT y disminuiría la densidad de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂. Estos mecanismos explicarían su acción antidepresiva en la depresión bipolar y su acción como potenciador en pacientes con depresión unipolar resistente. Por otro lado, el litio inhibe los efectos de la noradrenalina a través de receptores β-adrenérgicos (mediados por AMP). Diversos estudios demostraron que el litio aumenta la síntesis de noradrenalina y reduce la excreción urinaria de sus metabolitos en pacientes maníacos. El litio facilitaría por un lado la liberación de noradrenalina y, además, reduciría la respuesta de los receptores β-adrenérgicos. Finalmente, se ha observado que el litio afecta las distintas vías dopaminérgicas de forma diferenciada, aumentando el recambio de dopamina en la vía hipotalámo-tuberoinfundibular y, con su administración prolongada, disminuyendo la actividad dopaminérgica a nivel nigroestriatal. Además, el tratamiento crónico con litio prevendría la sensibilización de los receptores dopaminérgicos lo que, se supone, ocurre durante el desarrollo de los episodios maníacos.

El tratamiento crónico con litio inhibe algunas isoenzimas de la proteína kinasa C (PKC), tales como la α y ϵ , lo cual disminuiría la liberación de neurotransmisores. Esta enzima es un importante mediador intracelular de señales provenientes desde la estimulación externa a través de receptores acoplados a la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana, cumpliendo una función relevante en la excitabilidad neuronal y la descarga de neurotransmisores. El tratamiento crónico con litio resultaría en una depleción de inositol, acumulación de diacilglicerol (DAG) y el subsecuente *down-regulation* de las isoenzimas de la PKC y el incremento de la translocación y degradación de la misma.

La latencia de efecto terapéutico y la duración del mismo luego de suspender el tratamiento, sugeriría la participación de la regulación

génica en el mecanismo de acción de este catión. A través de la modificación en la transcripción de factores moduladores de la expresión de genes específicos, podría modificar la expresión génica. El litio alteraría la expresión del *c-fos* mediante un mecanismo en el que interverría la PKC. Tanto el ácido valproico (fármaco antiepileptico que se verá más adelante) como el litio, inhiben la expresión de un importante sustrato de la PKC, llamado MARCKS (sustrato miristoilado de la PKC rico en alanina). Estudios en líneas de clones de células reportaron el incremento de la fijación del factor de transcripción AP-1 al ADN, y tanto el ácido valproico como el litio incrementan la expresión de proteínas cuyos genes son regulados por AP-1.

Los efectos sobre los receptores, proteínas G, enzimas, proteínas involucradas en la liberación de los neurotransmisores, así como las complejas acciones sobre la expresión de genes de múltiples moduladores y segundos mensajeros, servirían para explicar, en parte, el rol del litio en la restauración del balance funcional de la actividad neurotransmisora en el SNC y en la re-estabilización del ánimo.

FARMACOCINÉTICA

El litio presenta una farmacocinética predecible y un margen terapéutico estrecho, con un índice terapéutico muy bajo: 2 a 3. Si bien la farmacocinética varía mucho entre individuos, es relativamente estable en cada paciente.

En nuestro medio, se comercializan dos tipos de formulaciones de carbonato de litio: la estándar y la de liberación controlada. Esta última presenta una absorción más lenta y fue diseñada con el objetivo de reducir fluctuaciones en los niveles séricos de litio y, en consecuencia, disminuir la probabilidad de efectos adversos. Sin embargo, se la asocia a mayor incidencia de poliuria, motivo por el cual su uso debe considerarse en pacientes que presentan principalmente efectos adversos gastrointestinales secundarios a la absorción más rápida de las preparaciones estándar.

El litio se absorbe en forma completa y su biodisponibilidad es de 95 al 100%. Tras una dosis única, el pico plasmático se produce entre los 60 a 90 minutos luego de administrar preparaciones estándar y a las 4 h cuando se utilizan preparaciones de liberación controlada. No se une a proteínas plasmáticas, circula disuelto en sangre y, como todo ión, carece de metabolismo. Al ser intensamente polar, atraviesa las membranas biológicas muy lentamente y debido a su enorme poder de difusión resulta muy difícil que establezca un gradiente transmembrana. De todos los psicofármacos, es uno de los que posee menor volumen

de distribución ($V_d = 0,7$ a 1 L/kg). Atraviesa lentamente la barrera hematoencefálica (BHE) y la concentración de litio en líquido cefalorraquídeo (LCR) es del 40% de su concentración plasmática. También atraviesa placenta, alcanzando en el feto las mismas litemias que en la madre; además, pasa a la leche materna. Su vida media plasmática, siempre que la función renal sea normal, es de 20 a 24 h. Con el tratamiento crónico (superado el año de administración) su vida media plasmática aumenta a 48 a 96 h y en los ancianos es de 36 h. A los 4 a 5 días de su administración continua se alcanzan los niveles de equilibrio en la meseta; por lo tanto, es el momento adecuado para solicitar los niveles de litemia. La eliminación se realiza principalmente a través del filtrado glomerular (95%). El 5% restante se elimina a través de materia fecal, saliva y sudor. En relación a la eliminación renal, el litio, luego de filtrar por el glomérulo, tiene una amplia reabsorción a nivel del túbulo proximal (80%), que se realiza a través del mismo transportador que el sodio (Na^+). Por consiguiente, todos aquellos factores que modifiquen la excreción del Na^+ van a modificar los valores de la litemia. La excreción renal de litio aumenta con la diuresis y la alcalinización de la orina y disminuye por la hiponatremia y la hipovolemia. La hiponatremia tiene mucho mayor impacto sobre las concentraciones de litio que la hipernatremia. La depuración renal del litio representa el 20% de la de creatinina. Tras una única dosis de litio, la eliminación completa del organismo puede demorar 10 a 14 días, motivo que explica el tiempo de duración de las secuelas tras una intoxicación con este fármaco.

EFFECTOS ADVERSOS

El litio es un fármaco que tiene un índice terapéutico estrecho; por consiguiente es frecuente la presentación de efectos adversos. Hasta el 75% de los pacientes tratados con litio experimentan algún tipo de efecto adverso.

Desde el punto de vista clínico, los efectos adversos pueden dividirse en tempranos y tardíos. Los tempranos son aquellos que aparecen al iniciar tratamiento o al incrementar la dosis; son recurrentes con cada dosis y de corta duración, y guardan relación temporal con el pico plasmático. Los más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea y temblor. Pueden corregirse fraccionando la dosis diaria o administrándola en su totalidad por la noche.

Los efectos adversos tardíos se ven durante el curso del tratamiento, y pueden afectar a diferentes sistemas:

- *Cardiovasculares*: el litio induce el desplazamiento intracelular del potasio, generando una cardiotoxicidad similar a la ocasionada por la hipopotasemia. Lo más frecuente (20 a 30%) es observar aplanamiento o inversión benigna de la onda T del ECG, efecto reversible con la suspensión del fármaco. También puede observarse depresión del ST y presencia de onda U. El litio puede deprimir notablemente la actividad del nódulo sinusal y provocar arritmias que obligan a suspender el tratamiento. También puede generar edemas.
- *Sistema nervioso central*: pueden presentarse efectos adversos de diferente gravedad. Entre los leves se encuentran el temblor postural o de acción, la fatiga y la debilidad muscular; entre los moderados, fasciculaciones, temblor grosero, ataxia, discurso empastado y efectos adversos extrapiramidales; y entre los graves, hipertensión endocraneana benigna (*pseudotumor cerebri*), *delirium*, estupor, convulsiones, coma. Excepcionalmente, puede generar un síndrome miasteniforme. También se ha descripto un cuadro de neurotoxicidad irreversible por sales de Li⁺ (*SILENT, syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity*); suele relacionarse con litemias tóxicas e incluye ataxia, disartria y demencia.
- *Cognitivos*: dentro de estos efectos adversos cabe destacar el embotamiento, alteraciones en la memoria, bradipsiquia, falta de espontaneidad, tiempo de reacción enlentecido y enlentecimiento psicomotriz. Son las principales causas de incumplimiento de tratamiento con litio. Se discute si es un verdadero efecto adverso del litio o una consecuencia de la mejoría de las hipomanías. Aparecen durante los primeros 6 meses de tratamiento y no suelen ser progresivas.
- *Dermatológicos*: la mayoría de los efectos adversos dermatológicos del litio se producen con concentraciones terapéuticas. Lo más frecuente es la aparición de un exantema cutáneo eritematoso máculo-papular y pruriginoso de distribución difusa (más comúnmente conocido como *rash*). Son menos frecuentes: el acné vulgar (que tiene una distribución diferente de la del acné espontáneo y no suele acompañarse de comedones, ni pus, ni afecta la cara), el acné pustuloso (obliga a la suspensión del tratamiento) y la psoriasis que puede ser inducida o exacerbada por el litio. Por otro lado, el litio se acumula en el cabello; un 30% de los pacientes describe pérdida de la textura, ondulación y coloración del cabello y entre un 6 a 17% sufre alopecia.

- *Endocrinos*: el efecto endocrino más importante se da sobre la glándula tiroides. Hasta el 30% de los pacientes que reciben litio en tratamientos crónicos presentan elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), el 7% hipotiroidismo clínico y el 5% bocio. Este efecto adverso es más frecuente en mujeres. La concentración que alcanza el litio dentro de la glándula es 4 veces mayor a la plasmática. Varios son los mecanismos a través de los cuales las sales de litio provocan este efecto adverso. El principal es a causa de la inhibición de la adenilatociclase, enzima que media la acción de la TSH sobre la tiroides. Por otro lado, causan inhibición de la captación de iodo y de la secreción de hormona tiroidea. Sumado a esto, interfieren en la conversión periférica de T_4 a T_3 .

Si bien la presencia de hipotiroidismo previo no contraindica el uso de litio, obliga a un control más frecuente. El hipotiroidismo inducido por litio suele aparecer entre los 6 y los 18 meses de tratamiento y suele revertir al discontinuar el litio. Se recomienda evaluar función tiroidea cada 6 meses.

El litio puede producir otros efectos adversos endocrinos como hipo o hiperglucemia y el tratamiento debe controlarse estrechamente en pacientes insulino-dependientes. También produce hipercalcemia en menos del 5% de los pacientes.

- *Metabólicos*: en un gran número de pacientes (25 a 75%), el litio provoca aumento significativo del peso corporal (aumento mayor al 7% del peso con el que inician tratamiento). La magnitud del aumento ronda los 10 kg promedio y es una de las principales causas de abandono del mismo.
- *Hematológicos*: la leucocitosis (≥ 15.000 leucocitos/ mm^3) con neutrófilia y la trombocitosis son los dos efectos hematológicos más frecuentes. Su naturaleza es benigna y pueden ser persistentes. Se deben al efecto del litio como factor estimulante de neutrófilos y plaquetas a nivel de la médula ósea.
- *Oftalmológicos*: hasta un 10% de los pacientes describen una disminución de la acomodación visual. El litio, además, puede provocar xeroftalmia y fotofobia que parecen estar causadas por la secreción de la droga en altas concentraciones en las lágrimas.
- *Renales*: lo más frecuente es la poliuria (> 3 L/24 h) con polidipsia que afecta a un 35% de los pacientes que reciben litio. Se produce como consecuencia de la inhibición de la adenilatociclase acoplada al mecanismo de transducción del receptor para HAD-vasopresina en el túbulo contorneado distal y en el túbulo cole-

tor. Esto determina la aparición de un antagonismo funcional, bloqueando la reabsorción de agua y originando un cuadro de diabetes insípida nefrogénica. Este efecto es dosis dependiente y ante su aparición se debe evaluar disminuir dosis, cambiar la forma de administración (emplear litio en monodosis) o utilizar un diurético ahorrador de potasio que no modifique la litemia (amilorida).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

A) INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Incrementan los niveles plasmáticos de litio:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): incrementan los niveles plasmáticos de litio al inhibir la síntesis renal de prostaglandina E₂ (PGE₂) y de prostaciclina (PGI₂), ambas vinculadas con la eliminación renal de litio. Dado que ni el ácido acetilsalicílico (AAS) ni el paracetamol provocan este efecto, ambos pueden utilizarse en pacientes que se encuentran en tratamiento con litio.
- Antibióticos: las tetraciclinas, el metronidazol, la ampicilina, la espectinomicina y la levofloxacina disminuyen la excreción renal de litio. En caso de utilizarse estos fármacos se debe monitorear la concentración plasmática de litio.
- Diuréticos: las tiazidas disminuyen la carga filtrada de sodio, aumentando la reabsorción tubular de litio en un 30 a 50%. Por lo tanto, debe corregirse la dosis empleada de litio en caso de administrar estos fármacos en forma conjunta. La furosemida, por actuar en el asa de Henle, causa menor retención de litio y además bloquea su reabsorción.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): al producir depleción de sodio, incrementan la concentración plasmática de litio. Este efecto adverso se correlaciona con la edad del paciente, por lo cual no deberían utilizarse este grupo de fármacos en ancianos o en caso de hacerlo debería ajustarse la dosis de litio utilizada y monitorear la litemia.
- Antagonistas de los receptores de angiotensina II: incrementan la concentración plasmática de litio por disminución de los niveles de aldosterona. En caso de utilizar esta asociación debe hacerse con mucha precaución, monitoreando la litemia.
- β -bloqueantes: si bien resulta útil su utilización para disminuir

el temblor inducido por litio, estos fármacos provocan una disminución en la tasa de filtración glomerular del ión. Debe administrarse con precaución esta asociación y debe tenerse en cuenta que en caso de intoxicación por litio, el temblor, uno de los principales signos de intoxicación, puede no estar presente.

- Antidepresivos: incrementan la litemia; este incremento se observa más frecuentemente cuando el antidepresivo asociado es la fluoxetina, por lo cual debería evitarse esta combinación.

Disminuyen los niveles plasmáticos de litio:

- Diuréticos: tanto la acetazolamida como los diuréticos osmóticos disminuyen la absorción tubular de litio, por lo cual deben controlarse los niveles plasmáticos y ajustarse en caso de ser necesario si se utiliza esta asociación.
- Metilxantinas: la cafeína, la teofilina y la aminofilina pueden disminuir la litemia en un 24%. En consecuencia, la suspensión brusca de ingesta de café puede incrementarla. Además, las metilxantinas causan incremento del temblor provocado por la utilización de litio.
- Alcalinizantes de la orina: aumentan la excreción renal de litio, por lo cual disminuyen la litemia.

B) INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

- Antipsicóticos: la utilización conjunta de litio con haloperidol incrementa el riesgo de síndrome neuroléptico maligno y de neurotoxicidad (encefalopatía severa). Probablemente, este efecto también podría producirse con la administración de antipsicóticos atípicos, ya que se reportaron casos con la asociación litio-risperidona y litio-clozapina. Los antipsicóticos, por su efecto antiemético, pueden enmascarar las náuseas y vómitos, ambos síntomas iniciales de intoxicación por litio. Además, la asociación litio-clozapina incrementa el riesgo de convulsiones y de cetoacidosis diabética.
- Antidepresivos: su asociación con litio constituye una estrategia de potenciación del tratamiento en la depresión. Si bien la utilización conjunta de litio con antidepresivos aumenta la biodisponibilidad de serotonina, también se incrementa el riesgo de neurotoxicidad, de temblor y de síndrome serotonérgico, aunque suele ser una combinación generalmente bien tolerada.
- Estabilizadores del ánimo: con carbamazepina puede incrementarse el riesgo de disfunción tiroidea y de disfunción del nodo

sinusal y con ácido valproico puede aumentar el temblor. De todos modos, es frecuente la combinación de diferentes estabilizadores del ánimo.

- Depresores del SNC: pueden causar sedación o estados confusionales. La asociación con diazepam incrementa el riesgo de hipotermia.
- Antiarrítmicos: la asociación de litio con quinidina, digoxina y/o verapamilo incrementa el riesgo de neuro y cardiotoxicidad. La amiodarona potencia el riesgo de hipotiroidismo.
- Antihipertensivos: los IECA potencian la cardiotoxicidad por litio. La α -metildopa incrementa la litemia y su combinación con litio debería evitarse.
- Antimigrañosos: la combinación de litio con sumatriptán o zolmitriptán puede incrementar el riesgo de síndrome serotonérgico.

INDICACIONES

TRASTORNO BIPOLAR

El litio está indicado para el tratamiento de todas las fases del trastorno bipolar. En el caso de la manía aguda, el valor de litemia empleado para el manejo de esta fase es de 1 mEq/L. Para el tratamiento de la depresión bipolar, la litemia indicada es de 0,8 mEq/L. Para el tratamiento de mantenimiento, en el paciente bipolar eutímico, la litemia indicada está en el rango de 0,6 y 0,8 mEq/L. El uso de un estabilizador del ánimo (litio o algún otro anticonvulsivante) está indicado de manera profiláctica en pacientes bipolares ya que esta enfermedad tiende a presentar episodios afectivos recidivantes. El litio disminuye el número de episodios y/o la intensidad de los mismos.

Si bien la suspensión abrupta del litio no genera síntomas de abstinencia, su interrupción debe ser lenta y gradual en el lapso de 2 a 3 semanas por el riesgo de recaídas tanto de manía como de depresión.

DEPRESIÓN UNIPOLAR RESISTENTE

Hasta un 30% de las depresiones unipolares son resistentes a los antidepresivos; en estos casos el litio es un tratamiento concomitante efectivo.

SOBREDOSIFICACIÓN

El litio tiene un bajo índice terapéutico y la intoxicación, ya sea en forma intencional (intento de suicidio) o fortuita (interacción medicamentosa, ingestión accidental) puede resultar letal.

El principal medio de detección de intoxicación es la clínica, basada en la tríada: temblor intenso, disartria y ataxia. Frente a esta sospecha debe suspenderse la medicación sin esperar el resultado de la litemia, ya que la misma constituye una prueba confirmatoria de la sospecha.

El litio penetra de manera muy lenta en el interior de las células, coincidiendo el empeoramiento de la clínica con valores de litemia en descenso. Esto demuestra la importante correlación entre los signos y síntomas de intoxicación y los niveles plasmáticos del ión (ver Tabla 1).

TABLA 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA INTOXICACIÓN POR LITIO

Litemia	Clínica
Intoxicación leve (1,5 - 2 mEq/L)	Trastornos gastrointestinales (vómitos, diarrea, dolor abdominal), temblor de actitud intenso, ataxia, disartria, debilidad muscular, nistagmo vertical, inquietud psicomotriz o letargia
Intoxicación moderada (2 - 2,5 mEq/L)	<i>Delirium, estupor, fasciculaciones musculares, hiperreflexia tendinosa profunda, movimientos clínicos y coreoatetoides, vómitos persistentes, sincope, hipotensión arterial, arritmias cardíacas</i>
Intoxicación grave (> 2,5 mEq/L)	Convulsiones, oliguria o insuficiencia renal aguda, coma, muerte

Ante la sospecha de una probable intoxicación con litio, debe suspenderse inmediatamente su administración, indicarse aumentar la ingesta de líquido, realizarse una exploración clínica urgente y solicitar estudios de laboratorio: hemograma con recuento y fórmula leucocitaria, ionograma y evaluación de función renal.

En caso de sobredosis intencional, si el paciente se encuentra vigil y transcurrieron menos de 4 h de realizada la sobreingesta, debe practicarse la inducción del vómito. Dado que los comprimidos de litio tienden a formar grumos en el estómago, debe realizarse lavado gástrico con sonda de boca ancha. Resulta útil el empleo de resinas de intercambio.

Si los signos de intoxicación son leves y/o la litemia es menor a 4 mEq/L, puede indicarse perfusión intravenosa glucosalina y de electrolitos. Tanto los diuréticos osmóticos como la acetazolamida y el bi-

carbonato sódico, administrados vía intravenosa, pueden incrementar la excreción de litio.

En caso de que los signos de intoxicación sean graves y/o la litemia mayor a 4 mEq/L, sumado a las medidas mencionadas, debe indicarse hemodiálisis, repitiéndola cada 6 horas hasta lograr litemias por debajo de 1,5 mEq/L.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La insuficiencia renal aguda o crónica grave, son contraindicaciones absolutas para la administración de litio.

La leucemia, la miastenia *gravis* y el embarazo son contraindicaciones relativas. En las mujeres en edad fértil, se recomienda emplear métodos anticonceptivos cuando se utiliza litio. El litio puede disminuir la formación y densidad ósea al depositarse en los huesos sustituyendo al calcio en la hidroxiapatita. En adolescentes, la posibilidad de acné iatrogénico es elevada. La deshidratación o la dieta hiposódica puede devenir en litemias tóxicas. El litio debe emplearse con precaución en pacientes con epilepsia, enfermedad de Parkinson y Addison (por la hiponatremia). Puede ser mal tolerado en diabéticos, porque potencia el efecto de la insulina.

POBLACIONES ESPECIALES

- *Embarazo y lactancia:* el litio es teratogénico y la FDA lo incluye en el grupo D (evidencias positivas de riesgo para el feto humano).

El riesgo de teratogenicidad con litio oscila entre un 4 a 12% para malformaciones importantes como macrosomía y mielomeningocele. A pesar de esto, es importante remarcar que el litio es más seguro que otros estabilizadores del ánimo (carbamacepina y ácido valproico). Hay un tipo de malformación que es menos frecuente (1%) pero muy característica del litio: la anomalía de *Ebs-tein* (implantación baja de la válvula tricúspide en el ventrículo que da lugar a una auriculización del ventrículo derecho). Su aparición en pacientes cuyas madres recibieron litio durante el periodo de formación cardíaca (3^a a 9^a semana de embarazo) fue 10 a 20 veces mayor que en la población general.

La exposición del feto a litio durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se ha asociado al desarrollo de cambios reversibles en la función tiroidea, arritmias cardíacas del neonato, diabetes insípida nefrogénica, hipoglucemia, polihidramnios, parto prematuro, y al *floppy infant syndrome*, similar al que se desarrolla con la exposición a las benzodiazepinas. Por otro lado, la toxi-

cidad neonatal por litio incluye los siguientes síntomas: flaccidez, letargia y reflejo de succión débil.

Se recomienda evaluar el riesgo que supone no tratar la enfermedad materna frente al riesgo de la exposición del feto a litio, siendo ideal evitar la administración de este estabilizador del ánimo durante el primer trimestre del embarazo. En el caso de que se establezca o continúe el tratamiento con litio, se deberá monitorear la litemia a lo largo del embarazo y durante el post-parto, al comienzo mensualmente y hacia el final en forma semanal.

Se aconseja fraccionar la dosis del litio (3 ó 4 tomas) para evitar picos plasmáticos y realizar una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal en las semanas 18 a 20 para descartar la presencia de cualquier anomalía cardíaca.

El litio se excreta copiosamente en leche materna con concentraciones que alcanzan hasta el 50% de los niveles plasmáticos maternos. Además, la escasa maduración del sistema de excreción renal de drogas del neonato hace que el riesgo de toxicidad esté aumentado. Se ha descripto la aparición de letargo, hipotonía, hipotermia, cianosis y alteraciones en el electrocardiograma de lactantes cuyas madres se encontraban en tratamiento con litio. Por todo esto, el litio está contraindicado durante la lactancia.

- *Población pediátrica:* la dosis recomendada es de 15 a 60 mg/kg/día dividida en 3 a 4 dosis diarias. La seguridad y la eficacia no han sido determinadas en menores de 12 años.
- *Ancianos:* en los pacientes ancianos, los cambios en el volumen de distribución y en la función renal hacen necesario que las litemias empleadas sean inferiores a las habituales y que el litio se titule (incremente) en forma gradual. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 600 mg/día dividida en dos tomas e ir incrementando 300 mg/día, semanalmente. Luego de cada cambio, se deberá controlar la litemia. Rara vez se requieren dosis mayores a los 900 a 1200 mg/día. En ancianos, aún con estas dosis, puede observarse con mayor frecuencia la aparición de síndrome confusional.

DOSIFICACIÓN

Si bien la dosis del litio debe ajustarse en función de la litemia, se recomienda de manera orientativa una dosis de 900 a 2400 mg/día dividida en 3 a 4 tomas si es la preparación estándar o de 900 a 1800 mg/día dividido en dos tomas si es la preparación de liberación retardada.

El tratamiento con litio debe ajustarse por la concentración plasmática del ion (litemia), ya que ésta es la que se correlaciona con los efectos terapéuticos y con la toxicidad.

El dosaje del litio en sangre se hace cuando el fármaco ya alcanzó el estado de meseta plasmática, es decir, 5 a 7 días luego de iniciado el tratamiento o de modificada la dosis. Para realizar el dosaje se debe obtener una muestra de sangre 12 h posteriores a la última toma de litio. El resultado se expresa en mEq/L o en mmol/L Los valores de referencia se transcriben en la Tabla 2.

TABLA 2. VALORES DE REFERENCIA PARA LAS LITEMIAS

Litemia (mEq/L)	Indicación/toxicidad
0,6 - 0,8	Tratamiento de mantenimiento
0,8	Tratamiento de la depresión bipolar
1	Tratamiento de la manía aguda
> 1,5	Comienzan los síntomas de toxicidad

La principal vía de eliminación del litio es la renal. Por consiguiente, en el paciente con insuficiencia renal la dosis del litio se debe ajustar en función del *clearance* de creatinina (Cl_{cr}), siguiendo el esquema propuesto en la Tabla 3.

TABLA 3. AJUSTE DE DOSIS DEL LITIO EN FUNCIÓN DEL CLEARANCE DE CREATININA

Clearance de creatinina (ml/min)	Ajuste de dosis
10 - 50	50 a 75% de la dosis habitual
< 10	25 a 50% de la dosis habitual

BIBLIOGRAFÍA

1. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press, 2013.
2. Drug Facts and Comparisons. Pocket version - Central Nervous System Agents. St. Louis, Missouri, Wolters Kluwer Health, 2009.
3. Flórez J, Mediavilla A, et al. *Farmacología humana*. Barcelona, Elsevier Masson, 2008.

4. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
5. Labbate LA. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
6. Micromedex. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters (Healthcare) Inc, 2011.
7. Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
8. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico*. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
9. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, et al. *Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica*. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.
10. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
11. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 3^a ed. Aula Médica, 2008.
12. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.
13. Virani AS, Bechlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Procyshyn RM. *Clinical handbook of Psychotropic Drugs*. 19th, revised and expanded ed. Hogrefe & Huber Publishers, 2012.
14. Wikinski S, Jufe G. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría*. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2013.

NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA

NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA

Mariano H. Nuñez y Yael Kilstein

VÍAS DOPAMINÉRGICAS

Existen cuatro vías dopaminérgicas bien definidas, y una quinta recientemente descripta, a saber: vías mesolímbica, mesocortical, nigroestriada, tubero-infundibular, y de reciente conocimiento, la vía talámica (ver Tabla 1).

- **Vía mesolímbica:** se proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) del tronco encefálico a regiones límbicas como el n úcleo accumbens. Tiene un papel importante en las emociones, la motivación, el placer-recompensa. Explica la producción de síntomas positivos de la esquizofrenia.
- **Vía mesocortical:** se proyecta desde el ATV y se dirige hacia la corteza prefrontal dorsolateral y ventromedial. Se encuentra relacionada con la regulación de funciones ejecutivas y cognitivas y con la regulación emocional y del afecto.
- **Vía nigroestriada:** se proyecta desde la *substancia nigra* a los ganglios basales. Es parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla los movimientos motores. El déficit de dopamina en esta vía provoca la enfermedad de Parkinson, caracterizada por la tríada motora de: bradicinesia, rigidez y temblor. La falta de dopamina en los ganglios basales también puede provocar acatisia y distonías.
- **Vía túbero-infundibular:** compuesta por haces que parten desde el hipotálamo a la hipófisis anterior. Fisiológicamente, estas neuronas inhiben la liberación de prolactina. La dopamina actúa a este nivel como el factor inhibidor de la prolactina (PIF, por su sigla en inglés). En su ausencia aumentan los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia cursa con galactorrea, amenorrea y disfunción sexual.
- **Vía talámica:** se origina en la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, los n úcleos hipotalámicos y el n úcleo parabraquial lateral. Está relacionada con los mecanismos de mantenimiento de la vigilia. Al momento actual no hay evidencia de alteraciones de su funcionamiento en la esquizofrenia.

Además, existen neuronas dopaminérgicas a nivel de la **zona quimiorreceptora gatillo (ZQRG)**, zona exenta de barrera hematoencefálica que regula la emesis.

TABLA 1. VÍAS DOPAMINÉRGICAS: UBICACIÓN Y FUNCIÓN

VÍAS DOPAMINÉRGICAS		
MESOLÍMBICA	ATV a núcleo accumbens	Motivación/placer/recompensa
MESOCORTICAL	ATV a corteza prefrontal	Funciones ejecutivas y cognitivas Regulación emocional
NIGROESTRIADA	Desde la sustancia nigra a ganglios basales	Control motor, sistema nervioso extrapiramidal
TÚBERO-INFUNDIBULAR	Hipotálamo a hipófisis anterior	Inhibición de la síntesis de prolactina
TALÁMICA	Sustancia gris periacueductal, núcleos hipotalámicos, otros	Regulación del sueño

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL BLOQUEO DOPAMINÉRGICO D_2 EN LAS DIFERENTES VÍAS

Como se desarrollará más adelante, los antipsicóticos tienen la propiedad de bloquear los receptores dopaminérgicos del subtipo D_2 . En la Tabla 2 se resumen las consecuencias clínicas del bloqueo D_2 en las diferentes vías.

TABLA 2. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL BLOQUEO D_2 (MODIFICADO DE JUFE, 2013)

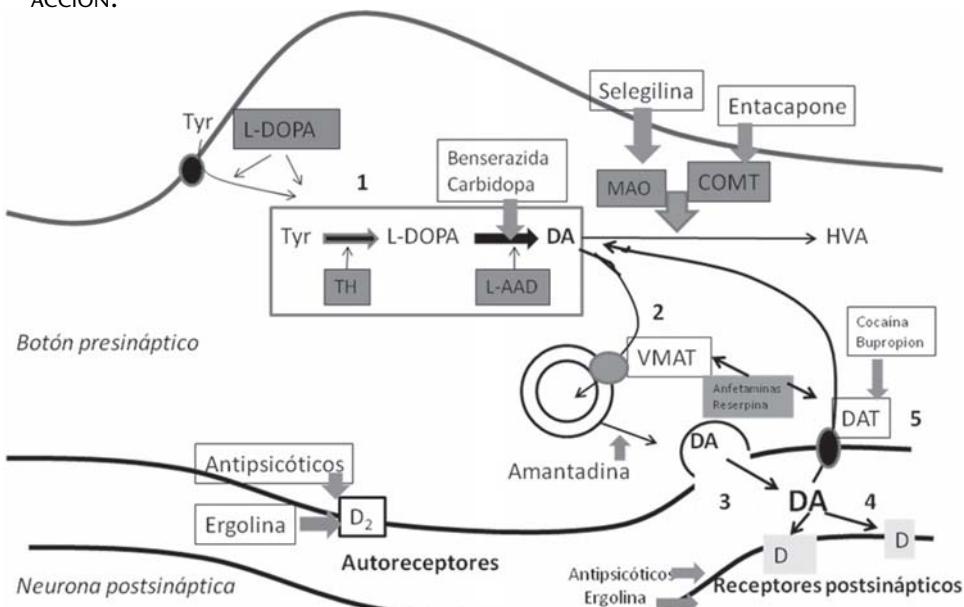
Consecuencias clínicas del bloqueo D_2		
	EFFECTOS ADVERSOS	EFFECTO TERAPÉUTICO
MESOLÍMBICA	Síndrome amotivacional Aplanamiento afectivo	Antipsicótico
MESOCORTICAL	Anergia psíquica Disminución de la iniciativa	Antipsicótico
NIGROESTRIADA	Extrapiramidalismo	Enfermedad de Huntington
TUBERO-INFUNDIBULAR	Hiperprolactinemia	
TALÁMICA		?

BIOSÍNTESIS, LIBERACIÓN E INACTIVACIÓN BIOLÓGICA DE DOPAMINA

Como neurotransmisor verdadero, la dopamina (DA) cumple con los cinco pasos de la neurotransmisión (ver Figura 1): síntesis, almacenamiento, liberación, efecto y terminación de la acción. Todos estos pasos son pasibles de modificación farmacológica.

La DA es una catecolamina que es sintetizada en las terminales nerviosas de las neuronas dopaminérgicas a partir del aminoácido tirosina, que es incorporado desde el torrente sanguíneo y desde el espacio extracelular. La tirosina es convertida a L-Dopa por la enzima tirosinahidroxilasa, enzima limitante del proceso. Finalmente, la L-Dopa es metabolizada a DA por la enzima dopadecarboxilasa. La DA sintetizada es almacenada en vesículas sinápticas hasta su liberación tras estimulación nerviosa. Su acción en la sinapsis termina al ser recapturada por un transportador presináptico de DA llamado DAT y realmacenada en las vesículas sinápticas para su reutilización. La DA puede ser, además, metabolizada por las enzimas monoaminoxidasa MAO A o B dentro de la neurona, o principalmente por fuera de la neurona por la enzima catecol-*o*-metiltransferasa (COMT).

FIGURA 1. EFECTO DE LOS FÁRMACOS SOBRE LA NEUROTRANSMISIÓN DOPAMINÉRGICA: (1) SÍNTESIS; (2) ALMACENAMIENTO; (3) LIBERACIÓN; (4) EFECTO Y (5) TERMINACIÓN DE LA ACCIÓN.



1: Biosíntesis de DA; 2: Almacenamiento de DA; 3: Liberación de DA; 4: Efectos postsinápticos de DA; 5: Inactivación por recaptación neuronal de DA.

TERMINACIÓN DE LA ACCIÓN

La DA termina su acción al ser recaptada desde la hendidura sináptica por un cotransporte Na^+ dependiente, el DAT.

La DA, luego de ser recaptada, es convertida a ácido dihidroxifenilacético por la MAO mitocondrial. Éste es convertido luego a ácido homovanílico por la acción de la COMT. También se forma o-metildopamina y ácido homovanílico si la secuencia enzimática se invierte. El principal metabolito de la DA en humanos es el ácido homovanílico y sólo una pequeña proporción se excreta conjugada con sulfatos. En humanos, los niveles plasmáticos de ácido homovanílico reflejan muy modestamente los niveles centrales de dichos metabolitos, por lo cual no son un indicador fiel de su producción en el SNC. Además, los niveles urinarios de los metabolitos no reflejan para nada su producción central, ya que la mayor parte de los mismos es producida por el riñón. Por lo tanto, el dosaje plasmático de DA o sus metabolitos no refleja el nivel de actividad central de la DA.

La MAO es una enzima no selectiva; cataboliza varias monoaminas con gran actividad biológica. Los inhibidores reversibles de la COMT, tolcapone y entacapone, aumentan los niveles centrales de dopamina pues evitan su catabolismo.

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Los receptores dopaminérgicos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. De acuerdo a la estructura aminoacídica y la farmacodinamia, los receptores dopaminérgicos pueden ser asignados a 2 grupos o familias principales, la familia D_1 y la familia D_2 (ver Tabla 3).

- *Familia D_1*

Está integrada por los receptores D_1 y D_5 cuyo mecanismo de transducción es la proteína G_s , estimulante de la adenilatociclase.

D_1 : la activación de D_1 , además de estimular la adenilatociclase, puede activar la fosfolipasa C y la cascada de inositol-trifosfato, abrir canales de calcio y a la vez, inhibir el intercambiador Na^+/H^+ sensibles a amiloride.

D_5 : la DA exhibe por este receptor una afinidad 10 veces mayor que por el D_1 . Este hecho ha conducido a formular la hipótesis de que el receptor D_5 puede ser importante en el mantenimiento del tono dopaminérgico y el alerta.

- *Familia D₂*

Está integrada por los receptores D₂, D₃ y D₄ que se acoplan a proteínas G_{i/o}, inhibitorias de la adenilatociclasa.

D₂: existe como 2 isoformas producto del *splicing* alternativo. Fisiológicamente el receptor D₂ estimula la locomoción.

D₃: este receptor exhibe una homología con el D₂ del 52%. La DA exhibe por este receptor una afinidad 20 veces mayor que por el D₂. Se sabe que la activación del receptor D₃ se relaciona con la autoadministración de cocaína, la inhibición de la locomoción y la inhibición de la síntesis y liberación de DA del cuerpo estriado.

D₄: lo característico de este receptor en el ser humano es la zona de alta variabilidad determinada por la falta o el agregado de secuencia en su asa i3. Este polimorfismo hace que D₄ pueda tener entre 387 y 515 aminoácidos. Los agonistas y antagonistas tienen una afinidad similar o menor por el receptor D₄ que por el receptor D₂, con la excepción del antipsicótico atípico clozapina. Esta droga se une con una afinidad 10 veces superior al receptor D₄ y en condiciones terapéuticas ocupa más receptores D₄ que D₂.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Receptor	Localización	Ubicación sináptica
D ₁	Estriado, corteza, hipocampo, hipotálamo, núcleo entopeduncular, sustancia negra <i>pars reticulata</i> , tubérculo olfatorio, vasos, terminales simpáticos, tejido renal	Postsinápticos y presinápticos (heteroceptores estimulantes)
D ₅	Corteza límbica, núcleo accumbens, hipotálamo (núcleo mamilar lateral), tálamo (lateral y parafasicular), hipocampo	Postsinápticos preferentemente
D ₂	Estriado, corteza, hipocampo, hipotálamo, adenohipófisis, tubérculo olfatorio, sustancia negra <i>pars compacta</i> , amígdala, área tegmental ventral, vasos, terminales simpáticos, glándula adrenal, tejido renal (túbulos)	Presinápticos (auto y heteroceptores inhibitorios) y postsinápticos
D ₃	Núcleo accumbens, estriado, SNC, hipotálamo, corteza límbica, hipocampo, tubérculo olfatorio, corteza cerebelosa	Postsinápticos y presinápticos (autogestores inhibitorios)
D ₄	Corteza, amígdala, hipocampo, hipotálamo, núcleos mesencefálicos, retina	Postsinápticos

BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez J, Mediavilla A, et al. *Farmacología humana*. Barcelona, Elsevier Masson, 2008.
2. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
3. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
4. Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
5. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. 2^a ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.
6. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
7. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 3^a ed. Aula Médica, 2008.
8. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

FÁRMACOS ANTISSICÓTICOS

**María Laura Pérez Roldán, Leandro Nicolás Grendas,
María Victoria Rodríguez y Federico Rebok**

INTRODUCCIÓN

Los antipsicóticos son un conjunto químicamente heterogéneo de fármacos que se utilizan en el tratamiento de la esquizofrenia, las psicosis no esquizofrénicas (ej. trastorno bipolar) y cualquier otro cuadro que no sea primariamente psicótico pero que curse con síntomas psicóticos (ej. demencias, síndrome confusional agudo, etc.). Es decir que son fármacos eficaces en el tratamiento de cualquier síntoma psicótico sin importar su etiología.

ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia constituye el prototipo de trastorno psicótico, y se caracteriza por ser una enfermedad mental crónica de inicio en la juventud y curso deteriorante, que se manifiesta por dos grupos de síntomas: (i) los *síntomas positivos*: delirios, alucinaciones (los que aparecen en el episodio agudo, llamado «brote»), comportamiento desorganizado y (ii) *síntomas negativos*: aplanamiento afectivo, alogia (falta de lógica), abulia (disminución de la voluntad), que son más lentos y progresivos y se agravan con cada brote (ver Tabla 1).

TABLA 1. CUADRO COMPARATIVO ENTRE LOS SÍNTOMAS POSITIVOS Y LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA

SÍNTOMAS POSITIVOS	SÍNTOMAS NEGATIVOS
Alucinaciones y delirios	Aplanamiento afectivo, alogia, abulia
Síntomas agudos: "productivos", "floridos", que aparecen en el brote	Síntomas crónicos: "deficitarios", que son lentos y progresivos, se acentúan después de cada brote

HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia establece que existen dos vías principales que se encuentran alteradas en esta enfermedad: la vía mesolímbica y la vía mesocortical.

En la vía mesolímbica, que como su nombre lo indica va desde el mesencéfalo al sistema límbico, existiría una *hiperfunción dopaminérgica*, bien por exceso en la producción de dopamina, bien por fallas en su eliminación o por la presencia de un exceso de receptores dopaminérgicos. De esta manera, existiría una hiperfunción de la vía mesolímbica con sobreestimulación de regiones involucradas en el proceso de la información de los sentidos, contribuyendo a la formación de los síntomas positivos.

A la inversa, en la vía mesocortical -aquella que discurre desde el mesencéfalo a la corteza frontal- existiría una *hipofunción dopaminérgica*, expresándose este déficit de dopamina a través de los síntomas negativos (ver Tabla 2).

TABLA 2. TRADUCCIÓN CLÍNICA DE LA DISFUNCIÓN DE LAS VÍAS MESOLÍMBICA Y MESOCORTICAL EN LA ESQUIZOFRENIA

VÍA MESOLÍMBICA	VÍA MESOCORTICAL
Desde el mesencéfalo hasta el sistema límbico	Desde el mesencéfalo hasta la corteza frontal
HIPERfunción dopaminérgica	HIPOfunción dopaminérgica
Explica los síntomas positivos	Explica los síntomas negativos

Como a continuación se describirá, los primeros antipsicóticos sintetizados en los años 50 bloqueaban indiscriminadamente los receptores dopaminérgicos de las diversas áreas cerebrales, por lo que si bien ejercían su efecto terapéutico mediante el bloqueo dopaminérgico a nivel mesolímbico (con lo cual reducían o eliminaban los síntomas positivos), empeoraban, sin embargo, la sintomatología negativa de la enfermedad al bloquear los receptores dopaminérgicos de la vía mesocortical, acentuando, de esta manera, la hipofunción dopaminérgica frontal.

La **clorpromazina** fue el primer antipsicótico en ser sintetizado. Aunque sus descubridores franceses estaban buscando una nueva molécula antihistamínica, pronto notaron el efecto antipsicótico que este fármaco producía en pacientes esquizofrénicos. De esta manera, la clorpromazina sirvió como modelo para desarrollar una amplia variedad de compuestos químicamente distintos y eficaces en las psicosis, permitiendo esto la externación y consecuente resocialización de muchos pacientes que hasta entonces se encontraban crónicamente internados en los hospitales psiquiátricos.

A este novel grupo de antipsicóticos se los ha denominado alternativamente neurolépticos, típicos, convencionales, clásicos o antipsicó-

ticos de primera generación. El término neuroléptico hacía referencia a la sintomatología extrapiramidal que producían estos fármacos, que en un principio se pensaba constituía la base del efecto terapéutico, y que hoy se sabe solamente constituye un efecto adverso de la medicación.

Es decir que este primer grupo de fármacos antipsicóticos, a los cuales denominaremos de aquí en más como antipsicóticos de primera generación (APG), se asociaban a una alta incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) debido a una característica que les era común: el potente bloqueo dopaminérgico (bloqueo D_2).

Con la aparición de la **clozapina**, droga con escasa repercusión sobre el sistema motor, se comenzó a distinguir entre los fármacos que tenían una alta probabilidad de producir efectos adversos extrapiramidales y aquellos que no. Como anticipamos previamente, a los fármacos pertenecientes al primer grupo se los denominó antipsicóticos típicos, convencionales, clásicos, neurolépticos o de primera generación (APG) y a los fármacos pertenecientes al segundo grupo, antipsicóticos atípicos o antipsicóticos de segunda generación (ASG).

Los APG bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 , y de esta manera actúan sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, mejorando además la desorganización conductual del enfermo, pero se asocian con más frecuencia a la aparición de efectos adversos, sobre todo a nivel extrapiramidal.

Por el contrario, los ASG reducen selectivamente las descargas de las neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica, aliviando así el desequilibrio dopaminérgico, con escaso efecto sobre las vías estriatales involucradas en la función motora.

La ventaja más importante de los ASG sobre los APG es que disminuyen el riesgo de aparición de efectos adversos extrapiramidales. Sin embargo, con el paso del tiempo, se comenzó a ver que los ASG presentaban un mayor riesgo de producción de efectos adversos metabólicos (ver Tabla 3).

TABLA 3. PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN

ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN	ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN
Sinonimia: típicos, clásicos, convencionales, neurolépticos	Sinonimia: atípicos
Principal efecto adverso: síndrome extrapiramidal	Principal efecto adverso: síndrome metabólico

CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

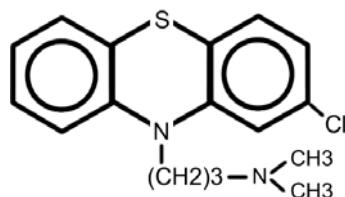
Como hemos adelantado, este grupo de fármacos varía considerablemente en su estructura química. A continuación se presentan los grupos químicos a los que pertenecen tanto los APG como los ASG.

1. *Fenotiazinas*

Son moléculas tricíclicas que, de acuerdo a la cadena lateral del anillo nitrogenado que presenten, se subdividen en:

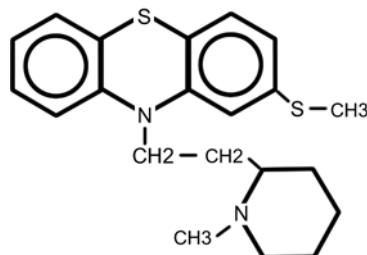
- *Alifáticas:*
 - Clorpromazina (droga patrón); ver Fig. 1
 - Levomepromazina

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CLORPROMAZINA

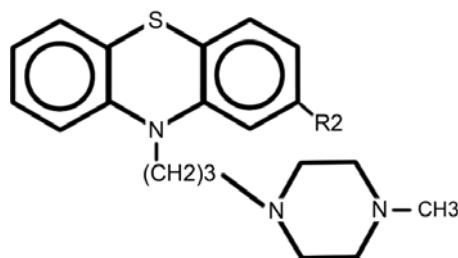


- *Piperidínicas:*
 - Tioridazina (ver Fig. 2)
 - Pipotiazina forma de liberación prolongada: palmitato de pipotiazina

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TIORIDAZINA

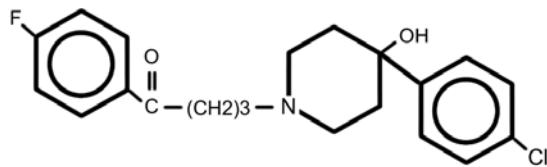


- *Piperazínicas:*
 - Trifluperazina (ver Fig. 3)

FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TRIFLUPERAZINA**2. Butiropfenonas**

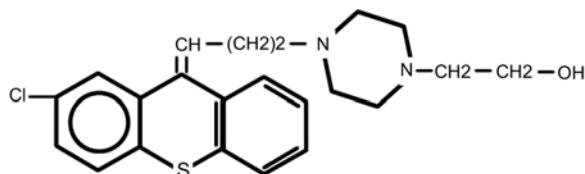
Son moléculas con una alta potencia antipsicótica

- Haloperidol (ver Fig. 4)
- Bromperidol
- Droperidol: no se utiliza como antipsicótico sino como droga preanestésica

FIGURA 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL HALOPERIDOL**3. Tioxantenos**

El N₁₀ de las fenotiazinas es reemplazado por un átomo de C, con una unión doble enlace con la cadena lateral. Ésta puede ser alifática o tener un grupo piperazínico.

- Zuclopentixol (ver Fig. 5)

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ZUCLOPENTIXOL

4. Difenilbutilpiperidinas

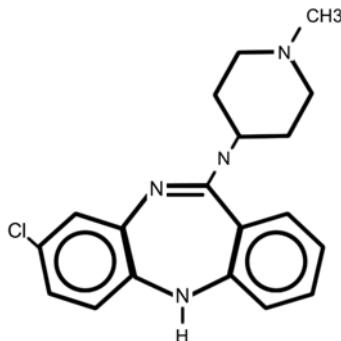
- Pimozida: antipsicótico potente de vida media larga
- Fluspirileno

5. Dibenzodiazepinas

Presentan una estructura similar a los antidepresivos tricíclicos pero el anillo central posee 7 miembros con una sustitución piperazínica en el anillo central.

- Clozapina (ver Fig. 6)

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CLOZAPINA

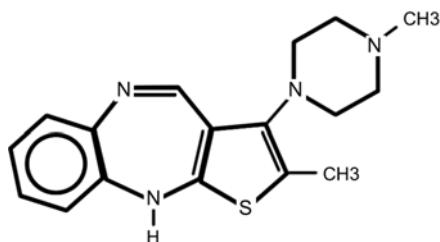


6. Derivados tienobenzodiazepínicos

Son compuestos que se asemejan químicamente a la clozapina, compartiendo alta afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y una menor afinidad por los receptores D₂.

- Olanzapina (ver Fig. 7)

FIGURA 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA OLANZAPINA

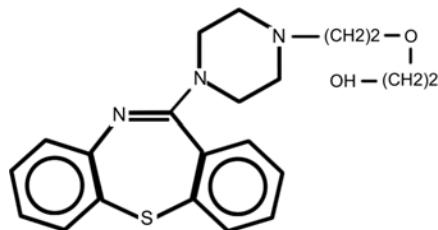


7. Dibenzotiazepinas

Al igual que los derivados benzisotiazólicos, presentan menor afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} que el resto de los antipsicóticos atípicos. Sin embargo, conservan la relativa menor afinidad para el bloqueo de los receptores D₂.

- Quetiapina (ver Fig. 8)

FIGURA 8. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA QUETIAPINA

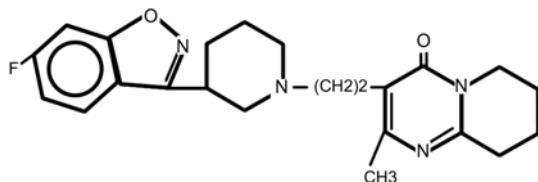


8. Derivados benzisoxazólicos

Combinan alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y por los receptores serotonérgicos 5-HT_{2A}.

- Risperidona (ver Fig. 9)

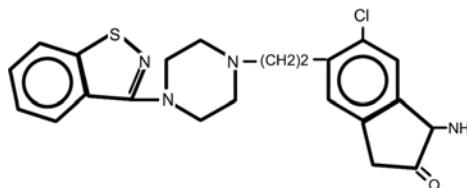
FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA RISPERIDONA



9. Derivados benzisotiazólicos

Presentan alta afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y moderada a baja afinidad para el bloqueo de los receptores D₂, H₁ y α₁.

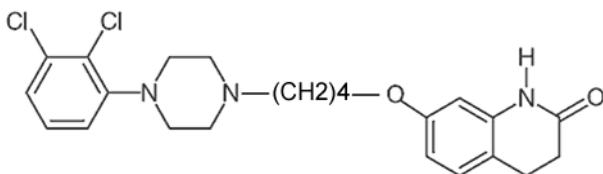
- Ziprasidona (ver Fig. 10)

FIGURA 10. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ZIPRASIDONA

10. Derivados de quinolinonas

Presentan un agonismo parcial sobre los receptores D_2 y $5-HT_{1A}$.

- Aripiprazol (ver Fig. 11)

FIGURA 11. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ARIPIPRAZOL

11. Benzamidas

- Metoclopramida
- Cisapride

Pese a ser un conjunto de fármacos químicamente heterogéneos, los antipsicóticos comparten un mecanismo de acción común: el bloqueo de receptores dopaminérgicos D_2 . Sin embargo, los ASG agregan un segundo mecanismo de acción: el bloqueo de receptores serotonérgicos $5-HT_2$ (lo cual conduce a una disminución de la liberación de dopamina) y de otros receptores dopaminérgicos: D_4 y D_1 ; teniendo en cuenta, además, que el bloqueo D_2 que producen estas novedosas drogas es débil (vs. el bloqueo D_2 intenso que producían los APG) lo que explica, en parte, la menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales y el menor aumento de los niveles de prolactina. La potencia relativa para el bloqueo de los diferentes receptores varía de un fármaco al otro.

Pero, además de bloquear los receptores dopaminérgicos y, en el caso de los ASG, también los serotonérgicos, los antipsicóticos también bloquean otros receptores: el H_1 , el α_1 y el M_1 .

CONSECUENCIAS DEL DIVERSO BLOQUEO DE RECEPTORES PRODUCIDO POR LOS ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos son drogas «promiscuas»: además del mecanismo de acción deseado, producto del bloqueo de receptores dopaminérgicos y, en el caso de los ASG, también los serotonérgicos; los antipsicóticos también bloquean otros receptores: los histamínergicos (H_1), los alfa adrenérgicos (α_1) y los muscarínicos (M_1), produciendo, mediante dichos bloqueos, un número de efectos NO deseados

Algunos fármacos antipsicóticos son, además, bloqueantes de canales de calcio a nivel neuronal, del músculo cardíaco y del músculo liso. A manera de ejemplo, la tioridazina y la pimozida, al bloquear dichos canales, pueden generar toxicidad cardíaca (manifestada en la prolongación del intervalo QT y la taquicardia ventricular con riesgo de *torsade de pointes*) (ver Tabla 4).

TABLA 4. EFECTOS TERAPÉUTICOS Y EFECTOS ADVERSOS QUE SE PRODUCEN COMO CONSECUENCIA DE LOS DIFERENTES BLOQUEOS DE RECEPTORES

Bloqueo de receptores	Efecto terapéutico	Efecto adverso
D_2	Efecto antipsicótico Efecto antiemético	Síndrome extrapiramidal Hiperprolactinemia
α_1		Hipotensión ortostática Eyaculación retrógrada
H_1	Sedación	Sedación Aumento de peso
M_1	Disminución de sintomatología extrapiramidal	Efecto atropíntico
Canales de Ca^{++}		Prolongación del QT

ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

FARMACODINAMIA

Como ya se ha adelantado, los APG producen un fuerte bloqueo D_2 que constituye la base de su efecto antipsicótico. Pero además bloquean otros receptores responsables de la aparición de múltiples efectos adversos: los H_1 , los α_1 y los M_1 . La potencia con la que bloquean cada uno de estos diferentes receptores es la que fundamenta la clasificación clínica de los antipsicóticos que veremos a continuación.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS APG

Se dividen en:

- Sedativos: se caracterizan por un fuerte bloqueo α_1 , H_1 y M_1 , lo que se traduce en un importante efecto sedativo y anticolinérgico. Se incluyen en este grupo las fenotiazinas alifáticas (ej. clorpromazina).
- De transición: se caracterizan por un fuerte bloqueo M_1 , el cual se traduce en un importante efecto atropíntico. Se incluyen en este grupo las fenotiazinas piperidínicas (ej. tioridazina).
- Incisivos: se caracterizan por un fuerte bloqueo D_2 , que se manifiesta con una marcada incidencia de efectos adversos extrapiramidales. Se incluyen en este grupo las butirofenonas (ej. haloperidol) y las fenotiazinas piperazínicas (ej. trifluperazina).

Esta clasificación, aunque útil a la hora de anticipar efectos adversos, induce a pensar que los fármacos incisivos son más eficaces que el resto de los APG. Esto no es así. En realidad *todos los antipsicóticos presentan la misma eficacia (son isoeficaces)*. Esto ha hecho que surja una nueva clasificación que los divide en antipsicóticos de alta y baja potencia:

- **APG de alta potencia:** incluye al grupo de los otrora denominados «incisivos»; son mínimamente sedativos y sólo ligeramente anticolinérgicos pero presentan un riesgo elevado de producir síntomas extrapiramidales.
- **APG de baja potencia:** incluye a los «sedativos» y «de transición»; son muy sedativos, muy hipotensores, muy anticolinérgicos y generan un incremento significativo de peso, con un riesgo moderado de generar sintomatología extrapiramidal.

El término «eficacia antipsicótica» hace referencia al efecto terapéutico que puede ser alcanzado por un fármaco, mientras que el término «potencia antipsicótica» alude a la cantidad de droga necesaria para alcanzar dicho efecto. Dicho de otro modo: todos los APG son isoficaces para el tratamiento de las psicosis; sólo difieren en la dosis necesaria para alcanzar dicho efecto (es decir, difieren en la potencia).

De todas maneras, conviene recordar que con los antipsicóticos de alta potencia, el efecto terapéutico se alcanza a dosis habituales; en cambio, para obtener la misma eficacia con los antipsicóticos de baja potencia (ej. fármacos «sedativos»), se necesitarían dosis muy altas que serían imposibles de tolerar clínicamente (ej. una importante sedación e hipotensión) (ver Tablas 5 y 6).

TABLA 5. POTENCIAS RELATIVAS PARA LOS BLOQUEOS D_2 , α_1 , H_1 Y M_1

Antipsicótico	Bloqueo D_2	Bloqueo α_1	Bloqueo H_1	Bloqueo M_1
Haloperidol	++++	+	+	+
Trifluperazina	+++	+	+	+
Tioridazina	+	++	+++	+++
Clorpromazina	+	+++	+++	++

TABLA 6. DOSIS EQUIVALENTES PARA EL EFECTO ANTIPSICÓTICO

Antipsicótico	Dosis equivalente (en mg)
Haloperidol	2
Trifluperazina	5
Tioridazina	100
Clorpromazina	100

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN

La mayoría de los antipsicóticos pueden ser administrados por vía oral y tienen en general, una buena absorción por esta vía. Presentan

un importante efecto de primer paso hepático, y el pico plasmático se alcanza en 2 a 4 h.

La vía parenteral permite una absorción más rápida y una mayor biodisponibilidad, alcanzándose el pico plasmático en 30 a 60 min. La única vía parenteral aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) es la vía intramuscular, excepto para el droperidol, que no se utiliza como antipsicótico y sí en la preanestesia, y el cual puede ser administrado por vía intravenosa. Existen preparados para aplicación intramuscular de haloperidol, clorpromazina y levomepromazina.

DISTRIBUCIÓN

La mayoría de los antipsicóticos presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (85 a 90%) y un alto volumen de distribución (8 a 30L/kg), lo que dificulta su extracción por hemodiálisis. Son compuestos muy liposolubles, que atraviesan fácilmente membranas, pasan a la circulación fetal, a leche materna y atraviesan la barrera hematoencefálica.

METABOLISMO

Los APG se metabolizan en primer paso por el hígado, principalmente a través de reacciones microsómicas de oxidación y conjugación (generalmente con ácido glucurónico), originando metabolitos inactivos. Es debido a esto que la biodisponibilidad de estas drogas es mayor luego de la administración parenteral. A manera de ejemplo, diremos que mientras que la administración oral de haloperidol alcanza una biodisponibilidad del 60 al 70%, ésta se incrementa prácticamente al 100% tras su administración intramuscular.

Tanto el haloperidol como la tioridazina se metabolizan por el CYP¹ 2D6 y son inhibidores del mismo, motivo por el cual pueden inhibir el metabolismo de otros fármacos que también lo utilizan (ej. antidepresivos tricíclicos como la clorimipramina, la desipramina y la nortriptilina). El haloperidol es, además, sustrato del CYP 3A4, al igual que la pimozida.

El haloperidol y otras butirofenonas son metabolizadas primariamente por N-desalquilación, proceso que separa la cadena lateral de la mitad fenilpiperidínica, produciendo dos fragmentos inactivos, que luego pueden ser conjugados con ácido glucurónico.

Las fenotiazinas producen muchos metabolitos de variada actividad biológica. La clorpromazina, por ejemplo, posee más de 100 metabolitos, siendo algunos de ellos activos (7-hidroxiclorpromazina y

¹ Citocromo P-450

mesoridazina). Este fármaco se metaboliza a través de oxidasa de función mixta.

La mayoría de los APG poseen una vida media prolongada (18 a 40 h) que permite una dosificación en una o dos tomas diarias una vez que se alcanzó un nivel plasmático estable (que se logra a los 5 a 10 días).

EXCRECIÓN

La vida media de los APG oscila entre las 18 y las 40 h. Tanto la pimozida como el fluspirileno tienen una vida media más larga, con una mayor duración de acción.

Los metabolitos de los APG se excretan principalmente por orina y en menor cantidad, por bilis.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS APG

- Absorción: i.m. > v.o. (i.v. no aprobada)
- Distribución: alta unión a proteínas y alto Vd; no se eliminan por hemodiálisis
- Metabolismo: hepático
- Excreción: principalmente renal

i.m.: intramuscular; v.o.: vía oral; i.v.: intravenosa

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Si bien los APG son fármacos que poseen un alto índice terapéutico, también pueden producir una serie de efectos adversos importantes.

1. SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL

Los APG que producen una alta incidencia de síntomas extrapiramidales son los antipsicóticos de alta potencia. Estos síntomas pueden dividirse, a su vez, en tempranos y tardíos.

- Tempranos: aparecen antes de los 3 meses de iniciado el tratamiento

- Distornia aguda: aparece con mayor frecuencia en la primera semana de tratamiento con APG y se instaura rápidamente. La más frecuente es la crisis oculógira (boca abierta, cabeza hacia atrás, ojos fijos hacia arriba), pero también se presenta como una torticolis (contracción espástica de los músculos del cuello), protrusión de la lengua, trismus y opistótonos. Son muy dolorosas, molestas y muchas veces aterradoras para el paciente. Existe, ade-

más, un tipo de distonía aguda que puede ser letal: la distonía laríngea que lleva a un compromiso de la vía aérea.

Este síntoma es más frecuente en pacientes de sexo masculino, menores de 40 años o en aquellos que reciben antipsicóticos de alta potencia (ej. haloperidol).

La distonía aguda se trata con fármacos anticolinérgicos centrales, como el trihexifenidilo o el biperideno (el primero por vía oral y el segundo por vía oral o intramuscular). No se recomienda el uso preventivo de anticolinérgicos al instaurar tratamiento con antipsicóticos, dado que no son drogas inocuas y pueden incrementar el riesgo de aparición de disquinesias tardías.

Se prefiere iniciar el tratamiento antipsicótico a dosis bajas y sólo agregar el fármaco anticolinérgico de ser necesario.

- **Acatisia:** es una sensación intensamente desagradable de inquietud y necesidad de moverse, sobre todo de mover las piernas. Posee un componente subjetivo (sensación de tranquilidad) y un componente objetivo (agitación motora). A veces genera tanta ansiedad que puede contribuir a la ideación suicida. Es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre este cuadro (en donde se deberá reducir la dosis del antipsicótico) de la ansiedad relacionada al trastorno psicótico (en donde se deberá aumentar la dosis del antipsicótico).

La acatisia constituye una de las primeras causas de abandono de la medicación.

Si con la reducción de la dosis del antipsicótico la acatisia no cesa, se deberá rotar el antipsicótico o agregar beta-bloqueantes o benzodiacepinas (lorazepam).

- **Parkinsonismo:** es el efecto adverso extrapiramidal temprano que se presenta con mayor frecuencia. Se manifiesta con bradicinesia, rigidez en rueda dentada, temblor, facies amímica, salivación, postura inclinada hacia adelante y marcha festinante. Su tratamiento consiste en reducir la dosis del antipsicótico o agregar anticolinérgicos centrales (trihexifenidilo, biperideno).
- **Síndrome Neuroléptico Maligno:** es un cuadro poco frecuente, aunque idiosincrático y grave. Se produce principalmente con antipsicóticos de alta potencia, especialmente el haloperidol. Su mortalidad es del 20%. Los síntomas principales son la rigidez, la hipertermia central $> 41^{\circ}\text{C}$ (que no responde a los antipiréticos), la inestabilidad autonómica y el síndrome confusional con mutismo. La rigidez extrema puede conducir a la rabdomiólisis, con liberación de mioglobina al torrente sanguíneo, la cual, jun-

to con la deshidratación propia del cuadro hipertérmico, llevan a una mioglobinuria con insuficiencia renal aguda.

Entre los síntomas autonómicos destacan la labilidad de la tensión arterial (hiper e hipotensión), la taquicardia, la diaforesis y la palidez. Pueden presentarse arritmias cardíacas.

Entre los hallazgos de laboratorio, destaca la elevación de la CPK como medida de la rigidez muscular y rabdomiólisis.

Si bien el síndrome neuroléptico maligno es más frecuente con la administración de APG de alta potencia, también se han reportado casos con APG de baja potencia y con ASG.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

El paciente debe ser trasladado a una unidad de terapia intensiva (UTI). El antipsicótico debe ser suspendido. Se utilizarán medidas de soporte: O₂ al 100%, reducción de la hipertermia con medios físicos, hidratación, corrección del equilibrio ácido-base, control de la función renal y de las eventuales arritmias cardíacas (ECG), rotación del paciente cada 2 h (para evitar formación de escaras). Asimismo, se administrará dantroleno (que es un relajante muscular directo, ya que bloquea la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático, disminuyendo entonces la contracción del músculo esquelético²) y agonistas dopaminérgicos (ej. bromocriptina). No se deben utilizar fármacos anticolinérgicos. La reintroducción de un antipsicótico puede reproducir el cuadro, por lo que se recomienda esperar al menos 4 semanas de resuelto el último síntoma antes de reintroducir el fármaco, eligiendo uno de diferente clase (preferentemente un ASG) y a dosis mínima.

- Tardíos: aparecen más allá de los 3 meses de iniciado el tratamiento
 - Disquinesias tardías: es un síndrome permanente que cursa con movimientos anormales involuntarios: movimientos bucolinguo-faciales (chupeteo, protrusión lingual, parpadeo, muecas o mo-

² No está relacionado ni química ni estructuralmente con otros relajantes musculares. Su biodisponibilidad oral es del 20%, por lo que generalmente se lo administra por vía intravenosa. Sus principales efectos adversos son la debilidad muscular y la hepatotoxicidad (poco frecuente pero grave). El dantroleno se utiliza para el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno, la hipertermia maligna, la espasticidad muscular por esclerosis múltiple, etc.

vimientos de lengua y boca), de tronco y pelvis. En general, sólo responden parcialmente al tratamiento, por lo que es necesario tratar de prevenirlas (limitando el uso de antipsicóticos y reconociendo precozmente los síntomas). Los ASG presentan menor riesgo de producir disquinesias tardías.

La incidencia de disquinesia tardía para los APG tiene una tasa acumulativa de 5% por año, con un riesgo mayor para la población gerente. Entre otros factores de riesgo para presentar disquinesias tardías se encuentran: sexo femenino, mayor duración del tratamiento y mayor dosis acumulada, presencia de daño cerebral orgánico o retraso mental, y administración crónica de fármacos anticolinérgicos.

2. OTROS EFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

- Sedación: no contribuye al efecto antipsicótico. Suele aparecer tolerancia al cabo de unas semanas. Debido al riesgo de disquinesias, no se recomienda el uso de estos fármacos como hipnóticos pudiéndose utilizar otras drogas de menor riesgo.
- Disminución del umbral convulsivo: se produce principalmente con APG de baja potencia, lo cual hace que no sean fármacos recomendables en pacientes con predisposición (ej. epilépticos).

3. EFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES

- Hipotensión ortostática: se produce por bloqueo α_1 , y puede seguirse de taquicardia refleja. Aparece más frecuentemente con los antipsicóticos de baja potencia, principalmente con el uso de fenotiazinas alifáticas (ej. clorpromazina, levomepromazina). Luego de unas semanas se puede producir tolerancia por *up-regulation* de los receptores α_1 .
- Alteraciones del ECG y eventuales arritmias: la tioridazina y la pimozida pueden producir prolongación del intervalo QT, con riesgo de taquicardia ventricular y *torsade de pointes*.

El ECG de pacientes que reciben APG de baja potencia puede mostrar prolongación de los intervalos PR y QT, depresión del segmento ST y aumento de la frecuencia cardíaca, que pueden carecer de importancia clínica excepto en pacientes con cardiopatía previa.

4. EFECTOS ADVERSOS METABÓLICOS

- Aumento de peso: se produce por bloqueo H_1 . Es más frecuente con los APG de baja potencia (sobre todo los «sedativos»). Este incremento de peso podría favorecer, a su vez, la aparición de hipertensión arterial y/o diabetes.

5. EFECTOS ADVERSOS OFTALMOLÓGICOS

- Visión borrosa: por efecto anticolinérgico, los APG de baja potencia (ej. clorpromazina, tioridazina) pueden producir una midriasis ciclopájica (midriasis con imposibilidad para acomodar la visión), lo que se traduce en una queja de visión borrosa, que generalmente afecta sobre todo a la lectura.
- Retinopatía pigmentaria: se asocia al empleo de dosis altas (> 800 mg/d) de tioridazina, y puede avanzar hasta provocar una degeneración irreversible y menoscabo de la visión. Asimismo, debe tenerse presente que todos los fármacos con efecto anticolinérgico (ej. APG de baja potencia) pueden precipitar un ataque de glaucoma de ángulo estrecho.

6. EFECTOS ADVERSOS ENDOCRINOS

- Hiperprolactinemia: se produce por bloqueo D_2 a nivel de la vía tuberoinfundibular. El aumento de prolactina genera galactorrea, amenorrea y disminución del deseo sexual en las mujeres y ginecomastia, disfunción eréctil y disminución de la libido en los varones.

7. EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS

- Rash: los APG pueden causar rash cutáneo, más frecuentemente bajo la forma de un eritema máculopapular con afectación de la parte superior del tronco, cara, cuello o extremidades. En general, el rash es benigno, aunque se han descripto reacciones más graves. La suspensión del fármaco se sigue de la resolución de los síntomas. Las fenotiazinas pueden producir fotosensibilidad y, con menor frecuencia, una pigmentación color azul-grisácea en las zonas expuestas, posiblemente por las altas concentraciones que alcanzan dichos fármacos en los melanocitos.

8. EFECTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS

- Agranulocitosis: es un efecto secundario hematológico potencialmente letal, pero que es de rarísima presentación, sobre todo con la clorpromazina.

9. EFECTOS ADVERSOS HEPÁTICOS

- Ictericia colestática: aunque poco frecuente, se ha asociado su aparición al uso de clorpromazina, dentro de los dos primeros meses de tratamiento, probablemente secundaria a una reacción de hipersensibilidad en algunos individuos con predisposición. En

los exámenes de laboratorio se observa una elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, acompañada de un discreto incremento de las transaminasas. La aparición de hepatitis obliga a suspender el fármaco. El cuadro suele remitir en 2 a 4 semanas.

10. EFECTOS ADVERSOS AUTONÓMICOS

- Efecto atropíntico: se observa principalmente con la tioridazina. Incluye síntomas periféricos (midriasis, visión borrosa, boca seca, taquicardia, constipación, retención urinaria, etc.) y centrales (síndrome confusional).
- Efecto antiadrenérgico: hipotensión ortostática y eyaculación retrógrada por bloqueo α_1 .

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se dividen en farmacocinéticas y farmacodinámicas (ver Tabla 7).

Farmacocinéticas

- Antiácidos y anticolinérgicos antiespasmódicos (atropínicos): pueden disminuir la absorción del antipsicótico, por lo que se recomienda administrarlos por separado.

- Anticonvulsivantes: la mayoría de los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, etc.) son inductores enzimáticos, por lo que pueden acelerar la eliminación de los antipsicóticos. El ácido valproico, en cambio, es un inhibidor enzimático y puede retrasar la eliminación de estas drogas.

- Antidepresivos: los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos inhiben su metabolismo mutuamente, incrementando las concentraciones plasmáticas de ambos. Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina y la paroxetina son potentes inhibidores del sistema del CYP 2D6, motivo por el cual inhiben el metabolismo de los antipsicóticos que utilizan dicho sistema. En el caso de la tioridazina, debe evitarse el uso concomitante con dichos ISRS por el riesgo de cardiotoxicidad. La fluoxetina y la paroxetina, si bien con una potencia menor, también inhiben al CYP 3A4, con lo que disminuyen el metabolismo de la pimozida y aumentan el riesgo de cardiotoxicidad por este antipsicótico.

- Alcohol: el uso prolongado de alcohol induce la síntesis y la actividad enzimática del CYP 2E1, compitiendo con el metabolismo hepático de otros fármacos, y, además, reduce los niveles de proteínas plasmáticas, aumentando la fracción libre de las drogas altamente unidas a proteínas.

- Antiarrítmicos: la quinidina inhibe el CYP 2D6, por lo que aumenta el riesgo de cardiotoxicidad en uso concomitante con la tioridazina, también inhibidora de dicho sistema.

Farmacodinámicas

- Depresores del SNC: los antipsicóticos potencian los efectos depresores de fármacos sedantes, antihistamínicos, ansiolíticos, opiáceos y del alcohol.

- Alcohol: el uso concomitante de alcohol y antipsicóticos puede incrementar la sintomatología extrapiramidal producida por estos últimos; cuadro que revierte al interrumpir el consumo de alcohol.

- Anticolinérgicos: el uso concomitante de anticolinérgicos y APG de baja potencia puede producir una sumatoria del efecto atropíncio de ambos fármacos, con el consecuente riesgo incrementado de efectos adversos de importancia tales como el íleo paralítico, el síndrome confusional o la hipertermia.

Además, los anticolinérgicos pueden disminuir o retrasar la absorción de los antipsicóticos por retardar el vaciado gástrico.

- Antihipertensivos: los antipsicóticos pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la clonidina y de la α -metildopa.

- Antiarrítmicos: las fenotiazinas y la pimozida no deberían ser usadas concomitantemente con los antiarrítmicos del subgrupo Ia como la quinidina y la procainamida, dado que se produce una sumatoria del efecto quinidino-símil, aumentando el riesgo de depresión del miocardio y de trastornos de la conducción.

- Antidepresivos: los efectos anticolinérgicos, sedantes e hipotensores de los antidepresivos tricíclicos y de los antipsicóticos pueden sumarse.

TABLA 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

FARMACOCINÉTICAS	FARMACODINÁMICAS
Disminuyen su absorción: antiácidos y anticolinérgicos	Potencian los efectos adversos de: depresores del SNC, antidepresivos, anticolinérgicos, antiarrítmicos
Incrementan su metabolismo: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y alcohol	Potencian el efecto antihipertensivo de la α -metildopa y la clonidina
Inhiben su metabolismo: ácido valproico, antidepresivos tricíclicos, algunos ISRS (fluoxetina y paroxetina) y propranolol	

INDICACIONES

Los antipsicóticos son un conjunto de fármacos que se utilizan en el tratamiento de:

- Esquizofrenia (psicosis paradigmática)
- Psicosis no esquizofrénicas:
 - Trastorno bipolar con síntomas psicóticos
 - Trastorno delirante (Paranoia)
- Trastornos orgánicos:
 - Demencia con síntomas psicóticos
 - Psicosis tóxicas por alcohol o drogas
 - Síndrome confusional agudo con síntomas psicóticos
 - Enfermedad de Huntington
 - Síndrome de Gilles de la Tourette (trastorno por tics)
- Anestesia: se utiliza el droperidol
- Vértigo

DOSIFICACIÓN

Se comienza con dosis bajas que se irán incrementando hasta llegar al efecto terapéutico (rango de dosis terapéutica). A manera de ejemplo:

- Haloperidol: 5 a 20 mg/día. Vías de administración: oral e intramuscular
- Trifluperazina: 5 a 30 mg/día. Vía de administración: oral
- Tioridazina: 200 a 600 mg/día. Vía de administración: oral
- Clorpromazina: 25 a 600 mg/día. Vía de administración: oral e intramuscular

ANTIPSICÓTICOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Se los utiliza en aquellos pacientes que presentan una escasa adherencia al tratamiento. Sin embargo, como son drogas que permanecen mucho más tiempo en el organismo, en caso de aparición de efectos adversos, éstos persistirán durante más tiempo que con la administración de antipsicóticos de vida media más corta. Por tal motivo, los pacientes deben haber recibido previamente un antipsicótico de vida media corta por vía oral, para evaluar la adecuada tolerancia del paciente y así minimizar los riesgos.

APG de vida media larga

- Pimozida ($t_{1/2} = 29$ a 55 h): se administra por vía oral, una vez al día
- Fluspirileno ($t_{1/2} = 2$ a 3 días): se administra por vía intramuscular, una vez por semana y alternando cada vez la zona glútea.

Formas de liberación prolongada

Son ésteres no activos farmacológicamente. Una vez administrados, son hidrolizados por las esterasas tisulares liberándose lentamente la droga, pero sin prolongar su vida media. Se aplican mensualmente por vía intramuscular:

- Decanoato de haloperidol
- Palmitato de pipotiazina
- Decanoato de zuclopentixol
- Decanoato de bromodol

USO DE ANTISSICÓTICOS EN PACIENTES EMBARAZADAS

Si bien no se sabe con certeza si producen efectos teratogénicos, numerosos estudios demuestran que la clorpromazina se asocia con un aumento del riesgo de ictericia neonatal y de efectos extrapiramidales en los recién nacidos. Por este motivo, se recomienda discontinuar el tratamiento 7 a 10 días antes del parto. Siempre se deberán evaluar los riesgos/beneficios antes de tomar la decisión de indicarlos en pacientes embarazadas.

Los antipsicóticos son secretados por leche materna, por lo que debe evaluarse también la suspensión de la lactancia.

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG), también llamados antipsicóticos atípicos, son un grupo heterogéneo de fármacos que se diferencian de los APG (típicos, neurolépticos, clásicos o convencionales) por: (i) generar menos efectos adversos extrapiramidales y (ii) por tener una eficacia superior sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Entre los ASG en uso se encuentran la clozapina (droga patrón del grupo), la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol, el sertindol, y un grupo de antipsicóticos de más reciente incorporación: la paliperidona, la iloperidona y la asenapina.

La clozapina fue el primer ASG en ser sintetizado en el año 1958. Sin embargo, su prescripción fue interrumpida tras la aparición de una serie de casos mortales de pacientes por agranulocitosis; finalmente fue reincorporada en la década del 80 para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria y bajo un estricto control hematológico.

A los ASG también se los denomina «atípicos», cualidad que resalta su diferencia con los APG o «típicos»: son atípicos porque presentan una menor incidencia de Síndrome Extrapiramidal. La atipicidad de los ASG se debería a la presencia de uno o más de los siguientes mecanismos:

- Menor afinidad por los receptores D_2
- Bloqueo D_2 selectivo a nivel mesolímbico
- Bloqueo $5-HT_{2A}$: el cual produce una disminución del bloqueo dopaminérgico a nivel cortical y estriatal, no así en el sistema límbico
- Rápida disociación de receptores D_2
- Agonismo parcial de receptores D_2
- Mayor bloqueo muscarínico

En el caso de clozapina, el bloqueo se produce mayoritariamente sobre los receptores dopaminérgicos D_4 , siendo la intensidad del bloqueo menor en receptores D_1 y D_2 . Su mayor actividad límbica y su menor acción a nivel estriatal determinan un mejor perfil de efectos adversos motores. La clozapina puede producir efectos adversos muy graves como agranulocitosis y convulsiones, por lo que su utilización se reserva -sobre todo por el primero de los efectos mencionados- a casos particulares de difícil manejo clínico (esquizofrenia refractaria, esquizofrenia con múltiples tentativas suicidas).

FARMACODINAMIA

A modo didáctico dividiremos a los ASG según su mecanismo de acción (ver Tabla 8).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN

Antipsicóticos de Segunda Generación	
Bloqueo 5-HT_{2A} y bloqueo D₂	<ul style="list-style-type: none"> ■ Clozapina ■ Olanzapina ■ Risperidona ■ Quetiapina ■ Ziprasidona ■ Paliperidona ■ Iloperidona ■ Asenapina
Agonismo parcial D₂ y bloqueo 5-HT_{2A}	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aripiprazol
Antagonismo D₂ selectivo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sulpirida ■ Amisulprida

El bloqueo de receptores específicos por este grupo de fármacos define su mecanismo de acción al tiempo que permite predecir algunos de sus efectos adversos.

BLOQUEANTES 5-HT_{2A} Y D₂

CLOZAPINA

Posee una farmacodinamia compleja que determina su mecanismo de acción antipsicótico así como algunos de sus efectos adversos más frecuentes, a saber:

- Bloqueo 5-HT_{2A} y D₂ (presenta selectividad límbica en el bloqueo D₂).
- Bloqueo de alta potencia de receptores α₁, α₂, H₁, 5-HT_{2C}, D₄.
- Bloqueo de menor potencia de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₃, D₁, D₂, M₁.

OLANZAPINA

Posee un perfil farmacodinámico similar al de la clozapina:

- Bloquea los receptores 5-HT_{2A} con mayor potencia que los receptores D₂ (por los cuales presenta selectividad límbica).

- Bloquea además los receptores D_1 y D_4 con mayor potencia que los D_2 .
- Bloquea los receptores $5-HT_{2C}$, α_1 , H_1 , M_1 .
- Es agonista parcial de los receptores $5-HT_{1A}$.

RISPERIDONA

Presenta bloqueo $5-HT_{2A}$ y D_2 . Tiene una alta afinidad por los receptores D_2 por lo que administrada a dosis elevadas es el antipsicótico atípico que mayores efectos adversos extrapiiramidales produce. Tiene muy baja afinidad por los receptores muscarínicos.

Bloquea con alta potencia los receptores α_1 , α_2 , H_1 , $5-HT_{2C}$.

Por su alta afinidad por los receptores D_2 , se dice que la risperidona es «el más típico de los atípicos», por lo que es el ASG que mayor cantidad de efectos adversos extrapiiramidales produce (efecto dosis dependiente).

QUETIAPINA

Al igual que otros ASG, bloquea los receptores $5-HT_{2A}$ con mayor potencia que los D_2 (por los que, además, posee selectividad límbica y a los que antagoniza débilmente).

También bloquea con alta afinidad los receptores α_1 , α_2 , y H_1 , y posee escasa afinidad por los receptores muscarínicos.

ZIPRASIDONA

Tiene mayor afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$ que por los D_2 .

- Bloquea con alta afinidad a los receptores $5-HT_{1D}$, $5-HT_{2C}$, D_1 y D_3 .
- Bloquea con baja afinidad los receptores α_1 y H_1 y con muy baja afinidad a los receptores M , α_2 , opiáceos o BZ.
- Es agonista parcial $5-HT_{1A}$ por lo cual, a través de un aumento de la liberación de dopamina a nivel de la corteza prefrontal, podría generar una mejoría en el estado de ánimo y en los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.
- Por ser inhibidor de la recaptación I de $5-HT$ y NA tendría efecto antidepresivo y menor incidencia de sintomatología extrapiamidal.

PALIPERIDONA

La paliperidona enantiómero es el metabolito activo de la risperidona; también se lo conoce como la 9-OH-risperidona. La sustancia comercializada contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-).

La paliperidona se une a los receptores serotonérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Bloquea también a los receptores adrenérgicos α₁, y en menor medida a los receptores H₁ y α₂. No se une a receptores colinérgicos de ningún tipo. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es similar cualitativa y cuantitativamente.

ILOPERIDONA

La iloperidona es un ASG derivado del benzisoxazol, estructuralmente relacionado con la risperidona.

Se comporta como antagonista de los receptores 5-HT_{2A} y D₂, presentando una afinidad sustancialmente mayor por los primeros. En estudios *in vitro* se ha demostrado una alta afinidad para receptores D₃, 5-HT₆ y α₁, y una menor afinidad por receptores D₁, D₅, histaminérgicos y muscarínicos. Uno de sus metabolitos presenta alta afinidad por los receptores H₁, clínicamente relevante y determinante de sus efectos adversos.

ASENAPINA

La asenapina se deriva de una formulación química diferente del resto de los ASG y presenta una afinidad por receptores distinta que aquellos.

Es antagonista de los receptores 5-HT_{1A'}, 5-HT_{1B'}, 5-HT_{2A'}, 5-HT_{2C'}, D₁, D₂, D₃, α₁, α_{2A'}, α_{2B'}, α_{2C'}, H₁ y H₂. Su afinidad es mayor para los receptores serotonérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos y menor para los receptores muscarínicos, siendo el único agente con afinidad por los receptores H₂. El bloqueo es mayor para los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} que para el D₂. Interactúa de forma más potente con los receptores serotonérgicos que los demás antipsicóticos existentes.

AGONISTAS PARCIALES D₂ Y BLOQUEANTES 5-HT_{2A}

ARIPIPRAZOL

Por ser un agonista parcial de los receptores D₂, actúa como antagonista en condiciones de hiperdopaminergia (a nivel mesolímbico, vinculada con la sintomatología positiva de la esquizofrenia) y como agonista en condiciones de hipodopaminergia (en la corteza prefrontal, relacionada con los síntomas negativos).

ANTAGONISTAS D₂ SELECTIVOS

SULPIRIDA. AMISULPRIA

Se unen y antagonizan a los receptores dopaminérgicos D₂ y posiblemente también a los D₃ y D₄.

Presentan selectividad límbica. Es decir, bloquean selectivamente a las células dopaminérgicas del área tegmental ventral, origen de las vías mesolímbica y mesocortical; afectando mucho menos a las neuronas de la *substantia nigra*. El bloqueo es más selectivo cuando las dosis utilizadas son menores.

La sulpirida atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica por ser una molécula poco liposoluble. Esto determina que sean necesarias dosis altas del fármaco y en consecuencia una mayor producción de hiperprolactinemia por su acción a nivel de la vía tuberoinfundibular (que se encuentra desprovista de barrera hematoencefálica).

La amisulprida es un derivado de la sulpirida más liposoluble, lo que permite su empleo a menores dosis.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL BLOQUEO DE RECEPTORES POR DROGAS ANTIPSICÓTICAS

Como ya se ha mencionado, el bloqueo de receptores por este grupo de fármacos determina su mecanismo de acción y algunos de sus efectos adversos (ver Tabla 2).

TABLA 2. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL BLOQUEO DE RECEPTORES

Bloqueo de receptores y sus consecuencias	
D ₁	¿Efecto antipsicótico?
D ₃	¿Efecto antipsicótico?
D ₄	¿Efecto antipsicótico?
5-HT _{1A}	Aumento de liberación de serotonina
5-HT _{2A}	Disminución de síntomas negativos y SEP, mejoría en las funciones cognitivas. Hipotensión, sedación. Alteraciones eyaculatorias ¿Efecto antipsicótico? ¿Efecto antidepresivo?
5-HT _{2C}	Aumento de peso, sedación, hipotensión. Disfunción sexual. Atenúa el aumento de prolactina
α ₂	Disfunción sexual. Posible efecto antidepresivo
Recaptación I de NA	Efecto antidepresivo

FARMACOCINÉTICA

CLOZAPINA

Su absorción no se modifica con las comidas. Presenta un importante efecto de primer paso hepático, siendo su biodisponibilidad del 50 al 60%. El pico plasmático se observa en 1 a 4 h. Tiene una unión a proteínas del 95%. En el metabolismo de la clozapina intervienen varias isoenzimas del CYP (1A2, 2D6, 3A4, 2C19). Posee un metabolito activo, la norclozapina a la cual se ha relacionado con sus efectos adversos hematológicos. La concentración plasmática de clozapina aumenta al ser coadministrada con inhibidores microsomales. Su vida media plasmática es de 12 h. Se elimina por vía renal y en menor porcentaje por vía fecal.

OLANZAPINA

Presenta una buena absorción por vía oral, independiente de la presencia de alimentos. Su pico plasmático se produce a las 5 a 8 h posteriores a su administración. Posee una unión a proteínas plasmáticas del 93%. Su vida media plasmática es de aproximadamente 30 h. Se metaboliza a nivel hepático, a través de vías oxidativas y por glucuronización directa, sin dar origen a metabolitos activos. En su metabolismo oxidativo intervienen varias isoenzimas del CYP siendo la 1A2 la más importante. La olanzapina no inhibe al sistema microsomal. Se elimina por orina, y en menor porcentaje por materia fecal.

RISPERIDONA

Su tasa de absorción no se ve modificada con las comidas (excepto porque disminuye al ser ingerida con té o bebidas colas). Alcanza el pico plasmático 1 a 2 h después de su administración. La unión a proteínas plasmáticas es del 90% para la risperidona y de 70% para su metabolito activo. La risperidona es metabolizada en hígado por hidroxilación y N-dealquilación dando origen a su metabolito, la 9-OH-risperidona, de similar perfil farmacodinámico que la droga madre. En el metabolismo de la risperidona interviene el CYP 2D6 que es a su vez inhibido por esta droga. La vida media de la risperidona difiere en individuos metabolizadores lentos y rápidos, siendo de 16 h para los primeros y de 3 h para los últimos. Se elimina finalmente por orina, y en menor porcentaje por materia fecal.

QUETIAPINA

Su absorción no es modificada en presencia de alimentos y su biodisponibilidad es alta. Alcanza el pico plasmático en 1,5 a 2 h, tenien-

do una unión a proteínas del 83%. Su metabolismo es hepático, principalmente a través del CYP 3A4. No posee metabolitos activos, ni actividad inhibitoria o inductora sobre el sistema microsomal. La vida media es de 4 a 12 h. Se elimina principalmente por orina y también por materia fecal.

ARIPIPRAZOL

Presenta una buena absorción por vía oral que no se modifica en presencia de alimentos. Su biodisponibilidad es del 87%. Alcanza el pico plasmático en 3 a 5 h. Posee una altísima unión a proteínas plasmáticas, superior al 99%, considerando a la droga madre y su metabolito activo. El aripiprazol sufre metabolismo hepático por el CYP 3A4 y el 2D6. Su metabolito principal, el dehidro-aripiprazol, tiene afinidad por los receptores D₂ y llega a tener una concentración del 40% de droga en plasma. La vida media plasmática del aripiprazol es de 75 h, y la de su metabolito activo de 94 h.

ZIPRASIDONA

Presenta la característica particular de que su absorción aumenta al doble en presencia de alimentos. Tarda en alcanzar el pico plasmático de 6 a 8 h tras su administración, siendo su biodisponibilidad del 60%. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%. Posee una vida media de 7 h. Presenta metabolismo hepático, principalmente por procesos de reducción por una aldehído oxidasa y secundariamente por el CYP 3A4. Los metabolitos se eliminan principalmente por materia fecal y secundariamente por orina.

PALIPERIDONA

La ingesta del fármaco con alimentos ricos en grasas produce un aumento de su absorción, un 50 al 60% mayor respecto a su toma en ayunas. La biodisponibilidad oral es del 28%. Se une a las proteínas plasmáticas en un 74%, principalmente a la glucoproteína α_1 ácida y a la albúmina. Posee escasa metabolización hepática. Se han identificado varias vías metabólicas: la dealquilación, la hidroxilación, la deshidrogenización. La paliperidona no interfiere con el sistema microsomal hepático. Se elimina sin modificaciones, hasta un 60% en orina y un 11% en materia fecal. Su vida media plasmática es de 20h. La eliminación de paliperidona se ve afectada en alteraciones de la función renal.

ILOPERIDONA

Se absorbe bien por vía oral. La ingesta de comidas retrasa su absorción, sin modificar su biodisponibilidad. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (93%). Se metaboliza extensamente en hígado, por procesos de dealquilación, reducción e hidroxilación. Presenta una vida media de 5 a 14 h. Se elimina por orina.

ASENAPINA

La asenapina sufre un gran efecto de primer paso hepático, siendo su biodisponibilidad oral menor al 2%. Por este motivo su presentación es en comprimidos sublinguales de rápida disolución. La ingesta de comidas o bebidas posterior a la toma de la droga podrían afectar su biodisponibilidad (dado que la presencia de alimentos podría aumentar el flujo hepático y así el *clearance* de asenapina). Su unión a proteínas plasmáticas es del 95%. La asenapina es metabolizada por el CYP 1A2 y en menor medida por el CYP 3A4 y el CYP 2D6. Es extensamente metabolizada a N-desmetilasenapina y mediante glucuronización por la enzima UDP-glucuroniltransferasa a N-glucuronida asenapina. Los metabolitos (alrededor de 38) no demostraron ser activos. Resulta un inhibidor débil del CYP 2D6. Presenta una vida media plasmática de 12 h. Se excreta por vía renal (50%) y fecal (40%) en forma de metabolitos, con la presencia de un 5 a 16% de asenapina inalterada en heces.

SULPIRIDA Y AMISULPRIDA

Son drogas de vida media corta (3 a 10 h). Como fuera explicado antes, la sulpirida es poco liposoluble y atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica, a diferencia de su derivado, la amisulprida.

En la Tabla 3 se presentan las principales características farmacocinéticas de los antipsicóticos de segunda generación.

TABLA 3. FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Droga	Absorción	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Vida media (h)	A nivel hepático		Excreción
				Metabolismo	Interacción microsomal	
Clozapina	No se modifica con los alimentos	95	12	Metabolito: norclozapina	Inhibe al CYP 3A4	Renal y en menor medida fecal
Olanzapina	No se modifica con los alimentos	93	31	No posee metabolitos activos	No interfiere	Renal y en menor medida fecal
Risperidona	No se modifica con los alimentos	90	3 (metabolizadores rápidos) a 16 (metabolizadores lentos)	Metabolito activo: 9-OH-risperidona	Inhibe al CYP 2D6	Renal y en menor medida fecal
Quetiapina	No se modifica con los alimentos	83	4-12	Metabolito principal: sulfóxido	No interfiere	Renal y en menor medida fecal
Aripiprazol	No se modifica con los alimentos	> 99	75	Metabolito: dehidro-aripiprazol	No interfiere	Renal
Ziprasidona	Alimentos aumentan su absorción hasta 2 veces	99	7	No posee metabolitos activos	No interfiere	Renal y en menor medida fecal
Paliperidona	Alimentos ricos en grasas aumentan su absorción	74	20	4 vías metabólicas. No posee metabolitos activos	No interfiere	Renal (sin modificación hasta un 60%) y fecal
Iloperidona	No se modifica con los alimentos	93	5-14	No posee metabolitos activos	No interfiere	Renal
Asenapina	Alimentos podrían aumentar su clearance hepático	95	12	No posee metabolitos activos	Inhibidor débil del CYP2D6	Renal y fecal

EFECTOS ADVERSOS

SOBRE EL SNC

SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES

Todas las drogas de este grupo presentan un menor riesgo de producir sintomatología extrapiramidal que los APG. Es particularmente evidente el menor riesgo de producción de distonías agudas y bradiquinesia parkinsoniana, siendo la diferencia menor para la acatisia, el síndrome neuroléptico maligno y las disquinesias tardías. La aparición de acatisia ha sido descripta para todas las drogas del grupo. También pueden aparecer formas incompletas de síndrome neuroléptico maligno con menor rigidez y aumento de la CPK y mayores alteraciones autonómicas. El riesgo de producir sintomatología extrapiramidal decrece en el siguiente orden: risperidona, aripiprazol, ziprasidona, olanzapina, quetiapina y clozapina.

SEDACIÓN

Es muy frecuente al inicio de tratamiento y es dosis dependiente. El riesgo es mayor para la clozapina. Con la olanzapina y la quetiapina es más frecuente que aparezca tolerancia, en tanto que para la clozapina las posibilidades de que la sedación persista en el tiempo son del 50%. La risperidona, la ziprasidona y el aripiprazol pueden producir ocasionalmente sedación persistente, pero en otros pacientes pueden producir insomnio, sueños vívidos y pesadillas.

CONVULSIONES

El riesgo de convulsiones es del 1% si uno toma a este grupo de antipsicóticos como un todo. Sin embargo, la clozapina posee un riesgo mayor, que es dosis dependiente: 1 a 2% en dosis pequeñas, 3 a 4 % en dosis moderadas y del 5% en dosis máximas. Las crisis mioclónicas pueden preanunciar las convulsiones.

AUMENTO DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Los pacientes medicados con clozapina pueden padecer hipertermia benigna hacia la tercera semana de tratamiento (hasta en un 5% de los casos). Ante un aumento de temperatura se deberá descartar agranulocitosis y síndrome neuroléptico maligno.

CEFALEAS

El riesgo es mayor (en orden decreciente) para el aripiprazol, la quetiapina, la olanzapina y la risperidona. Para la asenapina se ha descripto la aparición de cefalea en un porcentaje mayor al 5%. La aparición de cefalea es muy frecuente con el uso de paliperidona.

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS

Con el uso de antipsicóticos puede producirse una exacerbación de síntomas obsesivo-compulsivos o bien, su aparición *de novo*. Existen reportes de aparición de ataques de pánico en pacientes tratados con olanzapina. Con el uso de aripiprazol puede aparecer ansiedad, agitación y nerviosismo.

ENDOCRINOS Y METABÓLICOS

AUMENTO DE PESO

Es el efecto adverso más frecuente. El riesgo de producir aumento de peso es mayor (en orden decreciente) para: la clozapina y la olanzapina; la risperidona y la quetiapina; y la ziprasidona y el aripiprazol (ver Tabla 4). Generalmente, el paciente incrementa su peso hasta alcanzar una meseta entre las semanas 39 y 52 de tratamiento, pero en otros casos el aumento de peso continúa a lo largo de los años de tratamiento. En ensayos clínicos que comparaban asenapina frente a placebo y risperidona detectaron un aumento de peso menor en los pacientes medicados con asenapina que con risperidona. La iloperidona produce un aumento de peso moderado, pero su perfil es mucho más neutro en lo que se refiere a alteraciones lipídicas (dislipemias) y alteraciones de la glucemia.

TABLA 4. RIESGO DE AUMENTO DE PESO: TRES ESCALONES DE RIESGO

Antipsicótico de segunda generación	Riesgo de ganancia ponderal
Clozapina	+++
Olanzapina	+++
Risperidona	++
Quetiapina	++
Ziprasidona	+
Aripiprazol	+

HIPERPROLACTINEMIA

El aumento de la prolactina genera galactorrea, amenorrea y disfunción sexual. No es clara la asociación de la hiperprolactinemia con el cáncer de mama, habiéndose encontrado resultados discordantes en diversas líneas de investigación. El riesgo de hiperprolactinemia es mayor para la paliperidona y, en orden decreciente, se encuentran la risperidona, la olanzapina y la ziprasidona.

ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA

El uso de ASG se ha asociado a la aparición de hiperglucemias, exacerbación de diabetes 1 y 2, aparición de diabetes tipo 2 y cetoacidosis diabética. El riesgo es mayor para la clozapina y la olanzapina, siendo menos frecuente para la quetiapina, la risperidona, la ziprasidona y el aripiprazol. El riesgo de presentar hiperglucemia es mayor en los primeros 6 meses de tratamiento y es independiente de la dosis.

AUMENTO DEL COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS

Por el uso de ASG se observan dislipemias, con aumento del colesterol y triglicéridos, independientemente del aumento de peso. El riesgo es mayor para la clozapina y, en orden decreciente, se ubican la olanzapina, la quetiapina y la risperidona.

CARDIOVASCULARES

HIPOTENSIÓN

Se produce por bloqueo α_1 . El riesgo es mayor para la clozapina, la quetiapina, la ziprasidona y le siguen, en orden decreciente, la risperidona y la olanzapina. Generalmente, se presenta tolerancia a este efecto adverso. En el inicio de tratamiento con clozapina asociado a benzodiacepinas se han observado casos graves de colapso cardiovascular. Se recomienda precaución en el uso de iloperidona en pacientes con enfermedad coronaria, ya que por su efecto hipotensor puede agravar la isquemia miocárdica. La hipotensión puede generar aumento de la frecuencia cardíaca y determinar la aparición de arritmias.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Algunos pacientes medicados con clozapina presentan hipertensión arterial.

ARRITMIAS CARDÍACAS

La clozapina puede producir taquicardia, aún en ausencia de hipotensión, hasta en la cuarta parte de los pacientes medicados con este fár-

maco. El aumento de la frecuencia cardíaca puede ser leve, de 10 a 15 latidos por minuto y ceder sin necesidad de tratamiento. En casos en que la taquicardia sea persistente y supere los 105 latidos por minuto puede agregarse un β -bloqueante. Si la taquicardia es mayor a 120 latidos por minuto deberá suspenderse la administración del antipsicótico.

El riesgo de prolongación de QT es más frecuente con el uso de ziprasidona. Este fármaco no puede administrarse en pacientes con prolongación congénita del QT, bradicárdicos o que tomen concomitantemente otras drogas que afecten el QT. Deben medirse previo al inicio y durante el tratamiento el potasio y magnesio séricos debiendo ser corregidos en caso de alteraciones (como amiodarona, quinolonas, macrólidos, etc.). El aumento persistente del QT por encima de 500 milisegundos es criterio de suspensión.

El riesgo de prolongación de QT para quetiapina y asenapina es moderado, siendo para esta última un poco menor que para la primera.

Se han reportado, con el uso de paliperidona, trastornos cardíacos como bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, bloqueo de rama y taquicardia; y con menor frecuencia, palpitaciones y arritmia sinusal.

ANTICOLINÉRGICOS

Los efectos adversos anticolinérgicos son más frecuentes y graves en pacientes medicados con clozapina, y menos frecuentes y menos graves asociados al uso de quetiapina, ziprasidona, risperidona y aripiprazol. Con clozapina se han reportado casos de obstrucción intestinal mortales.

HEMATOLÓGICOS

La agranulocitosis es un efecto adverso grave, potencialmente mortal asociado al uso de clozapina. Es más frecuente en las primeras 18 semanas de tratamiento donde los controles hematológicos deben realizarse en forma semanal; después deben continuarse en forma mensual hasta la finalización del tratamiento (y durante por lo menos 3 meses después de finalizado el mismo). Está contraindicado el uso de clozapina combinado con otros fármacos que presenten riesgo potencial de producir agranulocitosis (ej. carbamacepina) y con antipsicóticos de depósito. No puede iniciarse tratamiento en pacientes que posean un recuento inicial menor de 3500 blancos por mm^3 o en pacientes con antecedentes de agranulocitosis, neutropenia o cualquier afección de médula ósea (excepto en casos secundarios a quimioterapia). En caso de aparecer sintomatología infecciosa (ej. fiebre + foco) debe solicitar-

se un hemograma. En casos de aparición de leucopenia o neutropenia leve (blancos entre 3000 y 3500/mm³; neutrófilos entre 1500 a 2000/mm³) debe realizarse control hematológico cada 48 h; con leucopenia o neutropenia moderada (blancos de 2000 a 3000/mm³ o neutrófilos de 1000 a 1500/mm³) debe suspenderse el tratamiento, y realizar controles hematológicos diarios hasta lograr recuperación, y mantener una conducta de alerta ante la aparición de signo-sintomatología infecciosa. Si se produce una leucopenia o neutropenia grave (blancos por debajo de 2000/mm³ o neutrófilos por debajo de 1000/mm³) o agranulocitosis (neutrófilos menores a 500/mm³) se debe proceder a la inmediata suspensión del fármaco, deben agregarse cuidados hematológicos intensivos como aislamiento con traslado a unidad hematológica especializada y utilización de factores estimuladores de colonias.

EOSINOFILIA

También ha sido asociada al uso de clozapina, sin repercusiones clínicas.

LEUCOCITOSIS

Hasta el 40% de los pacientes medicados con clozapina pueden presentar leucocitosis transitorias.

ALTERACIONES PLAQUETARIAS

La clozapina puede producir tanto plaquetopenia como trombocitosis. Existen reportes de trombocitopenia con el uso de olanzapina y risperidona.

DIGESTIVOS

SIALORREA

Es muy frecuente y molesta en pacientes medicados con clozapina. Se debería a un agonismo M₄ o a un trastorno de la deglución producidos por este antipsicótico.

AUMENTO DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS

Las transaminasas hepáticas pueden elevarse al inicio del tratamiento con clozapina, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, sin repercusiones clínicas, por lo cual no hay necesidad de monitoreo de la función hepática.

Se observan náuseas y vómitos tras la administración parenteral de ziprasidona, y al inicio del tratamiento con aripiprazol.

Los pacientes medicados con clozapina pueden presentar esofagitis por reflujo.

Se han reportado algunos casos de pancreatitis con risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina y aripiprazol.

GENITOURINARIOS

SEXUALES

El uso de antipsicóticos atípicos ha sido relacionado con efectos adversos sexuales como disminución del deseo sexual, impotencia, eyaculación retrógrada y anorgasmia.

INCONTINENCIA URINARIA

Aparece asociada al uso de clozapina, risperidona y olanzapina.

ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

Se han observado reacciones de *rash* asociadas al uso de ziprasidona y risperidona.

OFTALMOLÓGICOS

Deberían realizarse controles oftalmológicos en los pacientes medicados con quetiapina dado que ha mostrado potencialidad de producir cataratas en estudios preclínicos en animales.

RENALES

Con el uso de clozapina se han reportados casos de nefritis intersticial y de insuficiencia renal aguda.

AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS DEMENTES

La FDA (*Food and Drug Administration*) advierte que el uso de antipsicóticos en ancianos puede asociarse a aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares. La indicación de antipsicóticos en la población gerente debe realizarse evaluando caso por caso, y considerando la ecuación riesgo-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daray FM, Pérez Roldán ML, Rebok F. Antipsicóticos de segunda generación y efectos adversos metabólicos. *Psicofarmacología* 2011; 69.
2. *Drug Facts and Comparisons. Pocket version - Central Nervous System Agents*. St. Louis, Missouri, Wolters Kluwer Health, 2009.

3. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
4. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
5. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico*. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
6. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. 2^a ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.
7. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.
8. Virani AS, Bechlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Procyshyn RM. *Clinical handbook of Psychotropic Drugs*. 19th, revised and expanded ed. Hogrefe & Huber Publishers, 2012.

FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

Mariano H. Nuñez y Yael Kilstein

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología caracterizada por la presencia de temblor, bradiquinesia y rigidez. Aunque ha sido tradicionalmente considerada como un desorden motor progresivo causado por una merma dopaminérgica producto de una pérdida de las fibras productoras de dopamina en las neuronas de la sustancia nigra (*pars compacta*), ahora se la reconoce como un trastorno complejo con diversas manifestaciones clínicas que incluyen manifestaciones neuropsiquiátricas y otras manifestaciones, además de su sintomatología motora.

A continuación se hará una breve descripción de la fisiopatología de los trastornos involuntarios del movimiento, dentro del contexto de su estrecha relación con la neurotransmisión dopaminérgica que se pretende explicar en este capítulo.

Los trastornos involuntarios del movimiento son afectaciones originadas en su gran mayoría por la disfunción o perturbación estructural de los núcleos profundos del cerebro: los ganglios basales. Estos incluyen: el neoestriado (núcleo caudado y putamen), el globo pálido, el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, el núcleo subtalámico y la sustancia nigra. Forman parte de un circuito modulatorio que regula el flujo de información proveniente de la corteza cerebral hacia las neuronas motoras de la médula espinal. En la EP, la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra *pars compacta*, modifica la regulación estriatal, lo cual indirectamente a través de la proyección tálamo-cortical influye sobre la corteza motora y se afecta la locomoción, verificándose en este modelo humano la complejización del circuito motor. A su vez, sin un tratamiento que permita restablecer un mínimo tono dopaminérgico basal a través de agonistas de los receptores dopaminérgicos por la administración del precursor de la dopamina como es la L-dopa, se verifican rigidez muscular, letargo en el movimiento (bradicinesia), escasez de movimiento (hipocinesia) o ausencia de movimiento (acinesia), cuya desmotivación emocional (anhedonia) será lo que sume discapacidad en los tres aspectos de la enfermedad: el motor, el psíquico y el cognitivo.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento de la EP es complejo; a continuación describiremos el tratamiento farmacológico, junto con el manejo de las situaciones más comunes asociadas a los efectos adversos del propio tratamiento.

El tratamiento farmacológico de la EP puede ser dividido en terapia neuroprotectora y sintomática. En la práctica, casi todos los tratamientos disponibles son sintomáticos y no parecen disminuir o revertir el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, varios agentes con potencial neuroprotector para la EP han mostrado ciertos efectos promisorios en los animales y/o los seres humanos y están siendo sometidos a investigación; entre ellos, destaca la metformina.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La decisión de iniciar el tratamiento médico sintomático en pacientes con EP está determinada por el grado en que los síntomas incapacitan al paciente. El momento de inicio es muy variable entre los pacientes; no obstante, hay algunas situaciones que se deben tener en cuenta como ser: el efecto de la enfermedad en la mano dominante; el grado en que la enfermedad interfiere con el trabajo, las actividades de la vida diaria, o la función social y de ocio; la presencia de bradicinesia significativa o trastorno de la marcha.

Las principales drogas para el tratamiento sintomático incluyen:

- levodopa (sola o asociada a inhibidores de la descarboxilasa periférica -carbidopa o benserazida-)
- inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO B)
- agonistas dopaminérgicos
- inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)
- agentes anticolinérgicos
- amantadina

A la hora de iniciar el tratamiento farmacológico, se debe tener en cuenta que los pacientes con EP, frecuentemente en el tránscurso de su enfermedad presentan dificultades deglutorias. En estos pacientes es importante tener en cuenta al momento de elegir el tratamiento, las formas farmacéuticas de la levodopa que se mencionan a continuación.

La levodopa o un agonista de la dopamina (AD) pueden ser utilizados inicialmente para pacientes que requieren tratamiento sintomático. Siempre se debe tratar de encontrar la dosis más baja efectiva de medicación dopaminérgica, ya sea sola o en combinación, y cada uno

de los pacientes con EP debe ser evaluado y manejado de una manera personalizada.

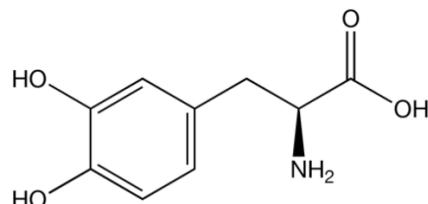
Otro punto importante a tener en cuenta, es la suspensión brusca del tratamiento en ciertas situaciones clínicas donde la ingesta oral está temporalmente restringida (por ejemplo, perioperatorio o gravemente enfermos).

LEVODOPA

En 1960, Hornykiewicz y Birkmayer demostraron que los cerebros parkinsonianos tenían 80 a 90% menos dopamina deduciendo que su administración podría aliviar a estos enfermos. Como la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, inyectaron dopa con resultados espectaculares. La dopa (hidroxifenilalanina) era conocida desde 1913, cuando Marcus Guggenheim, bioquímico de la compañía Hoffman-La Roche, la sintetizó justamente de una planta que crecía en el jardín de su jefe Fritz Hoffmann. Desgraciadamente los efectos colaterales (hipotensión, fatiga, náuseas y vómitos) hicieron que el tratamiento fuera impracticable. George Constantin Cotzias (1918-1977), un griego, médico investigador en *Brookhaven National Laboratory*, Estados Unidos, en 1967, administró Levodopa en dosis progresivas por vía oral, obteniendo un método terapéutico altamente efectivo.

La levodopa (ver Fig. 1) se ha consolidado como el fármaco más eficaz para el tratamiento sintomático de la EP idiopática. Es particularmente eficaz para el tratamiento de los síntomas acinéticos y debe introducirse cuando estos inhabilitan al paciente y no pueden ser controlados por otros fármacos antiparkinsonianos. El temblor y la rigidez también puede responder al tratamiento con levodopa, pero la inestabilidad postural es menos probable que lo haga.

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA LEVODOPA



La levodopa (en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica) es el tratamiento sintomático más eficaz para la EP y se debe administrar cuando el paciente y el médico evalúan y deciden que la ca-

lidad de vida, particularmente relacionada con el desempeño en el trabajo o cuidado de sí mismo, está comprometida. Sin embargo, la levodopa se asocia con un mayor riesgo de disquinesia que los agonistas dopamínergicos. No parece haber un beneficio real de iniciar el tratamiento con levodopa de liberación controlada en comparación con la preparación de liberación inmediata, y el primero puede limitar la capacidad de seguimiento de la respuesta inicial a la terapia. Como resultado de ello, se recomienda que la terapia se inicie con una preparación de liberación inmediata con un cambio posterior a la liberación controlada si es necesario.

FARMACODINAMIA

La levodopa, transformada en dopamina, ejerce su acción al interactuar con los receptores dopamínergicos (D_1 y D_2) en el terminal postsináptico. Debido a que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, se debe administrar su aminoácido precursor: la levodopa.

FARMACOCINÉTICA

Los preparados estándar alcanzan su pico plasmático entre 30 minutos y 2 h luego de su administración por vía oral. Su vida media plasmática varía de 1 a 3 h. Existen también preparados de liberación prolongada que provocan menos fluctuaciones en la concentración plasmática de la droga. De esta manera, se obtiene una respuesta terapéutica más uniforme aunque su comienzo de acción es más tardío.

La biodisponibilidad de los compuestos estándar es cercana al 99% mientras que la de los de liberación prolongada alcanzan un 70% aproximadamente; por lo tanto, la dosis oral de estos últimos debe ser un 30% mayor que la de los primeros.

A nivel del estómago, la droga sufre un primer proceso de descarboxilación que reduce parcialmente la biodisponibilidad de droga activa. Por lo tanto, todos aquellos procesos que enlentecen la velocidad de vaciado gástrico (por ejemplo, anticolinérgicos) son un determinante en la biodisponibilidad de la droga.

Los principales sitios de absorción de la levodopa son el duodeno y el yeyuno por medio del sistema de transporte activo y saturable de l-aminoácidos específicos. A dicho nivel fundamentalmente y en el hígado, las enzimas descarboxilasa de aminoácidos aromáticos y COMT metabolizan cerca del 90% de la droga antes de su ingreso a la circulación sistémica. Debido a ello, usualmente se la prescribe en asociación con inhibidores no competitivos de la descarboxilasa periférica y de esta manera se aumenta la biodisponibilidad de la droga a nivel del sistema nervioso central. Tales inhibidores, como la carbidopa y la benserazida, se asocian a la levodopa en combinaciones variables (relacio-

nes de 1:4 y 1:10, respectivamente). Los mismos no atraviesan la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, inhiben la conversión periférica de levodopa en dopamina sin efecto a nivel del SNC.

Una vez alcanzada la circulación general, la levodopa accede al cerebro atravesando la barrera hematoencefálica por medio del transporte activo para aminoácidos neutros con los cuales compite (tirosina, fenilalanina, triptófano, leucina, isoleucina y valina).

El paso siguiente consiste en la formación de dopamina mediante la acción de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos en las neuronas del SNC que aún no han sido afectadas por la evolución natural de la enfermedad. Esta reacción requiere piridoxina como cofactor adyuvante. Un pequeño porcentaje de la dopamina sintetizada permanece libre en el citoplasma neuronal mientras que el resto se almacena en las vesículas presinápticas para ser liberada con la llegada del impulso nervioso.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos indeseables del tratamiento pueden ser divididos, de acuerdo al lugar de acción de la dopamina, en periféricos o centrales.

PERIFÉRICOS

- Náuseas y vómitos

Son extremadamente frecuentes. Están presentes al inicio del tratamiento y son inducidos por acción de la levodopa a nivel de los receptores dopamínergicos ubicados en la zona quimiorreceptora gatillo en el tronco encefálico (área del SNC que carece de barrera hematoencefálica y sufre efectos de la dopamina circulante). Estos síntomas pueden ser aliviados administrando la medicación junto con los alimentos, o aumentando la concentración de la carbidopa en el compuesto administrado, o bien indicando la toma concomitante de domperidona. Este antiemético es capaz de bloquear estos receptores y, debido a su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, impide la exacerbación de los síntomas parkinsonianos.

- Hipotensión ortostática

También es un síntoma esperable al inicio del tratamiento. Puede ser controlado mediante diferentes mecanismos a saber:

- ✓ disminuyendo la dosis de levodopa
- ✓ utilizando medias elásticas
- ✓ elevando la cabecera de la cama
- ✓ aumentando la ingesta de sal con la dieta

- ✓ asociando medicación adicional (ej. vasoconstrictores, fludrocortisona, etc.)

- **Constipación**

La levodopa disminuye la velocidad de vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal. Estos síntomas pueden mejorar con el agregado de domperidona. Otras medidas a considerar son el incremento de la ingesta diaria de líquidos y de fibras y, de no revertir al cuadro, la utilización de enemas para los casos más severos.

- **Incontinencia urinaria y arritmias cardíacas**

También pueden manifestarse aunque son de aparición menos frecuente.

CENTRALES (RELACIONADOS CON EL USO CRÓNICO DE LEVODOPA)

Hasta el 50% de los pacientes en tratamiento con levodopa durante cinco años experimenta fluctuaciones motoras y disquinesia. Los pacientes suelen experimentar una respuesta suave y uniforme a las primeras etapas del tratamiento con levodopa. A medida que avanza la enfermedad, sin embargo, el efecto de la levodopa empieza a desaparecer aproximadamente 4 h después de cada dosis, dejando a los pacientes ante síntomas que anticipan la necesidad de su próxima dosis. Este fenómeno puede explicarse por la observación de que las terminales nerviosas de dopamina son capaces de almacenar y liberar dopamina en las primeras etapas de la enfermedad, pero con una enfermedad más avanzada y un creciente deterioro de los terminales de la dopamina, la concentración de dopamina en los ganglios basales es mucho más dependiente de los niveles de levodopa en plasma. Los niveles plasmáticos pueden fluctuar erráticamente por la vida media de la levodopa y la absorción intestinal con frecuencia impredecible de este fármaco.

- **Psiquiátricos**

Pueden presentarse alucinaciones visuales, confusión y delirio. Estos síntomas son causados por efecto de la levodopa sobre los receptores dopaminérgicos a nivel del sistema límbico y pueden mejorar en forma significativa con el uso de antipsicóticos atípicos que presentan nulo o escaso efecto neuroléptico.

- **Acatisia y ansiedad**

No existe una explicación clara de su etiología pero se observa mejoría de los síntomas con la administración concomitante de benzodiazepinas.

- Fluctuaciones motoras

- ✓ Deterioro de fin de dosis o *wearing off*

Se lo define como la disminución de la movilidad o la destreza, de presentación y evolución gradual en un período de minutos u horas, en relación temporal estrecha con la toma de la medicación. Podría estar relacionado con la dificultad de la neurona de la sustancia negra para almacenar la dopamina sintetizada y, como consecuencia, los síntomas mejorarían con el agregado de dosis a intervalos más cortos de levodopa.

Los pacientes con EP avanzado comienzan a ser conscientes de un efecto de fin de dosis menos de 4 h después de una dosis de levodopa. Este fenómeno puede inicialmente ser manejado mediante el aumento de la dosis de levodopa, siempre que el paciente no presente efectos secundarios y esté tomando una dosis relativamente baja. Sin embargo, el aumento de la dosis a menudo aumenta los efectos secundarios sin el aumento efectivo de la duración de la dosis. Por ello, por lo general, un enfoque más eficaz puede ser el uso de dosis más bajas, con una reducción del intervalo interdosis. Sin embargo, es a menudo difícil de ajustar la dosis con precisión, y algunos pacientes comienzan a exhibir un «todo o nada» en la respuesta, donde las dosis bajas no producen efectos clínicos evidentes. El uso de formulaciones de liberación prolongada no disminuye este efecto de fin de dosis.

Si esta estrategia de manejo de la dosis o del intervalo interdosis no tiene éxito, está indicada la adición de un segundo fármaco. Los agonistas dopaminérgicos se utilizan comúnmente para reducir la cantidad de tiempo «off» en pacientes con enfermedad avanzada y también pueden permitir reducir la dosis de levodopa. La apomorfina administrada por vía subcutánea se puede utilizar por su inicio rápido (generalmente menos de 10 minutos) como terapia de rescate cuando los pacientes de repente cambian al estado «off».

Los inhibidores de la COMT pueden prolongar y potenciar el efecto de la levodopa y reducir el tiempo «off» cuando se administran con una dosis de levodopa. Estos medicamentos pueden permitir una reducción en la dosis diaria de levodopa total de hasta un 30%.

Los IMAO B parecen ser efectivos para las complicaciones motoras en la EP.

Los fármacos anticolinérgicos y la amantadina no son muy eficaces en el manejo de este fenómeno y rara vez están indicados para este efecto, dadas las demás opciones más eficaces.

- Mioclonías

Son frecuentes, generalizadas (en especial en las extremidades) y pueden manifestarse durante el sueño.

- Congelamiento o *freezing*

Consiste en la incapacidad para iniciar la marcha (el paciente aparenta estar «congelado» en el lugar) aunque, una vez iniciada ésta, el paciente la puede realizar adecuadamente. Sin embargo, al detenerse, girar, atravesar marcos de puertas u otro impedimento visual, el *freezing* suele volver a manifestarse. Puede hacerse presente en diversas circunstancias tales como: fenómeno de fin de dosis, tratamiento con dosis insuficientes, efecto excesivo de medicación dopaminérgica o bien como un problema independiente de la terapia recibida.

El congelamiento episódico es una forma especial de fenómeno «off» impredecible en el que los pacientes de repente se inmovilizan durante unos segundos o minutos. Esta complicación suele ocurrir al caminar y puede causar caídas y muchas veces no está relacionado con la medicación y es muy resistente al tratamiento. Cuando la congelación es más prolongada y acompañada de la aparición de otros signos parkinsonianos, el tratamiento es similar al de pacientes con otras formas de fenómeno de tipo «off».

- Disquinesias

Son primariamente de 2 tipos: coreicas y distónicas. Las primeras se caracterizan por ser movimientos involuntarios rápidos, continuos y no estereotipados del cuerpo, que pueden ser circunscriptos o bien generalizados. En la EP la corea representa un efecto indeseado de la levodopa. Las distonías, en cambio, se caracterizan por la postura anormal sostenida de cualquier parte del cuerpo ya sea sola o combinada. Si éstas se encuentran en ausencia de las coreas, habitualmente sugieren síntomas parkinsonianos más que un efecto propio de la levodopa. Por el contrario, cuando se hallan asociadas con movimientos coreicos, representan un efecto no deseado de la levodopa, como fuera descripto para las coreas en forma independiente.

Pueden aparecer en tres circunstancias relacionadas con el ciclo de respuesta a la levodopa: cuando los niveles plasmáticos de levodopa alcanzan su efecto máximo, o bien pueden estar presentes tanto al inicio como al final del ciclo de la levodopa (disquinesias bifásicas) o finalmente, como un fenómeno exclusivo del *wearing off* al final del ciclo.

Los otros fármacos antiparkinsonianos son mucho menos propensos a producir disquinesias, pero las pueden agravar una vez que han

aparecido después del tratamiento con levodopa. Como se ha mencionado ocurre en 30 a 40% de los pacientes tratados con levodopa por cinco años y casi 60% en diez años, pero no todos los pacientes con disquinesia requieren tratamiento. Un estudio retrospectivo sugiere que el porcentaje de pacientes que requieren ajuste de la medicación por la disquinesia a los cinco y diez años después del tratamiento con levodopa es de 17 y 43%, respectivamente.

Usualmente, las disquinesias suelen ser del tipo coreiformes, y entonces se manifiestan por movimientos continuos que aparecen en las extremidades, cabeza, cara, tronco y músculos respiratorios. Estos movimientos disquinéticos son muy bien tolerados por la mayoría de los pacientes, ya que los pacientes se sienten completamente liberados de su parkinsonismo, mientras que la disquinesia está presente. Sin embargo, disquinesias graves pueden tomar formas de gran amplitud, movimientos balísticos que interfieren con la función y llegar a ser muy molestos para los pacientes y sus familias.

Es común la disquinesia de pico de dosis. Se produce 60 a 90 minutos después de una dosis de levodopa. Al comienzo de la enfermedad, esta complicación puede ser manejada mediante la reducción de la dosis de la medicación, el cambio a una preparación de liberación controlada, o la reducción de las drogas adyuvantes como agonistas dopaminérgicos, selegilina, o fármacos anticolinérgicos. Sin embargo, en los pacientes más avanzados, la reducción de la dosis de levodopa puede resultar en un completo fracaso porque la nueva dosis no genera una respuesta clínica adecuada en el paciente. En esta situación, se debe aumentar la dosis de agonistas de la dopamina y reducir la dosis de levodopa, ya que los agonistas dopaminérgicos son mucho menos propensos a inducir disquinesia que la levodopa.

Se debe tener en cuenta en los pacientes con disquinesias graves o complejas, que las formas de levodopa de liberación sostenida tienen patrones de absorción más lentos, y la disquinesia tiende a aumentar progresivamente en la tarde y noche; por ello, deben evitarse estas formas de liberación prolongada en pacientes con formas graves o complejas de disquinesias.

La amantadina puede ser útil para el tratamiento de la disquinesia en la enfermedad avanzada. Varios estudios han demostrado beneficios a corto plazo.

- Acinesia aguda

La acinesia aguda es una exacerbación súbita de la EP que se caracteriza por un estado acinético que dura varios días y no responde al

tratamiento con medicamentos antiparkinsonianos. Este fenómeno es diferente de los efectos de deterioro de fin de dosis y puede ocurrir en pacientes no tratados previamente con levodopa. La acinesia aguda debe advertir sobre la necesidad de búsqueda de una infección sistémica u otros problemas médicos intercurrentes que son capaces de causar un repentino empeoramiento del parkinsonismo. Dado que este fenómeno puede ser grave para los pacientes, en especial si hay alguna intercurrencia, la misma justifica la hospitalización con el fin de identificar y corregir la causa subyacente.

- **Distonía**

La distonía es una postura anormal más sostenida que la disquinesia. Las posturas distónicas por lo general implican las extremidades, pero pueden afectar a la cara, el cuello o el tronco.

La distonía puede ser una manifestación de la enfermedad de Parkinson o puede aparecer como una complicación del tratamiento con levodopa. Es por esto que resulta necesaria una historia clínica cuidadosa debido a que la levodopa puede producir distonía por pico de dosis, o distonías por falta de dosis como parte del fenómeno «off» de fin de dosis. La distonía por fin de dosis ocurre con más frecuencia por la mañana temprano y produce posturas en flexión dolorosa y posturas de inversión de los pies y dedos de los pies. Esta forma de distonía por fin de dosis por la mañana puede manejarse ya sea tomando levodopa de liberación sostenida antes de acostarse o tomando levodopa o un agonista de la dopamina durante la noche o a primera hora de la mañana antes de levantarse.

La distonía por pico de dosis, se maneja de forma similar a la disquinesia de pico de dosis.

Otra forma de distonía por fin de dosis de la levodopa es la acatisia (inquietud motora) o las piernas inquietas, que ocurren generalmente en la noche, varias horas después de la última dosis de levodopa. Esto puede manejarse administrando levodopa o un agonista de la dopamina antes de acostarse.

Existen controversias sobre el momento de inicio de la terapia con levodopa, y sí parece estar bien establecido que las dosis altas acumulativas de levodopa son un factor de riesgo para la aparición de fluctuaciones motoras.

Teniendo en cuenta estos datos, los médicos siempre deben tratar de encontrar la dosis más baja efectiva, tanto en uso como monoterapia o combinándolo con otros agonistas dopaminérgicos.

Los pacientes con fluctuaciones motoras a veces no se activan después de una dosis de levodopa. En algunos casos, esto se debe a la moti-

lidad gástrica retardada, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas inadecuadas en pacientes con enfermedad avanzada que tienen un margen terapéutico estrecho. Este fenómeno podría mejorarse mediante el uso de procinéticos tipo mosapride o domperidona, evitando el uso de metoclopramida por su efecto bloqueante D2. Además, los pacientes deben ser instruidos para tomar la levodopa con el estómago vacío y evitar alimentos proteicos en el momento de la administración del fármaco.

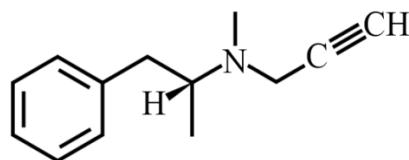
INHIBIDORES DE LA MAO B

Estos compuestos actúan básicamente aumentando la disponibilidad de dopamina, al inhibir su degradación por la enzima MAO de tipo B.

Existen dos inhibidores reversibles de la MAO B, la selegilina y más recientemente la rasagilina.

La selegilina (ver Fig. 2) tiene un beneficio sintomático leve y puede ser utilizada en pacientes con EP en etapa temprana. Su uso debe limitarse a pacientes con enfermedad temprana ya que es improbable que el beneficio sintomático sea importante en los que tienen enfermedad más avanzada. Sin embargo, los pacientes deben comprender que puede no haber una gran mejora sintomática si la selegilina es el tratamiento inicial de la EP temprana y debe tenerse en cuenta un seguimiento temprano y la reconsideración de un tratamiento sintomático adicional si el efecto no es suficiente para el paciente. El valor de la selegilina para la neuroprotección no está claro.

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA SELEGILINA



La rasagilina es un inhibidor de la MAO B más reciente que ha demostrado en los estudios producir un beneficio estadísticamente significativo en monoterapia en la EP.

SELEGILINA

La selegilina, droga utilizada para el tratamiento inicial del Parkinson junto con levodopa o como única droga, produce una mejoría sintomática y de las funciones intelectuales (memoria e inteligencia) en los pacientes tratados. En muchos individuos, sin embargo, la monoterapia

con selegilina no produce un beneficio funcionalmente significativo. No obstante, el uso de la selegilina a principios de la EP es una opción razonable, siempre y cuando el paciente entienda sus limitaciones.

FARMACODINAMIA

Ejerce su acción a través de la inhibición selectiva e irreversible de la enzima MAO B. Además, bloquea la recaptación de dopamina desde la brecha sináptica, aumentando su concentración en el sistema nervioso.

Diversos estudios avalan un efecto de neuroprotección ejercido por la selegilina debido a que la utilización de la misma como droga inicial demora significativamente la necesidad de comenzar el tratamiento con levodopa. Los mecanismos por los cuales ejercería este efecto no son del todo conocidos, pero podrían involucrar una disminución en la producción de neurotoxinas por la oxidación de dopamina; una acción antioxidante directa, etc.

La inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina, dada principalmente por el metabolito metilanfetamina jugaría un rol importante en la protección.

FARMACOCINÉTICA

Luego de su administración oral es absorbida por el tracto gastrointestinal y rápidamente llega al SNC. La droga se une principalmente a regiones de alto contenido de MAO B como el tálamo, el cuerpo estriado y la corteza.

En menos de 1 h alcanza el pico plasmático, siendo su biodisponibilidad absoluta del 10%. La eliminación es principalmente hepática con la producción de metabolitos: desmetilselegilina (que posee efecto inhibidor de la MAO B), levoanfetamina y levometanfetamina. La vida media plasmática de la droga es de 1,5 h.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes de la selegilina son insomnio, disquinesias, náuseas, arritmias cardíacas benignas y cefalea. Puede también causar hipo o hipertensión.

La selegilina frecuentemente causa confusión en los ancianos; limitando su uso en pacientes con enfermedad de inicio tardío. Mejora el efecto de la levodopa retrasando su metabolismo oxidativo, por lo que puede aumentar los efectos secundarios como la disquinesia y los efectos psiquiátricos. Por lo tanto, en el tratamiento combinado hay que reducir la dosis de levodopa. En la EP de larga duración puede tam-

bién potenciar las disquinesias de pico de dosis, así como las alucinaciones y la hipotensión ortostática. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la necesidad del uso de la selegilina es cuestionable una vez que los pacientes han alcanzado el punto de requerir la levodopa.

FORMA DE USO

La dosis de selegilina utilizada en los estudios es de 5 mg dos veces al día, con la segunda dosis al mediodía, para evitar el insomnio. Sin embargo, dosis más bajas son suficientes para inducir la inhibición de la MAO B, y actualmente se recomiendan 5 mg una vez al día por la mañana. Las dosis superiores a 10 mg al día no ofrecen ningún beneficio adicional y pueden resultar en inhibición de la MAO A, lo que coloca al paciente en riesgo de crisis hipertensivas debido a las interacciones con alimentos que contengan tiramina (síndrome tiramínico).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como se mencionó, la selegilina presenta acción inhibitoria irreversible de la MAO de tipo B. No obstante, esta selectividad puede disminuir con dosis altas del fármaco, pudiendo observarse con dosis elevadas inhibición de la MAO A que metaboliza la serotonina, adrenalina y noradrenalina. La inhibición de la MAO disminuye la degradación de estas aminas aumentando su disponibilidad en la brecha sináptica.

Por lo expuesto, cuando se utilizan dosis altas de selegilina en conjunto con otras drogas que aumenten la serotonina o la noradrenalina en la brecha sináptica (Ej: antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina como los ISRS, los tricíclicos o los duales) puede potenciarse este aumento de las aminas mencionadas sobre la neurotransmisión. Este marcado aumento de la serotonina y de noradrenalina puede llevar a un cuadro denominado síndrome serotonérgico (hiperpirexia, espasmo muscular, rigidez, convulsiones, coma) que en algunos casos puede llevar a la muerte o en otros casos a crisis hipertensivas severas. Por lo expuesto, se debe evitar el uso concomitante de selegilina en altas dosis (10 mg o más) con antidepresivos tricíclicos o ISRS.

RASAGILINA

La rasagilina, inhibidor selectivo irreversible de la MAO B, tiene propiedades neuroprotectoras en modelos animales y aparece modestamente eficaz como tratamiento sintomático de la EP en los ensayos

clínicos humanos. La rasagilina está aprobada como monoterapia inicial en pacientes con EP temprana y como tratamiento adyuvante en enfermedad moderada a grave.

FARMACOCINÉTICA

Si bien tiene una vida media corta, de 1 a 3 h, la misma no se correlaciona con su actividad biológica, ya que por su efecto inhibidor irreversible de la enzima, tiene una duración de efecto de aproximadamente 1 semana, pudiendo requerirse entre 14 y 40 días para restaurar en forma completa la actividad de la MAO cerebral. Se metaboliza a través del CYP 1A2 pudiendo producir interacciones farmacológicas a este nivel.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son similares a los de la selegilina.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al igual que con la selegilina, por su efecto inhibidor sobre la MAO B, aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico al utilizarlo con anti-depresivos tricíclicos, ISRS u otras drogas con acción serotoninérgica.

Además, como se ha mencionado, la rasagilina es sustrato del CYP 1A2. Si se utiliza con inhibidores de dicho citocromo, puede aumentar sus concentraciones con mayor riesgo de toxicidad. Se debería evitar el uso de inhibidores fuertes del CYP 1A2 en pacientes tratados con rasagilina. Asimismo, los inductores de este citocromo pueden disminuir la efectividad de la rasagilina (Tabla 1).

TABLA 1. INHIBIDORES E INDUCTORES DEL CYP 1A2

CYP 1A2 Inhibidores fuertes	CYP 1A2 Inhibidores moderados	CYP 1A2 Inductores
Ciprofloxacina Fluvoxamina Ketoconazol Lidocaína Metoxsaleno Mexiletina Norfloxacina Ofloxacina Primaquina Tiabendazol	Amlodipina Cimetidina Diclofenac Fluoxetina Gemfibrozil Nifedipina Propofol Tranilcipromina	Carbamazepina Fenobarbital Primidona Rifampicina

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

El perfil farmacodinámico de los agonistas dopaminérgicos utilizados en la EP es similar al de la dopamina. Se encuentran divididos en dos familias: los derivados del cornezuelo de centeno (ergot-derivados), las ergolinas, y aquellos que no poseen la estructura de derivados del cornezuelo de centeno (no ergot-derivados) (Tabla 2).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Derivados del cornezuelo de centeno (Ergolinas)	No derivados del cornezuelo de centeno
<ul style="list-style-type: none">■ Bromocriptina■ Cabergolina■ Lisuride	<ul style="list-style-type: none">■ Apomorfina■ Pramipexol■ Ropirinol

Están indicados en el tratamiento de la EP junto con la levodopa/ carbidopa o levodopa/benserazida, para evitar las complicaciones motoras que la levodopa provoca a lo largo del tratamiento. Disminuyen las fluctuaciones motoras (producen menos fluctuaciones motoras y menos disquinesias) y permiten reducir la dosis de levodopa.

En la actualidad existen distintas tendencias que proponen comenzar el tratamiento de la EP de comienzo precoz con agonistas dopaminérgicos, para evitar el uso temprano de levodopa y, por lo tanto, retardar la aparición de sus efectos adversos. Con este enfoque, el tratamiento con levodopa se puede posponer y se guarda para un momento posterior en el curso de la enfermedad, cuando se agrava la discapacidad y los agonistas menos efectivos ya no proporcionan beneficios adecuados. Esta estrategia se basa en el concepto probado de que la duración a largo plazo de la capacidad de respuesta de un paciente dado a la levodopa es finita y que la droga, como el dinero en una cuenta de ahorros o de jubilación, debe ser racionado. Sin embargo, es incierto si la reducción con el tiempo de respuesta a la levodopa se debe a una disminución de la respuesta a los fármacos o a la progresión de la EP subyacente.

Dado el hecho que los agonistas dopaminérgicos se asocian con menos fluctuaciones motoras y la evidencia de que hay una mayor incidencia de disquinesia relacionada con levodopa en los pacientes más jóvenes con EP, algunos expertos sugieren usarlos como tratamiento inicial para la enfermedad en pacientes menores de 60 años de edad, y el uso de la levodopa en pacientes mayores de 60 años.

Con la excepción de la cabergolina, los agonistas de dopamina son un grupo de fármacos útiles que pueden ser empleados tanto en monoterapia en la EP temprana o en combinación con otros fármacos antiparkinsonianos para el tratamiento de la enfermedad más avanzada. No son eficaces en pacientes que no muestran respuesta a la levodopa. Pueden, posiblemente, retrasar la necesidad de iniciar la terapia con levodopa y la aparición de disquinesia y las fluctuaciones motoras por levodopa, pero a expensas de una menor eficacia y aumento de efectos adversos.

La cabergolina no debe ser usada para la EP por el riesgo de enfermedad cardíaca valvular.

Una estrategia razonable para el tratamiento de la EP es iniciar el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los pacientes más jóvenes (edad < 65 años), y con levodopa en pacientes ancianos (edad > 65 años). Sin embargo, hay excepciones a estas reglas generales, y todos los tratamientos deben ser individualizados. La levodopa es el fármaco de elección si se presentan síntomas, especialmente los relacionados con la bradicinesia, que amenazan seriamente la calidad de vida del paciente.

En cuanto a la eficacia, los estudios controlados han demostrado que la bromocriptina, pergolida, pramipexol y ropirinol son efectivos en pacientes con EP avanzada complicado por las fluctuaciones motoras y disquinesias.

Otros estudios han encontrado que el pramipexol y el ropirinol son eficaces como monoterapia en pacientes con enfermedad temprana. Sin embargo, no son eficaces en pacientes que no han mostrado respuesta terapéutica a la levodopa.

EFFECTOS ADVERSOS COMUNES

Los agonistas dopaminérgicos poseen efectos adversos similares a los de la levodopa y comunes a ambas familias, tanto los que derivan de las ergolinas como los que no. Entre ellos, encontramos:

- Hipotensión ortostática
- Náuseas y vómitos
- Dolor abdominal
- Sequedad de boca
- Mareos
- Sedación

Estos síntomas usualmente revierten con el uso continuo de la droga.

A altas dosis pueden producir:

- Confusión

- Alucinaciones
- Psicosis

Los compuestos derivados de cornezuelo de centeno han manifestado, además de los mencionados, otras alteraciones tales como:

- Eritromialgia y edema
- Disminución de la circulación en las extremidades (debido a vasoconstricción)
- Fibrosis pleuropulmonar y retroperitoneal (con engrosamiento de la pleura y derrames pleurales).

El pergolide fue discontinuado por producir engrosamiento valvular cardiaco. Además, la cabergolina no debe utilizarse para la EP porque también se ha asociado a enfermedad valvular cardiaca.

Existen dos cuadros adversos característicos que se producen con estos compuestos. Por un lado, el síndrome de disregulación dopamínérgetica (SDD); un uso compulsivo de fármacos dopamínérgicos que se desarrolla en un pequeño número de pacientes con EP. Típicamente involucra a pacientes varones con EP de aparición temprana que toman cantidades crecientes de fármacos dopamínérgicos a pesar que la disquinesia inducida por estas drogas es cada vez más grave. El SDD puede estar asociado con un trastorno del humor cíclico caracterizado por la hipomanía o manía. Se desarrolla tolerancia (o franca disforia) a los efectos para elevar el estado de ánimo de la terapia dopamínérgetica, y se produce un estado de abstinencia con la reducción o la retirada de dosis. Se puede acompañar de hipersexualidad y juego patológico. Una forma de comportamiento complejo, prolongado, sin sentido y estereotipado con actos compulsivos también puede estar asociado con el SDD.

El SDD parece ser poco común pero no raro. En una serie de 202 pacientes con EP, los criterios de SDD se cumplieron en siete (3,4%). Este síndrome puede ocurrir con más frecuencia con los agonistas dopamínérgicos que con levodopa, pero los datos son escasos. Un pequeño estudio encontró que los factores de riesgo para la aparición del SDD fueron la menor edad en el inicio de la enfermedad, alteraciones en los rasgos de la personalidad, presencia de síntomas depresivos y el consumo de alcohol.

El manejo del SDD no está bien estudiado. Se debe limitar el aumento de las dosis dopamínérgicas cuando sea posible, sobre todo en pacientes que pueden tener mayor susceptibilidad por la presencia de factores de riesgo. Infusiones continuas de apomorfina subcutánea pueden ser útiles para suprimir el periodo de disforia, y dosis bajas de clozapina o quetiapina pueden ser útiles para algunos pacientes.

Por otro lado, y como ya hemos mencionado, estos compuestos pueden generar trastornos del control de impulsos, es decir, un mayor riesgo de juego patológico, conducta sexual compulsiva, o compra compulsiva.

Los agonistas dopaminérgicos derivados del cornezuelo no deberían ser prescriptos a aquellos pacientes con sensibilidad a sus componentes. De todas formas, estos efectos ocurren muy rara vez y revierten al suspender el agonista que se esté utilizando.

AGONISTAS DERIVADOS DEL CORNEZUELO DE CENTENO

BROMOCRIPTINA

Pertenece a la familia de las ergolinas; deriva del ácido lisérgico al que se le agrega un átomo de bromo. Es un potente agonista de los receptores D₂ a nivel central y antagonista de los sitios D₁ y con escasa acción sobre D₃, por lo tanto todas las acciones farmacológicas se deben a la estimulación de dichos receptores a nivel del SNC, del aparato cardiovascular, del eje hipofisario-hipotalámico y tracto gastrointestinal.

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral, siendo una base débil e insoluble en agua que se absorbe a nivel gastrointestinal en un 28%; posee un importante efecto de primer paso hepático, por lo que solo el 6% de la droga alcanza la circulación. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen 1,5 a 3 h después de la administración. Tiene una vida media de eliminación de 4 a 6 h y una unión a proteínas plasmáticas del 85 al 95%. Sufre biotransformación hepática utilizando principalmente el CYP 3A4. Sus metabolitos son inactivos y excretados en la bilis.

La bromocriptina está indicada juntamente con levodopa para evitar las complicaciones que derivan del uso prolongado de la misma sobre todo en aquellos pacientes cuyo principal problema ha consistido en las fluctuaciones motoras, como deterioro de «fin de dosis», periodos «off», fenómenos de «pico de dosis», y principalmente permite disminuir la dosis de levodopa en un 25 a 50%. Al disminuirse la dosis de levodopa se ve una gran mejoría en aquellos pacientes que presentan «congelamiento», disquinesias, distonía o alucinaciones.

Dentro de las principales indicaciones de la bromocriptina se encuentran la distonía matinal temprana, especialmente cuando es inge-

rida la noche anterior; las reacciones distónicas de fin de dosis; y también se la utiliza para aliviar las características distónicas que pueden haber precedido el inicio del parkinsonismo o el tratamiento antiparkinsoniano.

Se observó que presenta una mayor eficacia para el control parkinsoniano, en comparación con la amantadina y el trihexifenidilo, pero al igual que la levodopa, no es muy eficaz contra la inestabilidad postural y no mejora los déficits cognitivos del parkinsonismo.

EFFECTOS ADVERSOS

Presenta todos aquellos indicados para los agonistas dopaminérgicos, y por ser un derivado del cornezuelo de centeno, produce, además, vasoconstricción y fibrosis.

Puede presentarse un «fenómeno de primera dosis» que se manifiesta por un colapso cardiovascular brusco (hipotensión). Debe administrarse con precaución en los pacientes que toman medicación antihipertensiva por lo cual se recomienda comenzar su administración en dosis pequeñas y aumentar las mismas de acuerdo a la tolerancia del paciente hasta alcanzar las dosis necesarias.

También se describen alucinaciones, sueños vívidos y otros problemas psíquicos (especialmente confusión y pensamiento paranoide), que pueden ser limitantes en el tratamiento instaurado.

Menos frecuentemente han sido descriptos: visión borrosa, disnea, arritmias, convulsiones y pericarditis constrictiva.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como otros sustratos del CYP 3A4, al utilizar la bromocriptina con inhibidores de este citocromo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas con mayor riesgo de efectos adversos del antiparkinsoniano. Especial precaución debe tenerse con el uso conjunto con antirretrovirales inhibidores de proteasa (indinavir, ritonavir, etc.), ya que por su fuerte efecto inhibidor del CYP 3A4, puede aumentar el riesgo de ergotismo (vasoespasmo con riesgo de isquemia de miembros inferiores); recomendándose evitar el uso conjunto. Asimismo, con los inducidores puede aumentar el metabolismo de la bromocriptina con riesgo de falla terapéutica (Tabla 3).

Otra interacción a tener en cuenta es con el uso simultáneo de fármacos con efecto agonista serotonérgico del receptor 5HT_{1D} utilizados para el tratamiento de la migraña (triptanes) ya que el uso conjunto puede aumentar en forma marcada el riesgo de vasoconstricción con ergotismo.

TABLA 3. INHIBIDORES E INDUCTORES DEL CYP 3A4

CYP3A4 Inhibidores fuertes	CYP3A4 Inhibidores moderados	CYP3A4 Inductores
Clarithromicina	Amiodarona	Carbamazepina
Delavirdine	Aprepitant	Efavirenz
Imatinib	Cafeína	Fenitoína
Inhibidores de proteasa	Ciclosporina	Fenobarbital
Itraconazol	Cimetidina	Fosfenitoína
Ketoconazol	Desipramina	Nevirapina
Nefazodona	Diltiazem	Oxcarbazepina
Nicardipina	Doxiciclina	Primidona
Propofol	Efavirenz	Rifampicina
Quinidina	Eritromicina	
Telitromicina	Fluconazol	
	Jugo de pomelo	
	Haloperidol	
	Lidocaína	
	Sertralina	
	Tetraciclina	
	Verapamilo	
	Voriconazol	

AGONISTAS NO DERIVADOS DEL CORNEZUELO DE CENTENO

PRAMIPEXOL

Es un agonista no ergolínico, que tiene acción sobre los receptores D₂, D₃ y D₄. Sus indicaciones son similares a las de los otros agonistas; se puede utilizar junto con levodopa para disminuir las fluctuaciones motoras, los fenómenos de fin de dosis y los períodos *off*. Permite disminuir la dosis de levodopa en un 27 a 30%. Como con todos los agonistas dopaminérgicos está la tentativa de utilizarlo desde el comienzo de la terapia de la EP, porque por un lado retardaría el inicio de las fluctuaciones motoras provocadas por la levodopa y por otro lado su eficacia es comparable con la de los antiguos agonistas dopaminérgicos, pero sin los efectos adversos que provocan por ser derivados ergolínicos. Sus principales indicaciones son la monoterapia en la EP de aparición temprana, postergando de este modo, el uso de levodopa y sus consecuentes efectos adversos.

FARMACOCINÉTICA

Presenta una buena absorción por vía oral, con escasa unión a proteínas. Sus efectos se observan a las 2 h. Se elimina en un 90% aproximadamente sin metabolizar por orina, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular, a través del sistema de secreción de ácidos orgánicos y una pequeña fracción (1 a 2%) por las heces. La vida media de eliminación varía entre 8 a 14 h. Sólo un 9% se elimina por hemodiálisis, por lo que no es recomendable administrarlo en pacientes hemodializados.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más comunes que presentan los pacientes parkinsonianos tratados con pramipexol corresponden a aquellos comunes a los demás agonistas (náuseas, constipación, sequedad de boca, hipotensión ortostática, síncope, astenia, vértigo, somnolencia, insomnio, alucinaciones y pueden empeorar las disquinesias). La frecuencia de alguno de estos efectos es diferente según sean pacientes tratados por EP temprana o tardía.

También se pueden presentar alteraciones metabólicas como edemas periféricos y pérdidas de peso. Se han reportado casos aislados de elevación de las transaminasas hepáticas, pero no se ha determinado una relación directa con el uso continuo de pramipexol.

ROPIRINOL

Pertenece a la familia de los agonistas no ergolínicos con acción principalmente sobre los receptores D_2 y D_3 careciendo de actividad sobre D_1 . Se puede utilizar en combinaciones con levodopa disminuyendo las fluctuaciones motoras, los fenómenos de fin de dosis y los períodos off. Al igual que el pramipexol puede ser utilizado como monoterapia desde el comienzo de la enfermedad porque retardaría el inicio de las fluctuaciones motoras provocadas por la levodopa y su eficacia sería comparable a la de los antiguos agonistas dopamínergicos pero sin los efectos adversos indeseables que aquellos provocan por ser derivados ergolínicos.

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral con una biodisponibilidad del 55% alcanzando su pico plasmático a las 2 h. Su vida media plasmática varía de 3 a 6 h y es metabolizado en el hígado por el CYP 1A2, formando metabolitos inactivos unidos al ácido glucurónico.

EFECTOS ADVERSOS

Se han observado varios efectos adversos similares a los descriptos para el resto de los agonistas dopaminérgicos aunque es menos propenso a inducir alteraciones psiquiátricas. No se han reportado alteraciones observadas con los derivados del cornezuelo de centeno como ser fibrosis pleural o peritoneal o eritromialgia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al igual que la rasagilina es sustrato del CYP 1A2, siendo plausible de las mismas interacciones descriptas al utilizarse con inhibidores e inductores de dicho citocromo (Tabla 1).

APOMORFINA

La apomorfina, primer agonista dopaminérgico sintetizado, fue descripta como una droga capaz de revertir los signos cardinales de la EP en la década del 50. Es un potente agonista de los receptores D₁ y D₂, con un poderoso efecto antiparkinsoniano.

La falta de conocimiento sobre los mecanismos farmacológicos de acción de la apomorfina y la necesidad de aplicarla parenteralmente, postergó estudios clínicos con la misma. Lees y Stern en Londres, demostraron que inyecciones en bolo o infusiones continuas de apomorfina eran muy efectivas y confiables en la reversión de los períodos *off* en los pacientes que presentaban fluctuaciones motoras.

Actualmente, se sabe que las inyecciones intermitentes subcutáneas de apomorfina son capaces de revertir períodos *off* luego de 10 ó 15 minutos en la mayoría de los pacientes, con dosis que varían entre 2 y 5 mg, requiriéndose en algunos casos 7 mg. Hoy en día se dispone de dispositivos especiales de tipo *penject* (tipo lapicera) que les permiten a los pacientes inyectarse por sí mismos. Por otra parte, la aplicación terapéutica más reciente de la apomorfina se basa en los parches transdérmicos, que proveen una entrega sostenida de droga mediante la piel por iontoporesis. Los resultados preliminares han demostrado un buen cumplimiento y han documentado que la mayoría de los pacientes tienen niveles terapéuticos efectivos de la droga en plasma.

FARMACOCINÉTICA

Presenta muy escasa biodisponibilidad por vía oral debido a un importante efecto de primer paso hepático. Luego de la administración por vía subcutánea o intravenosa se observa una vida media de 30 minutos, que se corresponde con una duración del efecto clínico de 45 a 60

minutos. Debido a su alta solubilidad en lípidos, la droga se equilibra rápidamente entre los compartimientos, incluyendo el cerebro, y la sangre. Como consecuencia, las concentraciones en cerebro son hasta ocho veces más altas que las que ocurren en el plasma. La vida media de eliminación, calculada para una administración subcutánea, es similar a la de la vía intravenosa. Esto sugiere que la apomorfina se absorbe completamente de los tejidos subcutáneos (más rápido después de una inyección en la pared abdominal anterior); es por eso que en la práctica clínica, las infusiones subcutáneas son tan eficaces como las intravenosas. También se utilizan las vías sublingual, intranasal y rectal.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son náuseas, vómitos e hipotensión ortostática, todos los cuales pueden ser controlados con la coadministración de domperidona. También pueden aparecer: irritación mucosa (con el uso de las vías sublingual, intranasal o rectal) y nódulos fibróticos pruriginosos en el sitio de inyección que es posible minimizarlos con el agregado de solución fisiológica a la infusión. No deben utilizarse antagonistas 5-HT₃ como antieméticos.

Entre las complicaciones más raras se han descripto casos de anemia hemolítica autoinmune, por lo que se recomienda un control mensual de los valores de glóbulos rojos, principalmente en aquellos pacientes que reciben infusiones subcutáneas continuas.

Hay reportes de casos de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma con el uso de apomorfina, con riesgo de arritmias severas (torsión de punta).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso concomitante con antieméticos antagonistas 5-HT₃ puede potenciar el efecto hipotensor de la apomorfina, no debiendo coadministrarse. Además, no debería utilizarse en forma conjunta con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT del electrocardiograma (antiarrítmicos clase I y III, antipsicóticos fenotiazínicos, antidepresivos tricíclicos, azitromicina, nilotinib, pazopanib).

INHIBIDORES DE LA COMT

Como se citara con anterioridad, cuando la levodopa se administra en ausencia de los inhibidores de la descarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida), un 70% de la droga se metaboliza periféricamen-

te para formar dopamina. La otra vía involucrada en el metabolismo de la levodopa es llevada a cabo por la enzima COMT. La misma se halla presente en la mayoría de los tejidos aunque sus mayores concentraciones se encuentran a nivel del hígado, riñón, mucosa intestinal, neuronas y glía del SNC con una distribución exclusivamente celular. El catabolismo ejercido por dicha enzima produce el metabolito 3-O-metildopa (3-OMD) por medio de un proceso de metilación. Esto representa el 10% de la levodopa administrada y el resto probablemente sea utilizado para la síntesis de melanina.

Cuando la descarboxilación se bloquea mediante el uso de los inhibidores periféricos, la O-metilación se convierte en la vía metabólica preponderante, y el 3-OMD pasa a ser el mayor metabolito plasmático de la levodopa.

Esta inversión del metabolismo hacia la producción de 3-OMD no presenta beneficio terapéutico alguno. Además, disminuye la eficacia de la terapia con levodopa en los pacientes con EP debido a su mayor vida media (15 h) y a la competencia con la levodopa por el transportador de aminoácidos neutros para ingresar al SNC. Por lo tanto, una reducción teórica del 3-OMD circulante podría aumentar la concentración de levodopa que alcanza el cerebro. Dicha reducción puede obtenerse mediante el uso de los inhibidores de la COMT: tolcapone y entacapone.

Se ha comprobado que la administración de estos inhibidores reduce la aparición de efectos adversos motores inducidos por la levodopa, disminuye los períodos *off*, aminora los deterioros de fin de dosis (*wearing-off*), prolonga los períodos *on* y aumenta el área bajo la curva de levodopa, retardando la eliminación de la misma; por lo tanto disminuye el *clearance* de levodopa y prolonga la respuesta motora en pacientes con fluctuaciones motoras.

Los inhibidores de la COMT están indicados en aquellos pacientes que luego de una terapia prolongada con levodopa/carbidopa (se estima entre 5 y 7 años de tratamiento), comienzan con deterioros motores, como períodos *on-off*, deterioro de fin de dosis y diversas fluctuaciones motoras.

De esta manera, pasan a incluirse junto con levodopa/carbidopa en el plan terapéutico de la EP.

EFFECTOS ADVERSOS COMUNES

EFFECTOS ADVERSOS DOPAMINÉRGICOS

Constituyen la mayoría de los efectos adversos y se deben a la mayor biodisponibilidad en el SNC de la levodopa por reducción de

su catabolismo al inhibir la COMT. Se pueden minimizar reduciendo las dosis de levodopa. Estos son, en orden de frecuencia: disquinesias, náuseas y vómitos, anorexia, insomnio, hipotensión ortostática y alucinaciones.

EFFECTOS ADVERSOS NO DOPAMINÉRGICOS

Consisten, en orden de frecuencia, en: diarrea, cefalea, incremento de la sudoración y xerostomía, cambio de color de la orina y elevación de las transaminasas hepáticas.

El efecto adverso muy importante del tolcapone como se mencionó es el daño que produce a nivel hepático, diferencia que tiene con el entacapone que no lo produce; esto se debería a que, a pesar de tener estructuras similares, el tolcapone es más liposoluble y nucleofílico, por lo tanto penetraría en las mitocondrias de los hepatocitos produciendo daño celular.

TOLCAPONE

El tolcapone es un inhibidor selectivo y reversible que actúa a nivel central y periférico. Se administra junto con levodopa y algún inhibidor de la descarboxilasa periférica prolongando los efectos de la levodopa a nivel central. Dado que como efecto adverso característico produce daño hepático, ha sido discontinuado en Europa y en Canadá, y no se encuentra disponible en nuestro país.

ENTACAPONE

Es un potente inhibidor selectivo, reversible de la catecol-o-metil transferasa (COMT) y, a diferencia del tolcapone, actúa sólo a nivel periférico. Enlentece la eliminación de levodopa, disminuyendo la conversión periférica a 3-o-metildopa y aumenta de ese modo la concentración de levodopa a nivel central y las concentraciones de dopamina a nivel estriatal. Se administra junto con levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida.

FARMACOCINÉTICA

Presenta una rápida absorción con una biodisponibilidad del 35%. El pico de efecto se produce a la hora de administrado. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza mediante isomerización al isómero CIS para luego conjugarse con ácido glucurónico que es eliminado por las heces en un 90%. La vida media es de 2,4 h.

EFFECTOS ADVERSOS

En general es muy bien tolerada. Sus efectos adversos más frecuentes consisten en alteraciones dopaminérgicas como disquinesias, alteraciones gastrointestinales (náuseas diarrea, dolor abdominal); y decoloración de la orina, como efectos no dopaminérgicos.

ANTICOLINÉRGICOS

Los anticolinérgicos fueron tiempo atrás drogas valiosas en el tratamiento de la EP, basándose en la hipótesis fisiopatogénica de la existencia de un desbalance entre la dopamina y acetilcolina y en los efectos terapéuticos efectivos. Actualmente, con la llegada de novedosas investigaciones en el campo de la neuroquímica cerebral, esa teoría ha sido dejada de lado, otorgándole a la acetilcolina un rol de menor importancia en comparación con otros neurotransmisores. Por otro lado, otras drogas demostraron una efectividad terapéutica significativamente mayor. Por estas razones, hoy en día el uso de este grupo de drogas prácticamente está limitado al tratamiento del temblor o como monoterapia en pacientes jóvenes. Se debe recordar, además, que en pacientes gerontes deben evitarse, pues por su capacidad de ingreso al SNC, pueden generar cuadros confusionales y de deterioro cognitivo.

Los fármacos anticolinérgicos deben ser reservados para pacientes jóvenes en los cuales los temblores son el problema predominante. Su uso no se recomienda en las personas ancianas o dementes y los que no tienen temblor.

FARMACODINAMIA

Las drogas de este grupo más utilizadas son el trihexifenidilo y el biperideno. La primera es prototipo del grupo y su mecanismo de acción es el antagonismo selectivo M_1 . Estos receptores colinérgicos estimulan la corriente de calcio y sodio a través de receptores NMDA, favoreciendo de esta forma la despolarización de las neuronas de proyección del estriado. Dado que el aumento del tono glutamatérgico con aumento de la actividad de receptores NMDA es considerado uno de los mecanismos patogénicos tanto de la rigidez y el temblor como de las disquinesias tardías, el antagonismo de los receptores M_1 modularía esta alteración.

Su utilización reduce la aparición de temblor de un 35 a 50% aproximadamente y también disminuye su intensidad. Sin embargo, al comparar el efecto de los anticolinérgicos (biperideno) con el de los ago-

nistas dopaminérgicos (apomorfina), se observó que estos últimos también alivian el temblor y que, además, poseen efectos terapéuticos significativos sobre la bradicinesia y la rigidez, que no se observan con el tratamiento con biperideno.

FARMACOCINÉTICA

El trihexifenidilo y el biperideno alcanzan concentraciones plasmáticas máximas luego de 1 a 2 h de la administración oral. Su vida media plasmática es de 10 a 12 h. La dosis de trihexifenidilo varía entre 1 y 15 mg/día mientras que la de biperideno entre 2 y 8 mg/día. La dosis diaria debe dividirse en 2 a 4 fracciones iguales y el tratamiento se comienza con las dosis mínimas, ajustándolas luego según el efecto terapéutico que se observe y los efectos adversos que se presenten.

EFFECTOS ADVERSOS

Son similares a los efectos adversos de los alcaloides de la belladonna aunque menos importantes. Pueden producir cicloplejía, constipación y retención urinaria, especialmente en ancianos. Otros efectos son: confusión, delirio, somnolencia y alucinaciones. Estos últimos efectos adversos se producen muy frecuentemente en personas ancianas y, sumados al hecho de que la misma enfermedad altera la neurotransmisión colinérgica predisponiendo a estos efectos anticolinérgicos neurológicos, su utilización en este grupo etario se encuentra limitada.

Tanto el trihexifenidilo como el biperideno muestran efectos amnésicos dosis dependiente en las fases de adquisición y evocación de la memoria. Sin embargo, el efecto del trihexifenidilo es transitorio mientras que el del biperideno es de larga duración. Se comprobó mediante estudios de *binding* que esto se debe a que el trihexifenidilo se une reversiblemente a los receptores muscarínicos mientras que el biperideno lo hace de forma parcialmente irreversible. El tratamiento prolongado con anticolinérgicos se relaciona con déficit de memoria e inteligencia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los pacientes con demencia que utilizan inhibidores de la acetilcolinesterasa de acción central, al aumentar los niveles de acetilcolina pueden disminuir el efecto terapéutico de los anticolinérgicos.

Se debe tener precaución al asociar trihexifenidilo o biperideno con fármacos que poseen efecto anticolinérgico por el riesgo de potenciación del efecto bloqueante muscarínico (ej. antihistamínicos H₁ de pri-

mera generación, antidepresivos tricíclicos, antiespasmódicos, broncodilatadores con acción antimuscarínica).

AMANTADINA

La amantadina es un agente antiviral que ha demostrado mejorar los síntomas de la EP desde el año 1969. Actualmente esta droga, que había sido relativamente dejada de lado, por poseer menor efecto terapéutico que otras drogas antiparkinsonianas y por considerarse su efecto transitorio, ha resurgido. Esto se debe a su reconocida eficacia en el tratamiento de disquinesias y fluctuaciones motoras, al aparente aumento de supervivencia en pacientes tratados con la misma, y al reciente descubrimiento de que bloquea receptores NMDA para glutamato. Además, se cree que su efecto no es transitorio como se pensaba y se ha demostrado que una cantidad importante de pacientes pueden ser tratados por años con esta droga satisfactoriamente.

El mecanismo de acción de la amantadina no es del todo conocido pero se considera que facilita la liberación de dopamina ante estímulos nerviosos, inhibe la recaptación de dopamina por células nerviosas y ejerce un leve efecto anticolinérgico. Es también un bloqueante del canal iónico asociado con el receptor de NMDA.

El efecto antagonista frente a receptores NMDA es el que está siendo más estudiado, ya que se ha demostrado que las dosis efectivas y los niveles séricos y cerebrales de la droga guardan relación con la potencia de la droga frente a receptores NMDA. Además, dado que la excitotoxicidad ha sido propuesta como mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, el bloqueo de estos receptores podría ejercer una actividad neuroprotectora que ha sido demostrada en animales. De la misma forma, el hecho de que el tratamiento adyuvante con amantadina mejora las complicaciones motoras del tratamiento con levodopa, sugiere que la actividad de los receptores NMDA contribuye a la génesis de estos efectos adversos.

Sus efectos terapéuticos son mayores sobre la bradicinesia y la rigidez, siendo el temblor menos sensible a esta droga. No es una droga de primera línea en el tratamiento de la EP. Está indicado en pacientes jóvenes al inicio de la enfermedad y sobre todo en aquellos en los que la bradicinesia es el signo más importante.

La amantadina es un fármaco antiparkinsoniano relativamente débil y de baja toxicidad que es más útil en el tratamiento de pacientes con EP temprana o leve y tal vez más tarde, cuando la disquinesia se vuelve problemática.

FARMACOCINÉTICA

Se administra oralmente ya que es bien absorbida y se distribuye ampliamente. La vida media de la droga es de 9 a 13 h. La eliminación es principalmente renal, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Por tal motivo, se acumula en pacientes con disfunción renal.

EFEKTOS ADVERSOS

En general es bien tolerada. Se pueden observar alucinaciones, confusión y pesadillas, todos ellos más frecuentes si la droga se administra junto con anticolinérgicos o si el paciente ya posee un deterioro cognitivo previo. Otros efectos pueden ser insomnio, mareo, letargia y somnolencia. También se observan edema de miembros inferiores, sequedad de boca y movimientos anormales. Poco frecuentemente se ven náuseas, vómitos y constipación como consecuencia del tratamiento.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La amantadina podría incrementar los efectos adversos de los anticolinérgicos y de la levodopa. Los antihistamínicos incrementan los efectos de la amantadina sobre el SNC. Los diuréticos (amiloride, bumetanida, clortalidona, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, torsemida) disminuyen la excreción de amantadina por competencia a nivel de la secreción tubular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton LL, Gilman A, et al. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2011.
2. Caslake R, Macleod A, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006661.
3. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003467.
4. Flórez J, Mediavilla A, et al. Farmacología humana. Barcelona, Elsevier-Masson, 2008.
5. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006; 67: 853.
6. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 1756.

7. Horn S, Stern MB. The comparative effects of medical therapies for Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63:S7.
8. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004; 329: 593.
9. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2012; 25 (4): 433-447.
10. Karstaedt PJ, Pincus JH. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. *Arch Neurol* 1992; 49: 149.
11. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003735.
12. Merims D, Djaldetti R, Melamed E. Waiting for ON: a major problem in patients with Parkinson disease and ON/OFF motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 196.
13. Micheli F. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 2^a ed. Buenos Aires, Panamericana, 2006.
14. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56: S1.
15. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1162.
16. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
17. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006564.
18. Worth PF. How to treat Parkinson's disease in 2013. *Clin Med* 2013; 13 (1): 93-96.

NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA

NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA

Federico Rebok

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC). El GABA es sintetizado a partir del ácido L-glutámico, el cual es α -decarboxilado por la *glutamato decarboxilasa* (GAD) para formar GABA. La liberación de GABA es dependiente del Ca^{+2} y es bloqueada por la toxina tetánica. El principal mecanismo de terminación del efecto es la captación neuronal y extraneuronal. La captación neuronal es realizada por un transportador del GABA, Na^+ dependiente. La presencia de *GABA transaminasa* (enzima que interviene en la metabolización del GABA) en sitios extraneuronales hace suponer que existe una captación extraneuronal de GABA.

El GABA actúa sobre receptores específicos denominados GABA_A , GABA_B , y GABA_C .

El receptor GABA_A , situado a nivel postsináptico (a nivel de las dendritas o segmento inicial del axón), es un receptor ionotrópico dado que contiene un canal de cloro conformado por 5 subunidades (ver Figura 1). Si bien existen múltiples combinaciones posibles de estas subunidades, la más frecuente es $2\alpha - 2\beta - 1\gamma$. Al unirse el GABA a su sitio de acción específico se produce la apertura de dicho canal, con la siguiente entrada de cloro a la célula e hiperpolarización de la misma, dando como resultado un efecto inhibitorio sobre la neurona con una disminución de la excitabilidad neuronal.

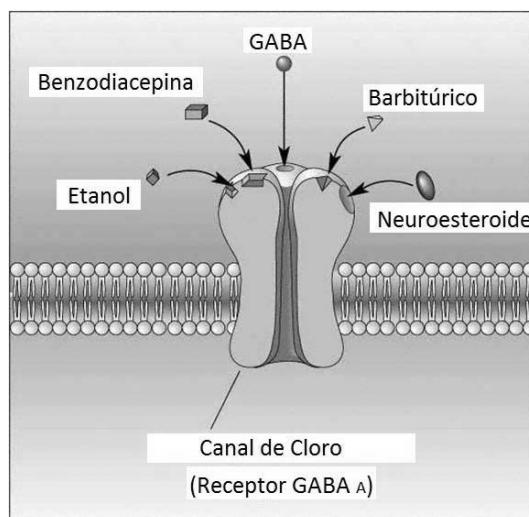
El receptor GABA_A es un complejo macromolecular conformado por sitios de unión específicos para varios ligandos: su agonista GABA, y moduladores alostéricos tales como las benzodiazepinas, los barbitúricos y los neuroesteroideos.

Se han reconocido 3 subtipos de receptores para benzodiazepinas que se diferencian en su estructura, ubicación y afinidad de ligandos:

- **BZ₁:** tiene alta afinidad por el zolpidem y se encuentra con mayor densidad en cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.

- **BZ₂:** tiene alta afinidad por las benzodiazepinas y se localiza principalmente en médula espinal, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- **BZ₃:** tiene alta afinidad por las benzodiazepinas y no se encuentra asociado al receptor GABA_A. Se localiza en hígado, riñón, testículo y suprarrenal. A nivel del SNC se encuentra en las membranas mitocondriales y se cree que estaría involucrado en el efecto hipnótico y sedante de esteroides neuroactivos.

FIGURA 1. ESTRUCTURA DEL RECEPTOR GABA_A ASOCIADO AL CANAL DE CLORO



BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez J, Mediavilla A, et al. *Farmacología humana*. Barcelona, Elsevier Masson, 2008.
2. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
3. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
4. Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
5. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. 2^a ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.

6. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
7. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 3^a ed. Aula Médica, 2008.
8. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.

FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y ANSIOLÍTICOS

FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y ANSOLÍTICOS

Federico Rebok y María Laura Pérez Roldán

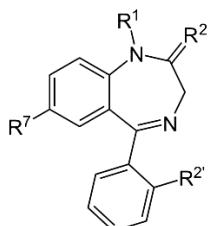
INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una emoción normal que puede tornarse patológica si se vuelve intensa o perdurable en el tiempo. Representa el síntoma cardinal de una serie de cuadros psiquiátricos agrupados genéricamente bajo el nombre de «trastornos de ansiedad». Los trastornos de ansiedad son seis: (1) trastorno de pánico: caracterizados por las crisis de angustia o *panick attacks*; (2) fobia específica: caracterizada por el intenso temor a un objeto, ej. fobia a las serpientes; (3) fobia social: intenso temor a las situaciones de exposición en público; (4) trastorno de ansiedad generalizada: intensas preocupaciones a las que se le suma el pensamiento catastrófico (que lo peor siempre va a ocurrir); (5) trastorno obsesivo compulsivo: más conocido como «TOC», en el que una obsesión (ej. de contaminación) genera gran ansiedad y una necesidad de realizar una compulsión o ritual (ej. de lavado) para disminuir la ansiedad; (6) trastorno por estrés pos-traumático: en el que un trauma (ej. violación) es reexperimentado a través de pesadillas y *flashbacks*, generando gran ansiedad.

Pero además, la ansiedad puede formar parte -sin ser su síntoma principal- de otros cuadros psiquiátricos, como la depresión, la esquizofrenia, etc.

Desde su aparición y hasta la actualidad, las **benzodiacepinas** (ver Fig. 1) se han convertido en los fármacos de mayor prescripción en el tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad. Pero además de su efecto ansiolítico, las benzodiazepinas son fármacos que presentan propiedades sedantes, hipnóticas, anticonvulsivantes y relajantes musculares.

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA GENERAL DE LAS BENZODIACEPINAS



Existen también fármacos no benzodiazepínicos con perfil ansiolítico y/o sedativo, entre los que destacan los antihistamínicos (ej. difenhidramina), la buspirona y los barbitúricos. Estos últimos han dejado de utilizarse para el manejo de la ansiedad desde que se dispone de las benzodiazepinas, dado que presentan un índice terapéutico bajo. Es por ello que hoy su uso ha quedado limitado para la anestesia intravenosa y como anticonvulsivantes. Los barbitúricos fueron las drogas de mayor prescripción como ansiolíticos y sedativos durante la primera mitad del siglo XX, sumándose hacia el año 1950 el meprobamato (no disponible en nuestro país) de estructura similar al carisoprodol (relajante muscular con efecto sedativo).

El desarrollo de las benzodiazepinas se produjo durante la década del 50. En 1960 se patentó la primera de ellas, el metaminodiazepóxido, nombre genérico que luego se modificó a clordiazepóxido. En 1963 se patentó el diazepam, fármaco de mayor potencia ansiolítica y mayor efecto relajante muscular que el clordiazepóxido. Actualmente, se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico varios derivados benzodiazepínicos además del clordiazepóxido y el diazepam, como el alprazolam, el clonazepam, el bromazepam y el lorazepam, entre otros.

BENZODIAZEPINAS

FARMACODINAMIA

Las benzodiazepinas actúan solamente sobre los receptores GABA_A que tienen presente la subunidad γ . Ejercen su acción **aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro**, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal¹.

FARMACOCINÉTICA

Todas las benzodiazepinas tienen el mismo mecanismo de acción y efectos adversos similares; sin embargo, difieren marcadamente en sus características farmacocinéticas. Son justamente estas diferencias las que les otorgan características particulares que definirán la elección de un fármaco sobre otro. Conocer, pues, la farmacocinética de las benzodiazepinas, tiene una indiscutible importancia clínica.

¹ Los barbitúricos, en cambio, prolongan el tiempo de apertura del canal de cloro, a la vez que son capaces de aumentar la conductancia al cloro en ausencia del GABA.

ABSORCIÓN

La mayoría de las benzodiacepinas (excepto el clorazepato) se absorben adecuadamente luego de su administración oral, especialmente cuando el estómago se encuentra vacío. Con el estómago lleno la absorción oral se retrasa, aunque la tasa de absorción total no disminuye. Los antiácidos pueden alterar la absorción de las benzodiacepinas por lo que se recomienda que sean ingeridas lejos de la administración de los mismos.

El pico plasmático luego de la administración oral se logra entre la media y la sexta hora post-ingesta, existiendo diferencias entre las drogas del grupo dependiendo de su liposolubilidad. Si bien son todas liposolubles, las que presentan mayor liposolubilidad tendrán mayor velocidad de absorción y, por ende, mayor pico plasmático. Este hecho tiene importancia clínica. Por ejemplo, en un paciente que presenta dificultad para dormirse (insomnio de conciliación) se requerirá de una droga de comienzo de acción temprano, mientras que si buscamos una droga para un paciente que se despierta una vez alcanzado el sueño, preferiremos una benzodiacepina cuyo pico plasmático esté más alejado en el tiempo.

Existen presentaciones de benzodiacepinas para administración sublingual (clonazepam, alprazolam, lorazepam). Su velocidad de absorción es apenas ligeramente superior a la oral, por lo que su utilidad queda reducida a aquellos pacientes que tienen dificultad para tragar (ej. post-quirúrgicos).

Las benzodiazepinas también pueden administrarse por vía parenteral (diazepam, lorazepam y midazolam); esta vía de administración se reserva para la urgencia. La absorción por vía intramuscular es dispar respecto de cada droga y del sitio de aplicación. En general, se acepta que deben administrarse en músculos con buena irrigación, como el deltoides. Sólo el lorazepam y el midazolam se absorben bien por esta vía. El diazepam tiene una absorción intramuscular errática e impredecible.

Por vía intravenosa, las benzodiacepinas son administradas con frecuencia para la sedación pre-anestésica (midazolam) y para el tratamiento de las convulsiones (lorazepam, diazepam). En psiquiatría, esta vía queda reducida para casos de emergencia; por ejemplo, en el tratamiento de la distonía laríngea por antipsicóticos que no respondió al tratamiento con anticolinérgicos. Durante la administración intravenosa de benzodiazepinas la infusión debe ser lenta (1 a 2 minutos) para prevenir el riesgo de depresión respiratoria que existe con la infusión en bolo. Además, el diazepam debe administrarse sin diluir porque en solución la droga precipita.

Las características farmacocinéticas de las benzodiacepinas se resumen en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1. FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS (I)

Droga	Dosis oral equivalente (mg)	Comienzo de acción luego de una dosis oral	Vida media de distribución (vida media alfa)
Clonazepam	0,25	Intermedio	Intermedia
Alprazolam	0,5	Intermedio	Intermedia
Lorazepam	1	Intermedio	Intermedia
Bromazepam	3	Intermedio	Intermedia
Diazepam	5	Rápido	Intermedia
Midazolam	7,5	Intermedio	Corta
Oxazepam	15	Intermedio-lento	Intermedia
Triazolam	0,25	Intermedio	Corta

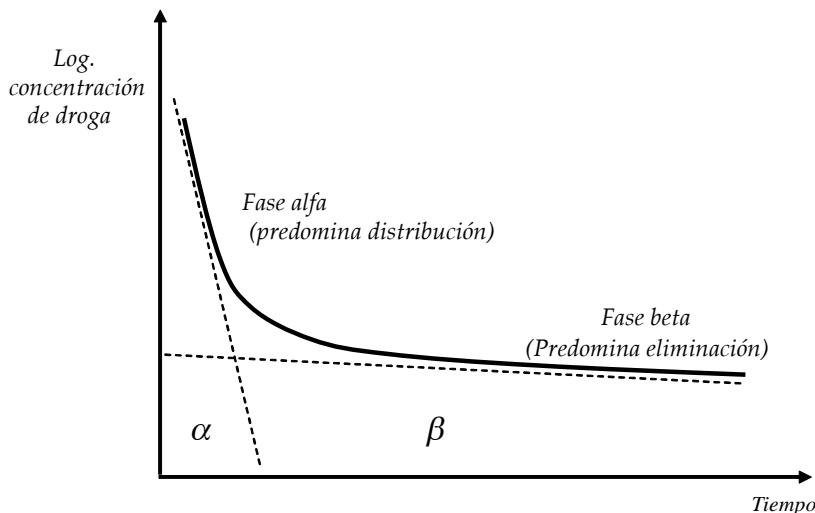
TABLA 2. FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS (II)

Fármaco	Vida media de eliminación (Beta)	Metabolito activo	Vida media del metabolito
Triazolam	Ultracorta (< 6 h)	No	> 20 h
Midazolam		No	
Clorazepato		Nordiazepam	
Oxazepam	Corta (6 a 12 h)	No	
Temazepam		No	
Alprazolam	Intermedia (12 a 24 h)	Sin importancia clínica	> 20 h
Lorazepam		No	
Bromazepam		No	
Diazepam	Prolongada (> 24 h)	Nordiazepam	> 20 h
Clonazepam		No	

DISTRIBUCIÓN

Las benzodiacepinas responden a una cinética bicompartimental (ver Fig. 2). Una vez que la droga ingresó al organismo se distribuye por el plasma y otros tejidos bien perfundidos como el sistema nervioso central (SNC) donde alcanza concentraciones similares a las del plasma, buscando un equilibrio de concentración. En esta primera fase, denominada **fase α** , el mayor porcentaje de la disminución de la droga en plasma corresponde a su **distribución**, constituyendo la metabolización un porcentaje mínimo. Transcurrido un determinado tiempo, la concentración en plasma disminuye al punto que equipara a la de los tejidos periféricos. Es entonces cuando la **eliminación** del compartimiento central (plasma) depende fundamentalmente de los procesos de metabolización y excreción de la droga. A este segundo momento se lo denomina **fase β** . Es importante recalcar que cuando una benzodiacepina se administra en dosis única, la velocidad con la que esta ingrese a biofase (latencia de acción) y se elimine de este compartimiento (duración de acción) depende fundamentalmente de la fase α . Por lo tanto, aquellas drogas que sean más liposolubles tendrán una latencia menor y a la vez una duración de acción también menor por pasar con más facilidad las barreras biológicas. Además, en esta circunstancia la vida media de la droga tiene poca importancia para predecir la duración de acción del fármaco porque esta variable no depende del metabolismo de la droga. Ahora bien, lo antedicho es solamente válido para modelos bicompartimentales, es decir, suponiendo que la droga es administrada por vía intravenosa. Cuando la droga se administra en forma oral, otras son las variables que deberán tenerse en cuenta para predecir la velocidad de comienzo de acción de una benzodiacepina. Como ejemplo basta ver el midazolam, droga altamente liposoluble, que luego de administrarse por vía intravenosa tiene una latencia de acción muy baja y una duración de acción posterior a la primera dosis, muy corta, razón por la que se la usa para la sedación pre anestésica. Sin embargo, administrada en forma oral tiene una latencia de acción mayor; aún mayor que la de otras benzodiacepinas altamente liposolubles como el diazepam. Esto sucede porque el midazolam tiene una extracción de primer paso hepático mayor a la del diazepam.

FIGURA 2. ESQUEMA CONCENTRACIÓN-TIEMPO DE UN FÁRMACO ADMINISTRADO POR VÍA INTRAVENOSA EN BOLO.



Un caso diferente se presenta cuando la droga se administra en dosis repetidas. En este caso, los sitios periféricos de unión de la droga se encontrarán ocupados y la depuración de la droga del plasma dependerá fundamentalmente de la vida media β o, lo que es lo mismo, de su metabolismo y excreción. Por esto, cuando las benzodiacepinas se administran en forma repetida, la duración de acción depende de la vida media beta de la droga (ver Tabla 2). Otra situación de importancia clínica se presenta cuando los pacientes son tratados en forma crónica con benzodiazepinas de alta potencia y vida media corta o intermedia, como el alprazolam, midazolam o el triazolam. Los pacientes pueden manifestar síntomas de rebote si los períodos interdosis son prolongados porque, en este caso, la duración de acción depende de la vida media β del fármaco y la de sus metabolitos activos.

Las benzodiacepinas se unen en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, aunque no se describen interacciones de importancia con otras drogas en relación a esta característica farmacocinética. Sin embargo, la elevada unión a proteínas plasmáticas dificulta su extracción por diuresis forzada o diálisis en intoxicación. Al ser las benzodiacepinas drogas liposolubles atraviesan la placenta y pasan a leche materna.

En el anciano, la composición corporal varía, teniendo un 20 a 40% más de tejido graso y un 10 a 20% menos de agua y músculo. Este in-

cremento en la grasa corporal genera un incremento en el volumen de distribución y vida media de las benzodiazepinas.

METABOLISMO

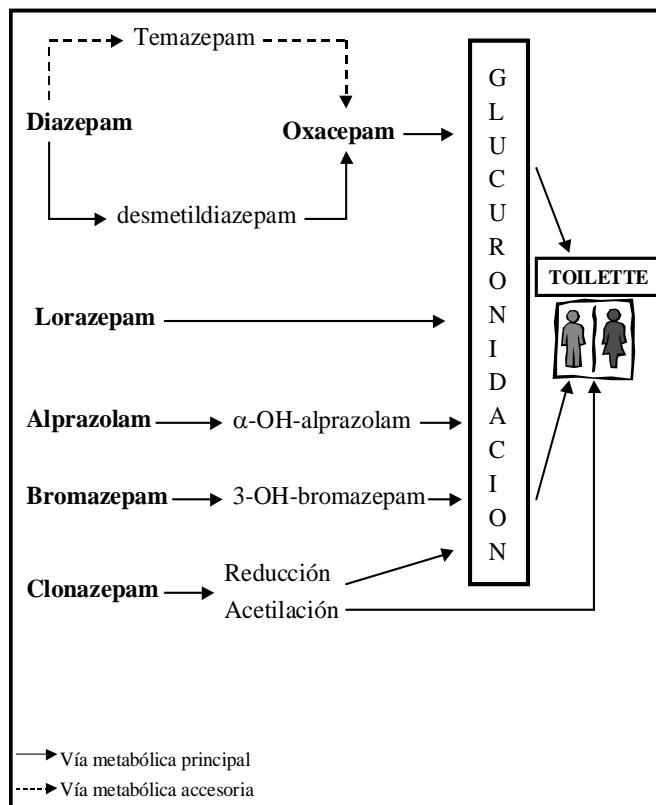
La mayoría de las benzodiacepinas se metaboliza a través del sistema microsomal hepático donde sufren procesos de desmetilación e hidroxilación (reacciones de fase I) para formar productos farmacológicamente activos. Éstos, a su vez, son posteriormente conjugados con ácido glucurónico (reacción de fase II) para formar metabolitos más hidrosolubles, que son inactivos desde el punto de vista farmacodinámico y son excretados rápidamente por la orina.

Tanto el oxazepam como el lorazepam no sufren reacciones de fase I y son directamente conjugados con ácido glucurónico para formar metabolitos inactivos. Esto tiene importancia clínica para los pacientes con hepatopatías crónicas como cirrosis, o en pacientes ancianos, donde las reacciones de fase I están disminuidas. Por otra parte, la glucuronización no es patrimonio exclusivo del hígado. Por esto, tanto en el paciente anciano como en los que sufren hepatopatías crónicas será conveniente usar drogas que sólo sufren conjugación con ácido glucurónico como oxazepam o lorazepam para evitar los efectos adversos producidos por la acumulación con el uso de otras benzodiacepinas.

Algunos de los metabolitos intermedios de las benzodiacepinas como el desmetildiazepam (nordiazepam) o el desalquilflurazepam, tienen una vida media larga (72 y 100 h, respectivamente) y cuando sus drogas madres son administradas en dosis repetidas, estos metabolitos representan el compuesto activo predominante en el plasma.

Por otro lado, los metabolitos del midazolam, triazolam y alprazolam tienen poca relevancia clínica dado que tienen una acción breve (menor de 6 h), siempre y cuando la función hepática esté conservada. Por lo tanto, en el paciente con cirrosis, la acumulación de los metabolitos de estas drogas debe ser tenida en cuenta. Se adjunta a continuación un esquema con la vía de metabolización de las principales benzodiacepinas (Fig. 3).

FIGURA 3. FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIAZEPINAS



EXCRECIÓN

Los compuestos glucuronizados se eliminan fácilmente por filtración glomerular.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Todas las benzodiacepinas tienen (ver Tabla 3):

- **Efecto ansiolítico:** consecuencia de su acción sobre receptores GABA_A ubicados en áreas corticales y posiblemente límbicas.
- **Efecto hipnótico:** dado por su acción a nivel de la formación reticular.
- **Efecto anticonvulsivante:** es ejercido sobre la corteza cerebral y el tronco encefálico.
- **Efecto miorrelajante:** por acción en dos niveles; uno directo so-

bre la médula espinal y el otro dado en forma indirecta por su efecto ansiolítico.

- **Efecto amnésico** (ver más adelante): por su acción sobre el hipocampo.

Si bien las benzodiazepinas se utilizan como medicación pre-anestésica, es importante recalcar que no son drogas anestésicas *per se*.

TABLA 3. ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS BENZODIAZEPINAS

Acción farmacológica (efecto)	Ubicación de los receptores GABA
Sedativo	Corteza - Hipocampo
Ansiolítico	Amígdala
Anticonvulsivante	Corteza
Miorrelajante	Médula espinal
Hipnótico	Sustancia activa reticular ascendente
Amnésico	Hipocampo

Todas las benzodiazepinas comparten la mayoría de las acciones farmacológicas arriba enunciadas. La diferencia en la aprobación para las distintas indicaciones se debe tanto a características farmacocinéticas y a la potencia de las benzodiazepinas como a la investigación selectiva realizada con algunas de ellas.

La mejor elección se hará teniendo en cuenta **las diferencias farmacocinéticas y la potencia**. A manera de ejemplo, en las crisis de angustia (ataques de pánico) se utilizan benzodiacepinas de alta potencia como el alprazolam o el clonazepam.

Debemos tener en cuenta entonces que existen benzodiacepinas de:

- Alta potencia y corta duración de acción (alprazolam, midazolam, lorazepam)
- Alta potencia y larga duración de acción (clonazepam)
- Baja potencia y corta duración de acción (oxazepam)
- Baja potencia y larga duración de acción (diazepam, clordiazepóxido)

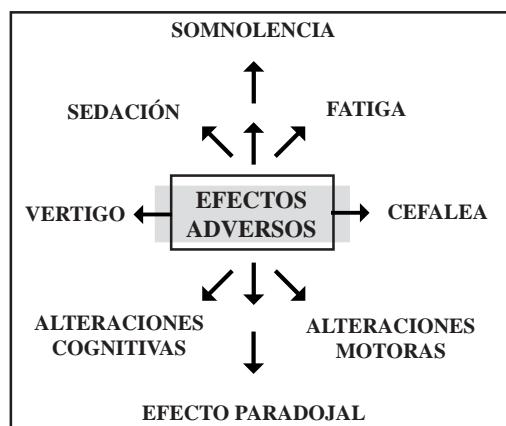
EFECTOS ADVERSOS

Las benzodiacepinas, son, en general, drogas bien toleradas. Dentro de sus efectos adversos más frecuentes se pueden mencionar: somnolencia diurna (efecto adverso más frecuente), sedación, fatiga, cefaleas, vértigo, xerostomía, alteraciones cognitivas (confusión, desorientación, trastornos mnésicos), y alteraciones motoras (disminución de la coordinación, relajación muscular excesiva). La mayoría de estos efectos adversos son dosis dependientes y mejoran ajustando el esquema de dosificación (ver Fig. 4).

Los pacientes deben ser alertados sobre estos efectos adversos ya que condicionan una disminución de la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria pesada, resultando en un aumento de la incidencia de accidentes. Esto es evidenciado por las pruebas de atención, función intelectual, reflejos, función cognitiva y pruebas de conducir.

Con menor frecuencia, las benzodiacepinas pueden producir: efecto paradojal, aumento de peso, *rash* cutáneo, trastornos digestivos, trastornos menstruales, alteración de la función sexual, agranulocitosis (muy raramente).

FIGURA 4. EFECTOS ADVERSOS DE LAS BENZODIAZEPINAS



- Trastornos mnésicos: las benzodiacepinas pueden producir amnesia anterógrada transitoria. Este es un efecto buscado cuando se utiliza el midazolam como medicación pre-anestésica, pero en el resto de los casos es un efecto no deseado. Los fármacos como el triazolam, de corta acción y alta potencia, son los que más frecuentemente se asocian a este trastorno.

- Efecto paradojal o reacción de desinhibición: su aparición es rara y parece relacionarse con la dosis. Puede manifestarse como ansiedad, irritabilidad, euforia, inquietud, insomnio, alucinaciones, ideación paranoide, conducta hipomaníaca, ideación depresiva e ideación suicida. Su incidencia podría ser mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos previos. Menos frecuentemente, esta reacción de desinhibición se puede acompañar de taquicardia y sudoración. Si bien el efecto paradojal puede darse con el uso de cualquier benzodiazepina, se ha observado más frecuentemente con el clordiazepóxido, el diazepam, el alprazolam y el clonazepam.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Los primeros estudios en los que se evaluó la exposición intrauterina a las benzodiazepinas sugerían que estos fármacos aumentaban el riesgo de aparición de paladar hendido. Un metanálisis posterior demostró que efectivamente las benzodiazepinas aumentaban el riesgo de paladar hendido, pero que el mismo era sólo del 0,01 %. De todas maneras, ésto debe ser tenido en cuenta a la hora de administrar benzodiazepinas, especialmente durante el primer trimestre del embarazo (y especialmente hasta la semana diez de gestación, que es cuando se cierra el paladar).

Las benzodiazepinas pasan a leche materna.

TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y DISCONTINUACIÓN

Luego de la administración crónica de benzodiazepinas puede desarrollarse **tolerancia** para sus efectos sedativo, hipnótico y anticonvulsivante. Si bien no todos los pacientes desarrollan tolerancia, en aquellos que sí lo hacen se requerirán dosis mayores para lograr dichos efectos.

En casos de **suspensión brusca** del tratamiento pueden producirse signos y síntomas por «discontinuación» que podemos dividir en:

- ✓ **Recurrencia:** cuando lo que reaparece es un cuadro de ansiedad similar a aquel que motivó el inicio del tratamiento con benzodiazepinas.
- ✓ **Rebote:** cuando la recaída consiste en signos y síntomas de ansiedad pero de mayor intensidad a la previa al tratamiento.
- ✓ **Abstinencia:** a la reaparición de los síntomas originales se agregan otros síntomas como trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, parestesias o convulsiones.

Esto significa que el uso de benzodiazepinas implica riesgo para que se produzca **dependencia**, a la que definimos como el riesgo de que aparezcan signos y síntomas por discontinuación. Dicho riesgo se incrementa con el uso prolongado de benzodiacepinas (mayor a 6 meses) y a dosis altas, especialmente cuando los compuestos no tienen vida media prolongada y son de alta potencia, como el alprazolam. Por tales motivos, se recomienda la **discontinuación** a una velocidad no mayor que el 25% de la dosis por semana, lo cual es incluso demasiado rápido para algunos pacientes en los que hay que retirar la benzodiacepina más lentamente. En aquellos casos en donde el tratamiento consiste en el uso de una benzodiacepina de alta potencia y vida media no prolongada como el alprazolam, se recomienda que, previo a la discontinuación, ésta sea reemplazada por otra de vida media prolongada pero también de alta potencia como el clonazepam.

Menos frecuentemente se han observado casos de **adicción**, con uso compulsivo no médico de benzodiacepinas y comportamientos recurrentes dirigidos a la obtención de dichos fármacos. Esto se da generalmente en pacientes con antecedente de abuso de drogas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los antiácidos que contienen aluminio disminuyen la absorción de las benzodiacepinas, ya que retardan el vaciamiento gástrico.

Las benzodiacepinas se metabolizan en el hígado por oxidación, conjugación o reducción. Los inhibidores del sistema oxidativo hepático, como los IMAO, anovulatorios orales, cimetidina y el propoxifeno prolongan la vida media de las benzodiacepinas que se metabolizan por esta vía, acentuando sus efectos adversos. Esto se puede corregir disminuyendo la dosis de la benzodiacepina o sustituyéndola por otra que se metabolice por conjugación hepática como el lorazepam.

Tanto la carbamazepina, fenitoína y el fenobarbital reducen la vida media de las benzodiazepinas por inducción enzimática. Las drogas que inhiben el CYP 3A4, como la fluoxetina, fluvoxamina, claritromicina y eritromicina inhiben el metabolismo de las benzodiazepinas que se metabolizan por hidroxilación o desalquilación.

También se describe una disminución del clearance de alprazolam y midazolam cuando se los asocia a ritonavir, por inhibición del CYP3A4, pudiendo causar sedación excesiva y, eventualmente, la muerte del paciente. Se desaconseja la asociación de ritonavir con diazepam, flurazepam y clorazepato. Los niveles plasmáticos de lorazepam y oxazepam pueden disminuir cuando se los asocia con ritonavir o nelfinavir, ya que estos antirretrovirales estimulan su glucuronización.

SOBREDOSIS

Las benzodiazepinas se ven frecuentemente involucradas en intentos de suicidio por sobreingesta medicamentosa debido a su uso masivo. Sin embargo, al poseer **alto índice de seguridad (alto índice terapéutico)** no son letales, a menos que se combinen con otros depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, etc.). Si la sobreingesta se realiza solamente con benzodiazepinas, éstas actúan como inductoras del sueño y el paciente puede permanecer dormido por más de 24 h.

El tratamiento es sintomático y en caso de ser necesaria la administración de un antagonista, se indica **flumazenil**.

FLUMAZENIL

FARMACODINAMIA

El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que actúa como antagonista específico de las benzodiazepinas. Esta droga se fija con gran afinidad a sitios específicos del receptor GABA_A, antagonizando de forma competitiva la fijación y los consecuentes efectos de las benzodiazepinas, así como también de otros ligandos tales como las β -carbolinas. No ocurre lo mismo ni para los efectos producidos por los barbitúricos ni para los del etanol.

FARMACOCINÉTICA

El flumazenil se administra de forma intravenosa y comienza a actuar entre los 2 y 4 minutos. El pico máximo de acción se alcanza entre los 6 y 10 minutos. Aunque se absorbe con rapidez luego de su administración oral, un extenso metabolismo hepático de primer paso reduce su biodisponibilidad a valores cercanos al 20%.

El flumazenil se une en un 50% a proteínas plasmáticas y tiene un buen pasaje al SNC, donde puede conseguir concentraciones 3 veces mayores a las plasmáticas. La eliminación de esta droga se realiza casi por completo por metabolismo hepático, hasta productos inactivos, con una vida media cercana a una hora. Por tanto, la duración de los efectos clínicos es breve (los mismos persisten durante 40 a 70 minutos).

EFFECTOS ADVERSOS

- *Aparato cardiovascular:* la vasodilatación cutánea es un efecto adverso frecuente, que origina además sudoración. Las arritmias en

cambio son infrecuentes, produciéndose en menos del 1%. También se han reportado casos de hipotensión.

- *Aparato gastrointestinal*: las náuseas y los vómitos son efectos adversos comunes del flumazenil, que también puede producir hipo. Más raramente se reportan casos de diplopía, disminución de la audición y tinnitus.
- *Sistema nervioso central*: el vértigo es el efecto adverso neurológico más frecuentemente reportado, con una incidencia del 10%. También son frecuentes la fatiga, cefaleas, agitación, labilidad emocional y parestesias. El flumazenil puede producir ansiedad, y está descripto que precipita ataques de pánico en pacientes con antecedentes de esta patología. En relación a este efecto adverso, conviene aclarar que es dosis dependiente y dosis de 0,2 mg no producen ataques de pánico, aún en pacientes con historia previa de la patología. Es por esto que el antecedente de crisis de angustia (ataques de pánico) no constituye una contraindicación formal para el uso de flumazenil. Raramente (menos del 1%), se producen efectos adversos serios como confusión y convulsiones. Cabe destacar que la inmensa mayoría de los pacientes que sufren convulsiones son aquellos que se intoxican con benzodiazepinas que fueron indicadas para el tratamiento de las convulsiones, o bien aquellos que presentan alguna condición que predispone a padecerlas (ej. pacientes intoxicados con antidepresivos tricíclicos). Otra condición que predispone a padecer convulsiones provocadas por flumazenil es la tolerancia o la dependencia a benzodiazepinas. En estos pacientes la droga puede desencadenar también un síndrome de abstinencia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al flumazenil o a las benzodiazepinas
- Pacientes en los que las benzodiazepinas fueron indicadas para el tratamiento de una condición que pone en riesgo la vida (status epiléptico, hipertensión endocraneana)
- Pacientes con signos y síntomas de intoxicación con antidepresivos tricíclicos

PRECAUCIONES

- Pacientes con antecedentes de abuso prolongado de benzodiazepinas

- Pacientes con traumatismo encefalocraneano, por el riesgo de convulsiones
- Pacientes que en un procedimiento anestésico recibieron bloqueantes neuromusculares
- Pacientes con historia previa de crisis de angustia (ataques de pánico)
- Enfermedad hepática
- Dependencia al alcohol

TERATOGENICIDAD

Fármaco de categoría C según la *Food and Drug Administration* (FDA) y B₃ por la Agencia Australiana de Regulación de Medicamentos.

INDICACIONES

La principal indicación para el uso de esta droga es el tratamiento en caso de sospecha de intoxicación por benzodiazepinas, además de la reversión de la sedación producida por estas drogas durante procedimientos anestésicos. Se encuentra en evaluación su uso para el tratamiento de la encefalopatía que padecen los pacientes con insuficiencia hepática.

La administración de un total de 1 mg de flumazenil durante uno a tres minutos suele bastar para abolir los efectos de las dosis terapéuticas de las benzodiazepinas. Los pacientes en quienes se sospecha sobredosificación de éstas, deben reaccionar de manera adecuada a una dosis acumulativa de 1 a 5 mg administrada durante 2 a 10 minutos; y la falta de reacción a 5 mg de flumazenil sugiere que la principal causa de sedación no es una benzodiazepina.

Esta droga no es efectiva en la reversión de los efectos sedativos de los barbitúricos ni de los antidepresivos tricíclicos, que como ya fue comentado anteriormente, constituyen una contraindicación para el uso de flumazenil.

Tampoco resulta efectivo para el tratamiento de la depresión respiratoria inducida por benzodiazepinas.

HIPNÓTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS

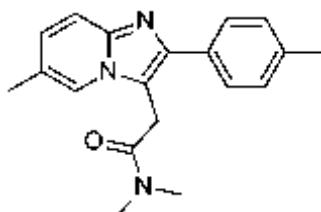
Constituyen un conjunto de fármacos hipnóticos a los que se los conoce popularmente como «drogas Z».

ZOLPIDEM

INTRODUCCIÓN

El Zolpidem (Fig. 5) es un agente hipnótico que corresponde químicamente a una imidazobenzopiridina. No se relaciona estructuralmente con las benzodiazepinas y tiene un mejor perfil de efectos adversos. Carece prácticamente de efecto relajante muscular. Se utiliza para el tratamiento del insomnio a corto plazo.

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ZOLPIDEM



FARMACODINAMIA

El zolpidem se une a los receptores benzodiazepínicos BZ_1 . Reduce la latencia del sueño, disminuye el número de despertares y aumenta el tiempo total de sueño. Acorta el comienzo del REM sin reducir prácticamente la duración del mismo y prolonga los estadíos 3 y 4. Comparado con las benzodiazepinas, produce menor alteración en la arquitectura del sueño.

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente. Dicha absorción disminuye en presencia de alimentos. Alcanza el pico plasmático entre 1,5 y 2 h de administrado. Tiene una biodisponibilidad del 70% y presenta alta unión a proteínas plasmáticas (92%).

Aparece en leche materna en escasa proporción (el infante incorpora aproximadamente el 0,02% del zolpidem que ingiere su madre). Sin embargo, aún no se conoce el riesgo potencial que puede producir si se utiliza durante el amamantamiento.

Se metaboliza a nivel hepático por oxidación de grupos metílicos y por hidroxilación del grupo imidazopiridínico. No presenta metabolitos activos. Se elimina rápidamente con una vida media ultracorta, de aproximadamente 1,5 a 4,5 h.

EFEKTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son poco frecuentes. En la mayoría de los casos se pueden presentar **trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea), resaca matinal, sequedad de boca y leve trastorno mnésico**. También se han descripto casos de mareos, fatiga, cefaleas, ansiedad e irritabilidad. Más raramente se ha reportado la aparición de ataxia, astenia, confusión, diplopía, temblores, vértigo e insomnio.

En ancianos, puede producir confusión y caídas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El tratamiento con zolpidem no debería extenderse más allá de 10 días. Si el paciente no resuelve su insomnio, deben seguirse evaluando posibles causas del mismo.

Se han descripto casos de dependencia a este fármaco, especialmente con el uso de altas dosis y por períodos prolongados. La discontinuación del tratamiento con zolpidem puede producir efecto rebote del insomnio, pero con menor intensidad y frecuencia que las benzodiazepinas. Existen reportes aislados de abstinencia al zolpidem con aparición de agitación, ansiedad, convulsiones y/o insomnio marcado.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal, pero sí en pacientes ancianos y/o con disfunción hepática. Los pacientes mayores sufren más frecuentemente síndromes confusionales como efecto adverso y tienen mayor predisposición a presentar caídas. Debe también administrarse con precaución en pacientes con disfunción respiratoria. Recordar que se debe advertir al paciente la posible disminución de reactividad en sus reflejos a la mañana siguiente de la toma de este fármaco.

INTERACCIONES

Potencia los efectos del alcohol y de otros depresores del SNC. Los inhibidores del CYP 3A4 potencian los efectos del zolpidem (amiodarona, aprepitant, ciclosporina, claritromicina, diclofenac, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, gemfibrozil, haloperidol, imatinib, isoniazida, itraconazol, jugo de pomelo, lopinavir, metronidazol, norfloxacina, propofol, quinidina, sertralina, ritonavir, saquinavir, verapamil) y los inductores del mencionado citocromo disminuyen sus efectos (carbamazepina, efavirenz, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina).

TERATOGENICIDAD

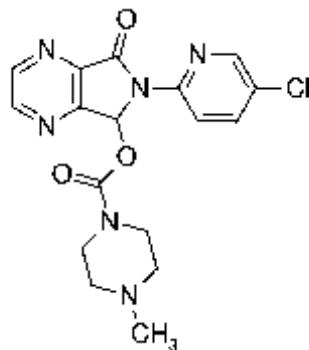
Fármaco perteneciente a categoría B según la *Food and Drug Administration* (FDA) y a clase B₃ según la Agencia Australiana de Control y Regulación de Medicamentos.

ZOPICLONA

INTRODUCCIÓN

La zopiclona (Fig. 6) es un hipnótico no benzodiazepínico estructuralmente derivado de las ciclopirrolonas que acorta la latencia del sueño, disminuye el número de despertares nocturnos y mejora la duración y calidad del sueño.

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ZOPICLONA



FARMACODINAMIA

Su acción está mediada por alguno de los sitios de unión a benzodiazepinas en el complejo receptor GABA_A/benzodiazepina, provocando un cambio alostérico en la afinidad por el ligando en los sitios restantes.

La zopiclona demora el comienzo del primer período REM, pero no afecta la duración del mismo, y aumenta el período no REM al incrementar la duración de los estadios 3 y 4.

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe rápidamente por vía oral, produciéndose el pico plasmático entre 0,5 a 1,5 h de administrada. Su biodisponibilidad oral es de un 80%, con rápida distribución tisular incluyendo el cerebro. Alcanza alta concentración en saliva (lo que se corresponde con el sabor

metálico que puede producir y que se verá más adelante). Su unión a proteínas plasmáticas es cercana al 50%. Aparece en leche materna en escasa proporción (el infante incorpora aproximadamente el 1,5% de la zopiclona que ingiere su madre) por lo que algunos estudios sugieren que podría administrarse como hipnótico por períodos cortos, pero no existen suficientes estudios que den cuenta de los efectos adversos de la zopiclona si se la utiliza en dosis repetidas durante el período de amamantamiento.

Es metabolizada en gran parte a N-óxido (metabolito con menor actividad que la droga madre), N-desmetil (metabolito inactivo) y otros metabolitos inactivos cuya excreción se produce fundamentalmente por orina. Solamente un 4 a 5% es eliminado sin variaciones por orina. La principal vía de metabolización hepática es la decarboxilación; otros mecanismos son la oxidación de las cadenas laterales y la desmetilación. Su vida media de eliminación y la de su metabolito activo es de aproximadamente 3,5 a 6,5 h.

EFEKTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de zopiclona son: **sabor metálico, trastornos gastrointestinales y sedación residual con enlentecimiento psicomotriz** a la mañana siguiente de su ingesta. Puede provocar un leve déficit en la memoria con disminución de la memoria visual, aprendizaje por tacto y tiempo de reacción, pero en menor medida que las benzodiazepinas. También se han reportado casos de cefaleas, mareos, náuseas y pesadillas.

Se han descripto casos aislados de aparición de alucinaciones, ausencias y agitación, así como de dependencia física y psíquica de este fármaco.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La discontinuación del tratamiento con zopiclona puede producir efecto rebote del insomnio, pero con menor intensidad y frecuencia que las benzodiazepinas. Se recomienda, entonces, su discontinuación gradual si, de ser necesario, debe administrarse por un período prolongado.

Además, como se expresó anteriormente, están descriptos casos de dependencia a este fármaco, especialmente con el uso de altas dosis y por períodos prolongados. Por tal motivo, debe indicarse con precaución a pacientes adictos a sustancias psicoactivas.

Se han reportado casos aislados de abstinencia a la zopiclona con aparición de temblor, ansiedad, sudoración, palpitaciones y/o insomnio marcado.

No se requieren ajustes de la dosis en ancianos ni en pacientes con alteraciones de la función renal. Sin embargo, debe ajustarse en pacientes con severa alteración hepática dado que se prolonga la vida media del fármaco.

Se recomienda evitar su uso por períodos prolongados (mayores a 28 días).

Dado que puede producir somnolencia y embotamiento a la mañana siguiente, debe prevenirse al paciente si va a conducir o utilizar maquinarias.

INTERACCIONES

Posee interacciones con el alcohol y otros depresores del SNC, potenciando los efectos de los mismos. Los inhibidores del CYP 3A4 potencian los efectos del zolpidem (amiodarona, aprepitant, ciclosporina, claritromicina, diclofenac, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, gemfibrozil, haloperidol, imatinib, isoniazida, itraconazol, jugo de pomelo, lopinavir, metronidazol, norfloxacina, propofol, quinidina, sertralina, ritonavir, saquinavir, verapamilo) y los inductores del mencionado citocromo disminuyen sus efectos (carbamazepina, efavirenz, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina). Como la zopiclona se metaboliza parcialmente por el CYP 2C8/9, los inhibidores de este citocromo potencian sus efectos (eltrombopag, irbesartán, losartán, pioglitazona, piroxicam, quinina).

TERATOGENICIDAD

Fármaco categoría C según la FDA.

ESZOPICLONA

Es el isómero S de la zopiclona.

FARMACODINAMIA

Interactúa con varios subtipos de receptores GABA_A y selectivamente con los subtipos α_1 , α_2 , α_3 y α_5 . Presenta acciones similares a los de la zopiclona.

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe en forma rápida; su biodisponibilidad es del 80% y alcanza su pico plasmático a la hora. La comida rica en grasas retrasa el pico plasmático 2 h. Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 55%.

Se metaboliza a nivel hepático por oxidación y desmetilación, principalmente a través del CYP 3A4 y 2E1. Tiene cuatro metabolitos activos y se elimina principalmente por orina. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 h.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son sedación, mareos, gusto desagradable, sequedad bucal, cefaleas y dificultad de concentración.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Advertir al paciente acerca del riesgo en el uso de vehículos o maquinarias al inicio del tratamiento. Se debe administrar con precaución en ancianos, pacientes con compromiso de la función respiratoria y pacientes con alteración de moderada a grave de la función hepática.

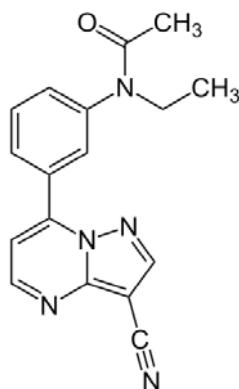
INTERACCIONES

Posee interacciones con el alcohol y otros depresores del SNC, potenciando los efectos de los mismos. Los inhibidores del CYP 3A4 potencian los efectos de la eszopiclona (amiodarona, aprepitant, ciclosporina, claritromicina, diclofenac, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, gemfibrozil, haloperidol, imatinib, isoniazida, itraconazol, jugo de pomelo, lopinavir, metronidazol, norfloxacina, propofol, quinidina, sertralina, ritonavir, saquinavir, verapamilo) y los inductores del mencionado citocromo disminuyen sus efectos (carbamazepina, efavirenz, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina).

ZALEPLÓN

INTRODUCCIÓN

El zaleplón es una pirazolopirimidina (Fig. 7). Tiene vida media corta, por lo que permite administrarse no solamente cuando el paciente pretende iniciar su descanso nocturno sino que, con menor riesgo de resaca matinal, puede indicarse también en pacientes con sueño fragmentado y despertar temprano, hasta tres horas antes del horario en que inicialmente habían previsto despertarse por la mañana. Resulta efectivo entonces para el tratamiento a corto plazo del insomnio y presenta un poco significativo efecto ansiolítico, relajante muscular y anticonvulsivante si se lo compara con las benzodiazepinas.

FIGURA 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ZALEPLÓN

FARMACODINAMIA

Es un agonista del receptor BZ₁ al igual que el zolpidem. Reduce la latencia del sueño pero no aumenta el tiempo total del mismo ni disminuye el número de despertares. Tampoco modifica los distintos estadios del sueño.

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral y alcanza el pico plasmático aproximadamente una hora más tarde. Su biodisponibilidad es del 30%. La absorción se enlentece en presencia de alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 60%. Se metaboliza en el hígado a través de la aldehído oxidasa y de la isoenzima CYP 3A4 a metabolitos inactivos (5-oxo-zaleplon, 5-oxodesetilzaleplon, desetilzaleplón y metabolitos glucuronizados) que se excretan principalmente por orina (71%) y también por heces (17%). Tiene vida media de eliminación corta, de alrededor de 1 h.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son **trastornos gastrointestinales, sequedad de boca y leve deterioro de la memoria**. Puede producir resaca matinal, pero en menor intensidad y duración que los hipnóticos vistos anteriormente (ver Fig. 8). Comparado con zolpidem, el uso de zaleplón no produce resaca si se administra hasta aproximadamente tres horas antes del despertar. En cambio, el zolpidem puede producir dicho efecto hasta la quinta hora luego de su administración.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática y evitarse su uso en mujeres embarazadas y que estén amamantando dado que, si bien en una baja proporción, se excreta por leche materna. Se han descripto casos de insomnio rebote luego de su discontinuación pero solamente si se ha utilizado en dosis de 20 mg, por lo que se presume que este efecto es dosis dependiente. En la mayoría de los casos dicho insomnio se resuelve durante la segunda noche de suspendido el fármaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencia los efectos del alcohol y de otros depresores del SNC. Los inhibidores del CYP 3A4 potencian los efectos del zaleplón (amiodarona, aprepitant, ciclosporina, claritromicina, diclofenac, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, gemfibrozil, haloperidol, imatinib, isoniazida, jugo de pomelo, itraconazol, lopinavir, metronidazol, norfloxacina, propofol, quinidina, sertralina, ritonavir, saquinavir, verapamilo) y los inductores del mencionado citocromo disminuyen sus efectos (carbamazepina, efavirenz, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina).

TERATOGENICIDAD

Fármaco perteneciente a categoría C según la FDA.

FIGURA 8. HIPNÓTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS Y SUS PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS



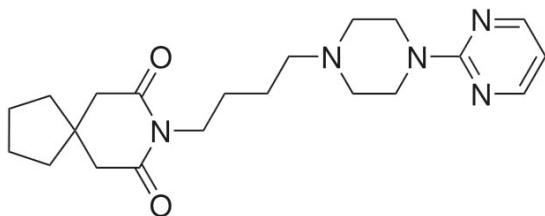
ANSIOLÍTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS

BUSPIRONA

INTRODUCCIÓN

La buspirona (Fig. 9) es un ansiolítico no benzodiazepínico aprobado por la FDA y comercializado en EE.UU. desde el año 1986. También disponible en nuestro país, este fármaco no tiene efecto directo sobre los receptores GABA_A. No produce dependencia ni tolerancia, pero tampoco tiene la propiedad de atenuar los síntomas de abstinencia por discontinuación de benzodiazepinas. Carece además de efecto sedativo-hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante.

FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA BUSPIRONA



La buspirona resulta tan efectiva como las benzodiazepinas para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Además, presenta mayor eficacia en el tratamiento de síntomas depresivos co-existentes (en comparación con las benzodiazepinas y con excepción del alprazolam). Algunos estudios sugieren que podría colaborar en la disminución del consumo de alcohol por parte de pacientes con dependencia a dicha sustancia. No produce depresión respiratoria como las benzodiazepinas, por lo que resulta de elección en pacientes ansiosos que presentan patología pulmonar.

El efecto ansiolítico tarda más tiempo en establecerse que el de las benzodiazepinas. Comienza a evidenciarse entre 1 y 2 semanas luego de comenzado el tratamiento y llega a su efecto máximo recién entre la cuarta y sexta semana.

FARMACODINAMIA

La buspirona es un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos (rafe dorsal) y de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos (corteza, hipocampo). La interacción con los primeros inhibiría el *firing*

neuronal y disminuiría la síntesis de serotonina y con los segundos actuaria como antagonista en presencia de exceso funcional de serotonina y como agonista cuando falta dicho neurotransmisor.

Además, su metabolito activo, la 1-pirimidinil-piperazina (1-PP) interactúa con neuronas del *locus coeruleus* bloqueando los receptores α_2 -adrenérgicos, y generando un aumento de la frecuencia de descarga de las mismas.

FARMACOCINÉTICA

La buspirona se administra por vía oral. Se absorbe rápidamente por el aparato gastrointestinal con una biodisponibilidad del 90%. El pico plasmático se obtiene entre los 40 y 90 minutos. Existe retraso en su absorción si se administra junto con las comidas. Posee un importante efecto de primer paso hepático y múltiples metabolitos, en su mayoría derivados hidroxilados. Dicha metabolización es mediada principalmente por el CYP 3A4. Su principal metabolito, la 1-PP, no presenta efecto sobre las vías serotonérgicas pero interactúa con los receptores α_2 -adrenérgicos y aumenta la producción de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) lo que podría explicar la correlación (que algunos estudios sugieren) entre los niveles de 1-PP y la eficacia de la buspirona en pacientes alcohólicos.

Posee una alta unión a proteínas plasmáticas (86%) y una vida media de eliminación de 1 a 10 h. Se excreta por vía renal y por heces (18-38%). La buspirona también se excreta por leche materna.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos con el uso de buspirona son poco frecuentes. Puede producir **vértigo** (12%). En menor porcentaje; cefaleas, náuseas, nerviosismo y agitación. Estos síntomas, con excepción de vértigo y cefaleas, son menos frecuentes que con el uso de diazepam. También se han reportado casos de sequedad de boca y constipación debido al tratamiento con buspirona (ver Fig. 10).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Se contraindica el uso de este fármaco ante hipersensibilidad al mismo. Debe administrarse con precaución en la utilización concomitante con IMAO dada la probabilidad de hipertensión (si bien no alcanza los niveles de crisis hipertensivas ni de riesgo de síndrome serotonérgico como con el uso simultáneo de ISRS e IMAO). Hasta la fecha, no se han descripto casos de síndrome serotonérgico por el uso concomitante de buspirona con ISRS.

Debe recordarse al paciente que el comienzo de acción de este fármaco no es inmediato y que debería continuarse con un tratamiento de al menos 6 semanas para establecer su ineeficacia. Por tal motivo, a diferencia de las benzodiazepinas, la buspirona no resulta útil en la emergencia dado que no muestra eficacia ansiolítica si se administra en una única toma.

Debe administrarse en menor dosis y con monitoreo estricto en pacientes con disfunciones renal o hepática graves.

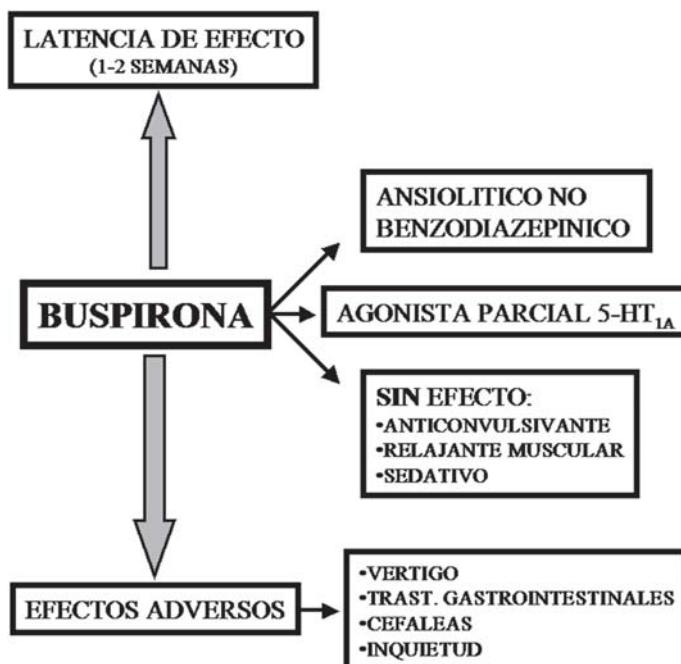
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Puede interactuar con los IMAO tal como se refirió anteriormente. Se han reportado casos de empeoramiento del trastorno ansioso de pacientes medicados concomitantemente con fluoxetina por lo que esta combinación también debería evitarse de ser posible. Aún faltan estudios que documenten apropiadamente el alcance de otras interacciones medicamentosas.

TERATOGENICIDAD

Fármaco perteneciente a categoría B según la FDA.

FIGURA 10. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA BUSPIRONA



BIBLIOGRAFÍA

1. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press, 2013.
2. *Drug Facts and Comparisons. Pocket version - Central Nervous System Agents*. St. Louis, Missouri, Wolters Kluwer Health, 2009.
3. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
4. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
5. Nemeroff CB, Schatzberg AF. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
6. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico*. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
7. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. 2^a ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.
8. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
9. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. 3^a ed. Aula Médica, 2008.
10. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.
11. Virani AS, Bechlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Procyshyn RM. *Clinical handbook of Psychotropic Drugs*. 19th, revised and expanded ed. Hogrefe & Huber Publishers, 2012.

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Federico Manuel Daray y Cintia Prokopez

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes, afectando al 0,5 a 2% de la población mundial. Se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes denominados crisis epilépticas. Las crisis epilépticas son descargas paroxísticas, hipersincrónicas, excesivas e incontroladas de un gran número de neuronas. Se considera que un paciente es epiléptico cuando ha presentado dos o más crisis epilépticas separadas entre sí por un intervalo mayor a 24 h; y se dice que un paciente tiene epilepsia activa cuando ha presentado una o más crisis en los últimos 5 años.

Desde el punto de vista etiológico, las epilepsias son heterogéneas. En aproximadamente el 70% de los pacientes se desconoce cuál es la causa. En el 30% restante son secundarias a alteraciones cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos, alteraciones del desarrollo, tumores, infecciones y enfermedades degenerativas del SNC.

Debido a que en la mayoría de las epilepsias no existe una etiología definida, el tratamiento farmacológico está dirigido a controlar los síntomas de las crisis. Éstas han sido clasificadas en 2 grupos: crisis parciales y crisis generalizadas (ver Tabla 1). Esta clasificación tiene en cuenta su origen en el cerebro. Las crisis parciales afectan a una parte localizada del cerebro; mientras que las generalizadas afectan a ambos hemisferios en su totalidad. Se emplea el término generalización secundaria para describir una crisis parcial que posteriormente se expande a la totalidad de la corteza y se convierte en una crisis generalizada. Es importante reconocer el espectro de cada uno de los fármacos antiepilépticos para los distintos tipos de crisis epilépticas.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Crisis Parciales (focales)	Crisis generalizadas
<ul style="list-style-type: none"> ■ Simples (sin pérdida de conciencia) <ul style="list-style-type: none"> - Crisis parciales con signos motores - Crisis parciales con síntomas sensoriales - Crisis parciales con signos o síntomas autonómicos - Crisis parciales con síntomas psicológicos ■ Complejas (con alteración de la conciencia) <ul style="list-style-type: none"> - Crisis parciales complejas de inicio parcial simple, seguidas de alteración de la conciencia - Crisis parciales complejas con alteración de la conciencia desde el inicio - Crisis parciales con evolución a crisis secundariamente generalizadas - Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas - Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ausencias <ul style="list-style-type: none"> - Crisis de ausencia típicas - Crisis de ausencia atípicas ■ Crisis mioclonicas simples o múltiples ■ Crisis clónicas ■ Crisis tónico-clónicas ■ Crisis atónicas

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA

El tratamiento farmacológico de la epilepsia comenzó en 1857 con el empleo del bromuro de potasio. Esta fue la única alternativa de tratamiento farmacológico hasta la introducción del fenobarbital en 1912, el cual marcó un cambio en la terapéutica de la epilepsia ya que presentaba una mayor eficacia terapéutica y una menor incidencia de efectos adversos. Hacia 1937 comenzó la era de la terapéutica racional de la epilepsia con el empleo del modelo de convulsiones por *electroshock* máximo que permitió evaluar una variedad de fármacos; se demostró la utilidad de la fenitoína, probando que para obtener un efecto antiepileptico no es necesario poseer efectos sedativos. En 1951 se comenzaron a investigar las feniletilsuximidas, una de las cuales, la etosuximida, demostró su eficacia para el tratamiento de un tipo particular de crisis epilépticas, las crisis de ausencia. Hasta 1964, el desarrollo de anticonvulsivantes se basaba en compuestos cíclicos con oxígeno, carbono y nitrógeno. A partir de ese año, con la incorporación del ácido valproico y, posteriormente con la carbamazepina, se demostró que no era necesario que los antiepilepticos tuvieran dicha configuración para lograr un efecto antiepileptico.

Desde entonces se han incorporado nuevos compuestos como la oxcarbazepina, la vigabatrina, la tiagabina, la pregabalina, la gabapentina, la lamotrigina y el topiramato. En conjunto, todas estas alternativas terapéuticas mejoraron el pronóstico de la epilepsia en los últimos años.

En general, los antiepilépticos clásicos (fenitoína, carbamazepina, etosuximida o valproato) se descubrieron de forma empírica por su eficacia frente a modelos experimentales de convulsiones. Dentro de éstos, los que protegen frente a las convulsiones provocadas por un *electroshock* de intensidad máxima resultaban ser eficaces, en la práctica, para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales, mientras que los que protegían frente a las convulsiones provocadas por pentilentetrazol eran eficaces frente a ausencias y mioclónias. La búsqueda de nuevos antiepilépticos se ha centrado en aumentar el tono gabaérgico y reducir el tono glutamatérgico. La correspondencia entre facilitación gabaérgica o inhibición glutamatérgica y eficacia clínica es menos clara.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

Una crisis epiléptica es el producto de una descarga sináptica anormal desde un foco en el SNC que se suele producir como consecuencia de una o varias alteraciones a nivel neuronal.

El mejor marcador del evento epiléptico es la desviación de la despolarización paroximal (DDP). Cuando ésta se produce, el potencial de reposo de la neurona se eleva por encima del umbral del potencial de acción normal. El primer período del DDP está signado por la apertura de los canales de Na^+ , con la consiguiente despolarización. Sólo unos milisegundos después, se produce la apertura de los canales de Ca^{+2} . El Ca^{+2} entra al citosol, se une rápidamente a las proteínas fijadoras de Ca^{+2} y es secuestrado en la mitocondria, lo que previene que la concentración citosólica de Ca^{+2} sea excesiva y desencadene una cascada de eventos citotóxicos. La apertura de los canales de K^+ produce la repolarización necesaria para una nueva despolarización.

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la mayoría de las drogas antiepilépticas pero modifican en algún punto la secuencia arriba descripta. Muchas de ellas tienen una gran variedad de mecanismos de acción propuestos -tanto directos como indirectos- y compensatorios que hace difícil saber con seguridad cuál de todos ellos es el responsable de su acción antiepiléptica. De hecho, la mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epilépti-

co; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras normales vecinas. Aunque no se tiene la seguridad de que sean los únicos ni los más importantes, los efectos de los antiepilépticos que se observan a concentraciones terapéuticas y que al parecer tienen mayor influencia sobre la génesis y la propagación de las crisis son:

1. Efecto sobre canales iónicos

1.1. Prolongación del período de inactivación de los canales de Na^+ voltaje dependientes

La fenitoína y la carbamazepina, que actúan por este mecanismo, se unen a la forma inactiva del canal de Na^+ voltaje dependiente y prolongan el tiempo durante el cual este canal permanece inactivo. De esta forma, reducen los trenes de potenciales de acción repetitivos de alta frecuencia. La amplitud o la duración de cada potencial de acción no se ven afectados, pero se ve reducida la capacidad de la neurona de generar trenes de potenciales de alta frecuencia.

El hecho de que se unan a la forma inactiva del canal requiere que el mismo se active previamente; por esto, cuantos más canales se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su sitio de acción e inactive al canal. Por lo tanto, se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada, por lo que se dice que el bloqueo es dependiente de voltaje, dependiente del uso (ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia.

De esta manera se consigue un efecto selectivo, ya que impiden la propagación de una descarga epiléptica sin afectar la función normal de las neuronas.

Como ya se mencionara, tanto la fenitoína como la carbamazepina actúan por este mecanismo: a concentraciones terapéuticas, se unen al canal de Na^+ voltaje dependiente y en el mismo lugar que la batracotoxina (sitio BTX-B). El fenobarbital, la primidona y el clonazepam actúan sobre el mismo sitio, pero a concentraciones más altas, compatibles con las que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal epiléptico. El ácido valproico bloquea las descargas de frecuencia rápida a concentraciones terapéuticas, pero no parece que se fije al mismo lugar del canal de Na^+ voltaje dependiente que los anteriores.

1.2. Inhibición de los canales T de Ca^{+2}

El ingreso de Ca^{+2} al terminal sináptico facilita la liberación de neurotransmisores y da lugar a la despolarización mantenida que se observa en los cambios paroxísticos de despolarización de las células que actúan como marcapasos.

Existen al menos de 5 canales de Ca^{+2} que se diferencian en sus características bioeléctricas. La inhibición de los canales de Ca^{+2} L y N a nivel presináptico con concentraciones supraterapéuticas de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina reduce la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores.

Los canales T intervienen en la actividad marcapasos de las neuronas talámicas relacionadas con los ritmos de 3 ciclos por segundo que se observan en forma característica en el EEG de los pacientes con ausencias; estos canales son inhibidos a dosis terapéuticas por el valproato y la etosuximida, lo que puede explicar su efecto anti-ausencias.

2. Efectos sobre la neurotransmisión inhibitoria o excitatoria

2.1. Potenciación de la inhibición gabaérgica

Esta acción puede obtenerse aumentando la síntesis, facilitando la liberación y la acción sobre el receptor, e inhibiendo la recaptación y la degradación del GABA.

Debido a que el GABA no atraviesa la BHE, se han intentado diseñar pro-fármacos que se conviertan a GABA una vez atravesada la BHE (ej. progabida); otra estrategia ha sido la de aumentar la síntesis al estimular la glutamildescarboxilasa (ej. ácido valproico). Las benzodiazepinas facilitan la unión del GABA al receptor GABA_A y aumentan la frecuencia con que se abre el canal de cloro, mientras que el fenobarbital actúa directamente sobre el canal de cloro prolongando el tiempo que permanece abierto. La tiagabina inhibe la recaptación de GABA por la terminación nerviosa y la glía, aumentando su disponibilidad en la biofase. La vigabatrina inhibe a la GABA-transaminasa (GABA-T), principal mecanismo de degradación del neurotransmisor.

2.2. Inhibición de la excitación glutamatérgica

Este efecto puede obtenerse reduciendo la síntesis y la liberación de ácido glutámico, aumentando su recaptación y antagonizando los receptores postsinápticos.

Las benzodiazepinas, la lamotrigina y la fenitoína reducen la liberación presináptica de ácido glutámico, pero no está claro en qué medida este mecanismo contribuye con su acción anticonvulsiva.

El ácido glutámico actúa sobre diversos tipos de receptores. El receptor NMDA suele estar inactivado por iones de magnesio y sólo se activa si existe una despolarización de la membrana que desplace al magnesio, permitiendo la entrada no sólo de sodio sino también de calcio; por ello, se lo considera un receptor «amplificador» que re-excita neuronas que ya habían sido despolarizadas y su antagonismo suele producir efectos anticonvulsivos.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS

- I. Antiepilépticos clásicos de primera generación: primidona-fenobarbital, fenitoína y etosuximida
- II. Antiepilépticos clásicos de segunda generación: ácido valproico, carbamazepina, y benzodiazepinas
- III. Nuevos antiepilépticos de tercera generación: oxcarbazepina, lamotrigina, tiagabina, pregabalina, vigabatrina, gabapentina, topiramato y zonisamida

Actualmente, los antiepilépticos de segunda generación, como la carbamazepina y el valproato, han ido sustituyendo a los de primera generación como primera opción terapéutica para las crisis epilépticas debido a que tienen una eficacia similar, mejor tolerabilidad y mejor perfil farmacocinético. Dentro de este grupo, el uso crónico de las benzodiazepinas está limitado por el desarrollo de tolerancia al efecto anticonvulsivante. Los nuevos antiepilépticos de tercera generación se caracterizan por una buena tolerabilidad y porque presentan menos interacciones farmacológicas y algunos de ellos son eficaces frente a epilepsias resistentes a los clásicos. Los fármacos de este grupo se utilizan principalmente como fármacos coadyuvantes en casos resistentes.

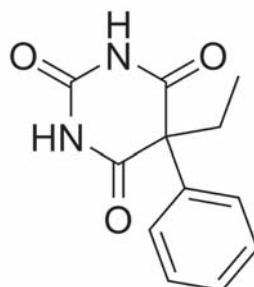
I. ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

1. PRIMIDONA-FENO BARBITÚRICO (BARBITÚRICOS)

En 1903 se descubrió el primer barbitúrico y desde entonces se sintetizaron más de 2500 barbitúricos distintos, todos ellos derivados del ácido barbitúrico. La sustitución de sus átomos de hidrógeno en la posición C-5 por diferentes radicales orgánicos da lugar a los diversos barbitúricos y estas sustituciones son responsables de las diferencias en la liposolubilidad y en la vida media plasmática de los diferentes derivados. Actualmente, el barbitúrico más utilizado es el fenobarbital (ver Fig. 1).

Desde 1960, con la introducción de las benzodiacepinas, el uso de barbitúricos disminuyó cada vez más, debido a las ventajas de las primeras: mayor índice terapéutico, efectos adversos más tolerables y menor cantidad de interacciones al no inducir la actividad microsomal hepática.

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FENOBARBITAL



FARMACODINAMIA

El fenobarbital ejerce su acción antiepiléptica a través de la modulación de la neurotransmisión gabaérgica. Este fármaco se une al receptor GABA_A, produciendo modificaciones alostéricas en la estructura de este receptor. Éstas determinan, por un lado, el aumento de la afinidad del GABA por su sitio de unión y, por otro lado, un aumento en el tiempo de apertura del canal de cloro que conforma dicho receptor.

A diferencia de las benzodiacepinas, los barbitúricos pueden provocar la apertura del canal de cloro aún en ausencia de GABA endógeno. Esto explica por qué tienen un estrecho índice terapéutico pudiendo provocar, en sobredosis, paro respiratorio y muerte.

Los barbitúricos poseen acción sedante, hipnótica, anestésica y anticonvulsiva. En relación con esta última acción farmacológica, su espectro comprende el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas, las crisis parciales simples y el *status* epiléptico.

FARMACOCINÉTICA

La primidona presenta una rápida absorción intestinal. Es metabolizada en el organismo a fenobarbital (20%) y a feniletilmalonamida (PEMA), ambos con actividad farmacológica.

El fenobarbital se absorbe en forma completa por vía oral, aunque de manera variable y retrasada por la presencia de alimentos en el estómago. Alcanza su concentración plasmática máxima a las 10 a 12 h.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 40 a 51%. Debido a su liposolubilidad, se distribuye ampliamente por los tejidos, alcanzando

las concentraciones más elevadas en cerebro, hígado, riñones y tejido adiposo. El 25% de la dosis es eliminada por vía renal (depende del pH de la orina) y el 75% restante se metaboliza a nivel hepático a través de diferentes enzimas: CYP 2C9 (más frecuente), CYP 2C19 y CYP 2E1. A su vez, induce la familia de citocromos del CYP 2C, el CYP 3A4 y la difosfato glucuronil transferasa (UGT). A este nivel se producen la mayoría de las interacciones farmacológicas del fenobarbital. Su vida media es de 53 a 118 h. Al ser un inductor enzimático, acelera su propia degradación. Este efecto explica la tolerancia y la necesidad de incrementar la dosis con la administración crónica.

EFFECTOS ADVERSOS

Al inicio del tratamiento puede aparecer somnolencia, que desaparece con el tiempo y que se puede evitar instaurando el tratamiento en forma gradual.

A dosis más altas produce depresión del SNC, generando torpeza, sedación, somnolencia, incapacidad para concentrarse o para atender, que en el caso de los niños produce un pobre rendimiento escolar y en el adulto puede repercutir en su vida profesional. Con dosis muy altas ocasionan sedación intensa y ataxia.

Administrado en forma crónica se tolera aparentemente bien pero puede producir efectos secundarios como alteraciones cognitivas y retraso psicomotor que suelen pasar inadvertidos, especialmente cuando no se acompañan de somnolencia.

En ancianos, niños y en pacientes con daño cerebral puede provocar disforia paradójica, con hiperactividad y alteraciones cognitivas.

Asimismo, puede generar un *rash* morbiliforme con una frecuencia del 1%, pero es raro observar reacciones dermatológicas graves como el síndrome de Stevens-Johnson. Como para la fenitoína, se ha descripto la presencia de anemia megaloblástica (que responde a la administración de folatos) y de osteomalacia (que responde a la administración de vitamina D).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los barbitúricos presentan básicamente dos tipos de interacciones. Por un lado, son potentes inductores del metabolismo hepático, por lo que aumentan el metabolismo hepático de numerosas sustancias endógenas y de otros fármacos; y, por el otro, presentan efectos aditivos cuando se los combina con otros depresores del SNC.

El fenobarbital aumenta el metabolismo y reduce los niveles plasmáticos de carbamazepina, ethosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato; además de otros fármacos como los

anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides, anticoagulantes orales, amiodarona, amitriptilina, amprenavir, atazanavir, carvedilol, cilostazol, cloroquina, doxiciclina, enalapril, eritromicina, glipizida.

Por otra parte, el valproato inhibe el metabolismo hepático del fenobarbital, incrementando sus niveles plasmáticos, que puede resultar en excesiva sedación y letargia. Es por ello que se debería ajustar la dosis de fenobarbital en caso de utilizar esta combinación.

El fenobarbital es un depresor del SNC; por ende, el riesgo de depresión respiratoria del fenobarbital es potenciado por el alcohol, los opiáceos y las benzodiazepinas.

INTOXICACIÓN

Dado su bajo índice terapéutico, en sobredosis puede resultar fatal. La intoxicación aguda cursa con confusión, somnolencia, irritabilidad, hiporreflexia, ataxia y *nistagmus*. Posteriormente, coma, arritmias ventriculares y apnea.

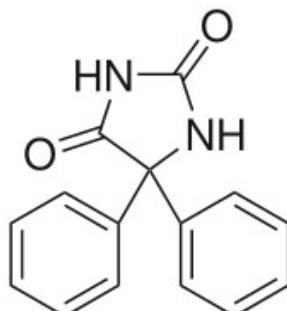
EMBARAZO Y LACTANCIA

El fenobarbital es un fármaco teratogénico. Su uso durante el embarazo se asocia a labio leporino, hendidura palatina e hipoplasia digital. Puede provocar coagulopatía por deficiencia de vitamina K y síndrome de abstinencia en el recién nacido. Los barbitúricos se encuentran también en leche materna y pueden provocar sedación en lactantes.

2. FENITOÍNA

La fenitoína (ver Fig. 2) fue sintetizada en 1908 pero su actividad anticonvulsivante fue demostrada en 1938. Fue el primer antiepiléptico que, careciendo de efectos sedantes, poseía una intensa acción frente a las convulsiones provocadas por *electroshock* máximo y que se acompañó de una intensa acción frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales.

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA FENITOÍNA



FARMACODINAMIA

La fenitoína actúa uniéndose a los canales de sodio voltaje dependiente y prolongando su período de inactivación; y bloqueando las descargas de alta frecuencia, efecto que es voltaje y uso dependiente. También regula la actividad de la ATP_{asa}-Na⁺/K⁺ y tiende a restablecer el desequilibrio iónico provocado por un exceso de despolarizaciones. A concentraciones altas inhibe la entrada de calcio durante la fase de despolarización y su movilización intracelular, interfiriendo con los sistemas dependientes de la calmodulina y de los nucleótidos cílicos e inhibiendo la liberación de neurotransmisores.

Su acción se ejerce sobre la corteza cerebral más que en el diencéfalo. Afecta más a las neuronas normales que propagan las descargas que a las del foco epiléptico y a las que descargan anormalmente más que a las que generan una transmisión normal, careciendo de acción sedante.

En relación a su espectro antiepiléptico, la fenitoína es eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales y no lo es frente a ausencias, mioclonías, ni convulsiones febriles.

FARMACOCINÉTICA

La fenitoína por vía oral se absorbe en forma completa pero lenta ($t_{max} = 3$ a 12 h, que puede llegar a 30 h cuando se administran dosis altas). Los alimentos aumentan su absorción. Por vía intravenosa puede precipitar, por lo que deben extremarse las precauciones.

La cinética de la fenitoína está fuertemente influida por su unión a proteínas plasmática, su cinética de eliminación no lineal y su metabolismo hepático. Se une en un porcentaje mayor al 90% a las proteínas plasmáticas; su concentración en LCR y saliva se corresponde con la concentración libre, pero la concentración cerebral es similar a la plasmática debido a su acumulación; la concentración en la leche es del 25 a 50% de la plasmática. Pequeñas variaciones en la unión a las proteínas plasmáticas afectan significativamente los niveles plasmáticos de droga libre. Esto se ve tanto en las interacciones como en condiciones en las que disminuyen las proteínas plasmáticas (neonatos y condiciones de hipoalbuminemia). A pesar de esto, el efecto clínico por competencia a este nivel es transitorio, excepto que se combine con un efecto a nivel del metabolismo que da una modificación sostenida.

La fenitoína se elimina casi totalmente por hidroxilación hepática (> 95%), vía que se satura con concentraciones por encima de 10 mg/L dando lugar a una cinética dosis-dependiente de tipo Michaelis-Menten. Como consecuencia, cuando se utilizan dosis altas, se alcanzan concentraciones mayores de las esperadas, lo que dificulta el ajuste de la dosis,

se alarga la semivida de eliminación (desde 15 h a dosis bajas hasta 120 h a dosis altas); tarda más tiempo en alcanzarse el nivel estable y tarda más tiempo en eliminarse en caso de intoxicación. No tiene metabolitos activos, pero sus efectos teratogénicos se han atribuido a la formación de arene-óxidos reactivos. La hemodiálisis no aumenta su eliminación.

EFEKTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas dosis-dependientes suelen observarse con niveles por encima de 20 mg/L y de menor a mayor intensidad son: nistagmo sin diplopía, disartria y alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de deambulación, encefalopatía con alteraciones cerebelosas y troncoencefálicas que implican a la conducta y la conciencia, coma y convulsiones.

También pueden observarse otros efectos no tan bien relacionados con la dosis y que aparecen con el tratamiento crónico. Dentro de estos, se puede mencionar la hiperplasia gingival (ocurre en 20% de los pacientes) la cual se encontraría relacionada con las alteraciones en el metabolismo del colágeno.

La fenitoína presenta numerosos efectos a nivel endocrino y metabólico. Se ha descripto la inhibición de la secreción de hormona anti-diurética. Se puede observar hiperglucemia y glucosuria por inhibición de la liberación de insulina. También puede observarse osteomalacia con hipocalcemia, producto de una alteración en la acción de la vitamina D y en la absorción de Ca^{+2} . También aumenta el metabolismo de la vitamina K, lo que provoca una alteración de los factores de coagulación K dependientes.

Con cierta frecuencia puede producir exantema y elevación de las transaminasas y, ocasionalmente, puede producir reacciones idiosincrásicas graves como hepatitis (frecuentemente asociada a un cuadro de hipersensibilidad), dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de tipo lupus y anemia megaloblástica.

La administración intravenosa puede producir flebitis, hipotensión y alteraciones cardíacas, por lo que debe administrarse a una velocidad inferior a 50 mg/min.

La intoxicación por fenitoína es raramente mortal, pero puede acompañarse de nistagmo, ataxia, disartria, estupor, coma, depresión respiratoria, insuficiencia cardíaca, alucinaciones, convulsiones y arritmias cardíacas; la hemodiálisis y la hemoperfusión son de poco valor para acelerar la eliminación de la fenitoína en estos pacientes.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La fenitoína produce numerosas interacciones que son clínicamente importantes. Es un potente inductor enzimático, por lo que reduce de forma significativa los niveles séricos de carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato, precisándose dosis más altas de estos antiepilepticos. A su vez, los niveles de fenitoína son aumentados por el felbamato y topiramato, y reducidos por la vigabatrina; la carbamazepina puede aumentar o reducir los niveles de fenitoína y el fenobarbital puede aumentarlos inicialmente, pero suele reducirlos en el tratamiento crónico.

Respecto de las interacciones con otros fármacos, los niveles de fenitoína son reducidos por la rifampicina y el ácido fólico, y aumentados por numerosos fármacos como amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida u omeprazol. El alcohol, de forma aguda, puede aumentar el nivel de fenitoína, pero su ingesta crónica lo reduce por inducción enzimática.

A su vez, la fenitoína induce el metabolismo de numerosos fármacos, que reduce sus niveles y así puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides o anticoagulantes orales; de hecho, la supresión de la fenitoína en un paciente con anticoagulantes orales puede provocar una hemorragia.

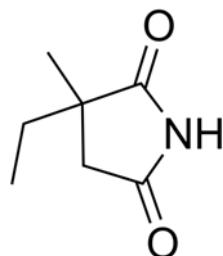
EMBARAZO Y LACTANCIA

Su uso durante el embarazo se asocia a un aumento en la aparición de malformaciones congénitas; droga clase D según la clasificación de la FDA.

3. ETOSUXIMIDA

Desde el punto de vista químico, la etosuximida es una succinimida (Fig. 3). Este antiepileptico es la droga de elección para el tratamiento de las crisis de ausencias.

FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ETOSUXIMIDA



FARMACODINAMIA

Su efecto anti-ausencias podría deberse a que inhibe la corriente T de Ca^{+2} en neuronas talámicas. El tálamo juega un papel clave en la generación de los característicos ritmos de 3 ciclos por segundo de las ausencias y bloquea el circuito caudado-tálamo-cortical que facilita la generalización de las crisis de baja frecuencia, pero no las de alta frecuencia, que explica su reducido espectro.

Al ser un fármaco útil solamente para las crisis de ausencia, podría especularse que las mismas serían producidas por los mecanismos bloqueados por la etosuximida. Sin embargo, el valproato, que no bloquea estos canales de calcio, también es efectivo para las crisis de ausencia, que demuestra que hay además otros mecanismos en la génesis de esta afección. La etosuximida no es eficaz frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales.

FARMACOCINÉTICA

Su absorción oral es rápida y completa, con un pico máximo en plasma a las 3 h. No se une en forma significativa a proteínas plasmáticas y su concentración en cerebro, LCR, saliva y leche es similar a la del plasma. El volumen de distribución es de 0,7 L/kg. Se elimina lentamente, con una vida media plasmática que oscila entre las 40 a 50 h, siendo su metabolismo principalmente hepático (80%).

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más comunes son las alteraciones gastrointestinales (dispepsia, anorexia, náuseas y vómitos) y las alteraciones del SNC (sedación, euforia, mareos y cefaleas). La mayoría de estos efectos se observan al comenzar el tratamiento y con el uso se genera tolerancia.

Pueden ocurrir alteraciones más graves como disquinesias y alteraciones psiquiátricas (nerviosismo, agitación, agresividad y otras alteraciones conductuales). También se han descripto casos de Steven-Johnson, lupus eritematoso, eosinofilia, pancitopenia y anemia aplásica.

En caso de intoxicación se observa somnolencia, estupor, incoordinación, confusión y cefaleas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayoría de las interacciones de la etosuximida se ven a nivel de su metabolismo hepático con fármacos que inducen el CYP 3A4 o que compiten con la etosuximida por este citocromo.

El nivel sérico de etosuximida puede ser sustancialmente reducido por la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital; por otro lado, el valproato puede aumentar sus niveles séricos.

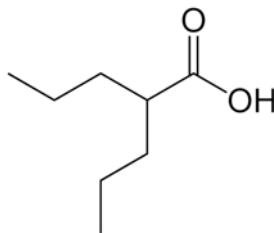
Tanto el alcohol como otros depresores del SNC pueden potenciar sus efectos sedantes.

II. ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

1. ÁCIDO VALPROICO (VALPROATO)

Es un ácido carboxílico simple de cadena ramificada (ver Fig. 4). Su estructura es completamente diferente a la de otros anticonvulsivantes. El valproato fue sintetizado por primera vez en 1882; en ese momento fue empleado como disolvente. Su uso clínico como anticonvulsivante fue descubierto en forma fortuita recién en 1962 y desde entonces se lo ha empleado para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsias.

FIGURA 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ÁCIDO VALPROICO



FARMACODINAMIA

Su mecanismo de acción no está del todo claro. Debe considerarse un fármaco con múltiples y complejos mecanismos de acción. En esto reside su amplio espectro para varios tipos de crisis epilépticas.

Por un lado, tiene acción sobre diferentes canales iónicos. Al igual que la fenitoína y la carbamazepina, el valproato actúa prolongando el tiempo de inactivación de los canales de Na^+ voltaje dependientes, bloqueando así las descargas de alta frecuencia. Además, en forma similar a la etosuximida, reduce las corrientes generadas por los canales de Ca^{+2} de tipo T.

Por otro lado, actúa sobre diferentes neurotransmisores. Se ha descripto que el valproato facilita la acción del GABA aumentando su síntesis (por estímulo de la ácido glutámico-descarboxilasa) y reduciendo

do su degradación (por inhibición de la ácido succínico deshidrogenasa y de la GABA-transaminasa). Estos efectos gabaérgicos aumentan la concentración cerebral de GABA a nivel sinaptosómico en áreas como la sustancia negra, inhibiendo la generalización de las crisis.

Por último, hay datos que sugieren que modularía la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, que explicaría su acción sobre cuadros afectivos.

Se ha demostrado su eficacia en las crisis de ausencia, pero también es útil para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, simples parciales y complejas parciales, mioclónicas menores y acinéticas. Desde 1995 ha sido también aprobado para el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar.

FARMACOCINÉTICA

Se utiliza habitualmente como sal sódica (valproato sódico), pero puede utilizarse también como ácido (ácido valproico; $pKa = 5$). El valproato sódico se convierte en ácido valproico en el estómago y después es absorbido.

La presencia de alimentos retrasa la absorción pero no modifica la cantidad total de la droga. La biodisponibilidad oral de las diferentes presentaciones es casi completa; las formulaciones se diferencian en el tiempo que tardan en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas: 2 a 3 h con la solución; 3 a 5 h con los preparados de liberación rápida y 5 a 10 h con los preparados de liberación prolongada. Las concentraciones máximas son más bajas para los preparados de liberación prolongada, que garantiza menores fluctuaciones séricas en los intervalos entre dosis.

El valproato se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y esta unión es reversible y saturable. La fracción unida a proteínas es de aproximadamente un 90%. A pesar de su naturaleza hidrofílica, el valproato atraviesa la BHE y alcanza el SNC. Las concentraciones en el LCR son aproximadamente el 10% de las plasmáticas. Además, pasa la barrera placentaria y tiene efectos teratogénicos.

El valproato se metaboliza ampliamente en el hígado (95%) y un pequeño porcentaje (5%) se elimina sin metabolizar por orina. Su metabolismo se da a través de varias vías; entre las más importantes está la conjugación con ácido glucurónico en los microsomas, la oxidación mitocondrial y la oxidación dependiente del CYP 2C9 y CYP 2C19. Algunos de sus metabolitos se han relacionado con sus efectos antiepilépticos (2-en-valproico) o hepatotóxicos y teratógenos (4-en-valproico). Las enfermedades hepáticas disminuyen la metabolización del valproato.

El valproato no es inductor de las enzimas hepáticas; por el contrario, y a diferencia de los otros antiepilépticos tiene un ligero efecto inhibidor del metabolismo hepático. No acelera su propio metabolismo ni el de otras sustancias que se metabolizan en el hígado. La vida media plasmática es de aproximadamente 15 h.

EFFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los gastrointestinales, que se observan en el 16% de los pacientes. Éstos son dosis dependientes y suelen observarse al comienzo del tratamiento, por lo que es conveniente titular el fármaco en forma gradual. Entre dichos efectos adversos se pueden mencionar la dispepsia, náuseas, vómitos y anorexia (con el tratamiento crónico se observa en algunos pacientes aumento del apetito y del peso). Los síntomas de intolerancia gástrica pueden minimizarse usando las presentaciones recubiertas o administrando el fármaco con las comidas.

A nivel del SNC, el valproato tiene menos efectos adversos que otros anticonvulsivantes. No suele producir alteraciones cognitivas y la sedación es menos frecuente que con otros antiepilépticos. El efecto adverso más común en el SNC es el temblor postural (10%), que es dosis dependiente y que se trata reduciendo la dosis o administrando β -bloqueantes. Otros efectos adversos menos frecuentes sobre el SNC son: cefalea, nistagmo, vértigo, diplopía, ambliopía, visión borrosa, incoordinación motora y síntomas parkinsonianos.

Se ha observado un síndrome similar a una demencia, reversible, en ocasiones asociado a imágenes sugestivas de atrofia cortical en la RMN. Es importante reconocerlo porque si bien es de baja frecuencia, tanto las imágenes como los síntomas revierten al suspender la medicación. Finalmente, se han descripto casos de encefalopatía, generalmente cuando se lo asocia con otros anticonvulsivantes; este cuadro debe diferenciarse de la hiperamonemia inducida por valproato y por la toxicidad hepática grave.

A nivel endocrino y metabólico, el valproato puede inducir aumento de peso en un 7% de los pacientes. Este incremento de peso puede ser un efecto adverso problemático en los tratamientos a largo plazo. El valproato también se asocia con la aparición de síndrome del ovario poliquístico. Se ha descripto una asociación entre el valproato y una elevación en los niveles de amonio en el 20 a 50% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes es asintomático pero se han descripto algunos casos de encefalopatía hiperamoníémica. También se han ob-

servado casos de hiponatremia y de secreción inadecuada de hormona antidiurética, así como de hiperglucemia.

Dentro de los efectos adversos hematológicos, el valproato inhibe la segunda fase de agregación plaquetaria. Se ha descripto trombocitopenia, disfunción plaquetaria, depresión de fibrinógeno y anomalías en la coagulación que pueden alterar el tiempo de sangría, producir hematomas o epistaxis. El 3% de los pacientes presentan trombocitopenia benigna.

El valproato puede producir elevación persistente y asintomática de las transaminasas hepáticas (que suelen ser asintomáticas) hasta en el 11% de los pacientes y parecen ser dosis dependientes. El fallo hepático con desenlace fatal afecta a uno de cada 200.000 pacientes, es más frecuente en los niños menores de 2 años, con trastornos mentales asociados y cuando se utiliza en politerapia (1:500), que en adultos y en monoterapia (< 1:100.000). También se han descripto algunos casos aislados de pancreatitis.

Los efectos adversos dermatológicos más frecuentes son la alopecia y los exantemas cutáneos. Reacciones adversas como el lupus eritematoso sistémico son poco frecuentes. La intoxicación no suele ser fatal ni siquiera con niveles de 2 g/L.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La administración de ácido valproico durante el embarazo se asocia a una incidencia de malformaciones congénitas del 11%. Uno de los principales riesgos son las anomalías del tubo neural con un riesgo del 1 al 3,8% (efecto dosis dependiente). También se relaciona al ácido valproico con la producción de anomalías craneofaciales, digitales y cardiovasculares.

Se ha descripto un «síndrome fetal por valproato», caracterizado por una restricción en el crecimiento fetal, dismorfia facial, alteraciones cardíacas y de miembros y alteraciones cognitivas. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se han reportado casos de hemorragias maternas (hemorragias intrauterinas) por disminución y alteración de la función plaquetaria, además de una merma de los factores K dependientes.

Dentro de la toxicidad neonatal se han reportado hepatotoxicidad, coagulopatías, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia.

Se propone utilizar dosis de ácido valproico menores a 1000 mg/día y en tomas fraccionadas.

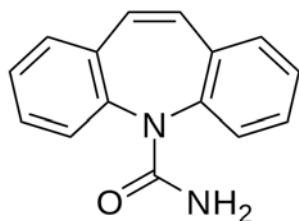
La excreción de ácido valproico en leche materna es baja y no se han reportado efectos adversos graves con el uso de este fármaco du-

rante la lactancia; por lo tanto, es considerada una droga compatible con la lactancia. A pesar de esto y dado los potenciales riesgos de trombocitopenia y hepatotoxicidad se recomienda el monitoreo del lactante.

2. CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es un derivado iminoestilbeno que tiene una estructura tricíclica similar a la de la imipramina de la cual deriva (Fig. 5). Fue sintetizada en Suiza en 1952 y su uso clínico como antiepileptico comenzó en la década de 1960. Hacia el año 1971 se reportaron por primera vez sus acciones psicotrópicas y antimaniáticas.

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CARBAMAZEPINA



FARMACODINAMIA

Si bien su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, se sabe que actúa uniéndose a la subunidad alfa de los canales de Na^+ voltaje dependientes, prolongando el tiempo de inactivación de los mismos y bloqueando así las descargas de alta frecuencia.

También se ha propuesto que su efecto antiepileptico podría estar mediado por su acción sobre receptores a benzodiacepinas, por la disminución de neurotransmisores excitatorios (glutamato y aspartato) o a través de canales de K^+ (aumentando el flujo de dicho ion); pero no queda claro si los mismos se alcanzan con dosis terapéuticas.

En relación con su espectro, la carbamazepina se utiliza en el tratamiento de las crisis parciales simples y complejas, en las crisis tónico-clónicas generalizadas y en crisis con patrones mixtos. Los pacientes que presentan crisis parciales con síntomas complejos son los que mejor responden a este fármaco. Es más eficaz en las convulsiones que se inician en el sistema límbico que en aquellas que se inician en la corteza. También se emplea para el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la carbamazepina es compleja; está influida por su escasa solubilidad y por la capacidad de numerosas drogas, incluyendo la propia carbamazepina, de inducir su metabolismo hepático. Administrada por vía oral se absorbe en forma lenta y errática en el aparato digestivo, probablemente debido a su mala solubilidad en los jugos digestivos y a sus propiedades anticolinérgicas. Es conveniente administrarla con las comidas. Alcanza la concentración plasmática máxima entre las 4 y las 8 h de administración y su biodisponibilidad es del 75 a 85%. Se une a proteínas plasmáticas en un 75%. Su concentración en LCR está relacionada con la concentración de carbamazepina libre. Se metaboliza casi en su totalidad en el hígado y la principal vía de biotransformación es a través del CYP 3A4, dando origen a numerosos metabolitos, algunos de los cuales presentan actividad antiepiléptica. Su principal metabolito, el *10,11-epóxido*, posee similar eficacia antiepiléptica que la carbamazepina y es el responsable de los efectos adversos neurotóxicos y hepatotóxicos al acumularse en niveles significativos. Posteriormente, se biotransforma en metabolitos inactivos que son excretados por orina.

La carbamazepina induce, además, las enzimas CYP 3A4, CYP 2C y UGT; es por ello que aumenta el metabolismo de numerosas drogas - incluyendo su propio metabolismo-. Dado que autoinduce su metabolismo, la vida media plasmática es variable. Luego de la administración aguda es de 18 a 55 h, disminuyendo a 5 a 26 h en tratamientos prolongados. Esta autoinducción se estabiliza luego de 3 a 6 semanas de uso.

No existe una relación lineal entre la dosis de carbamazepina administrada y la concentración plasmática del fármaco; por este motivo se solicita la monitorización de su concentración en plasma. El rango terapéutico es de 6 a 12 µg/mL.

EFFECTOS ADVERSOS

Entre el 30 y 50% de los pacientes en tratamiento con carbamazepina experimentan efectos adversos pero sólo un 5% debe discontinuar el tratamiento debido a los mismos. La mayoría se observan al comenzar el tratamiento, son de escasa gravedad y pueden revertir con la disminución o el fraccionamiento de la dosis, entre ellos los neurológicos (mareos, sedación, vértigo, ataxia, cefalea y temblor), los digestivos (náuseas, vómitos, sequedad bucal y constipación) y los oftalmológicos (diplopía, visión borrosa y *nistagmus*).

También se pueden presentar exantemas, bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular, alteraciones menstruales, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, e hiponatremia por efecto antidiurético.

Se han reportado efectos hematológicos graves como agranulocitosis o anemia aplásica, reacciones dermatológicas graves (dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica -presenta hipersensibilidad cruzada con lamotrigina- y otras reacciones de hipersensibilidad (eosinofilia, esplenomegalia y linfadenopatía).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La carbamazepina es un inductor del metabolismo de numerosos fármacos y su metabolismo puede ser inducido por una gran cantidad de fármacos. Entre las interacciones que presenta a este nivel con otros antiepilepticos, se puede mencionar que la carbamazepina disminuye los niveles séricos de valproato, lamotrigina, tiagabina y topiramato y puede aumentar o reducir los de fenitoína. A su vez, la fenitoína, el fe-noobarbital y la primidona pueden reducir a la mitad los niveles de carbamazepina y aumentar los de su metabolito 10,11-epoxi-carbamazepina, con riesgo de efectos tóxicos. Además de los anticonvulsivantes, otros inhibidores de la isoenzima CYP 3A4 incrementan los niveles plasmáticos de carbamazepina como los antagonistas de los canales de Ca^{+2} , la cimetidina, la isoniazida y los macrólidos y los inductores disminuyen su concentración plasmática (rifampicina).

Es importante tener en cuenta que la carbamazepina reduce los niveles de los anticonceptivos orales; estos últimos no serían el método anticonceptivo adecuado en pacientes que reciben carbamazepina.

En conjunto con el litio aumenta la neurotoxicidad y en forma conjunta con la clozapina aumenta el riesgo de agranulocitosis. Administrada con diuréticos incrementa el riesgo de hiponatremia, por potenciar su acción.

Hay que tener extremada precaución con su uso combinado con antidepresivos clásicos. No debe administrarse conjuntamente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y si se va a administrar luego de un antidepresivo tricíclico se debe esperar 2 semanas antes de iniciar tratamiento con carbamazepina.

INTOXICACIÓN AGUDA

Debido a su lenta absorción, el pico plasmático puede no presentarse hasta el segundo o tercer día luego de la ingesta. La intoxicación aguda puede provocar bloqueo aurículo-ventricular, estupor y coma. El tratamiento es de soporte y puede realizarse lavado gástrico hasta 12 h luego de la sobreingesta. El curso de la intoxicación se correlaciona más con la concentración del metabolito que con la de la droga madre.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Se debe desaconsejar la conducción de vehículos o el manejo de maquinarias peligrosas.

Está contraindicado su uso en personas con enfermedad hepática, cardiovascular o hematológica; también en casos de hipersensibilidad a cualquier compuesto tricíclico.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La carbamazepina se encuentra en la categoría D de la FDA.

El empleo de carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo se asoció a un incremento en la posibilidad de padecer espina bífida (1% vs. 0,03% de la población general).

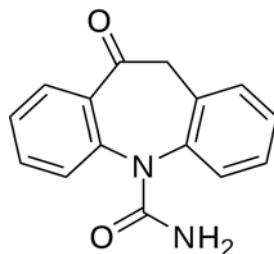
Su empleo durante el segundo y el tercer trimestre se asocian a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y hemorragias fetales. También se ha descripto un «síndrome fetal por carbamazepina» caracterizado por la presencia de malformaciones craneofaciales -especialmente el paladar hendido- microcefalia e hipoplasia ungueal.

NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS

1. OXCARBAZEPINA

La oxcarbazepina es un profármaco, cetoanálogo de la carbamazepina (Fig. 6) que fue sintetizada en 1966, mientras se buscaba un fármaco que evitara los inconvenientes del metabolito tóxico de la carbamazepina (10,11-epóxido). Se diferencia de la carbamazepina en que no provoca neurotoxicidad ni hepatotoxicidad.

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA OXCARBAZEPINA



FARMACODINAMIA

La oxcarbazepina es transformada en un 10-hidroxi-derivado (monohidroxiderivado, MHD) llamado licarbazepina. La forma activa

de la licarbazepina es el enantiómero S, llamado eslicarbazepina. La oxcarbazepina actúa tras su conversión en eslicarbazepina.

Su mecanismo de acción es similar al de la carbamazepina, bloqueando los canales de Na^+ voltaje dependientes, prolongando el tiempo de inactivación de los mismos y bloqueando así las descargas de alta frecuencia.

Está indicada su administración en monoterapia o como coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales en adultos. También como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales en niños mayores de 4 años de edad y como adyuvante en niños mayores de 2 años con epilepsia.

FARMACOCINÉTICA

La oxcarbazepina se absorbe en forma completa y la comida no afecta su absorción. Es extensamente metabolizada a su metabolito activo, MHD. Este metabolito presenta una unión a proteínas plasmáticas del 40%. El pico plasmático se alcanza en 1 a 3 h para la droga madre y en 4 a 12 h para el MHD. La vida media de la oxcarbazepina es de 2 h y la de su metabolito de 9 h. El 80% se excreta en orina.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son: cansancio, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, temblores, náuseas, vómitos. Aisladamente, se reportaron reacciones dermatológicas graves con un porcentaje variable de hipersensibilidad cruzada con carbamazepina. Los reportes de hiponatremia son más frecuentes con el uso de oxcarbazepina que con carbamazepina y dicho efecto adverso es dosis dependiente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

A diferencia de la carbamazepina, la oxcarbazepina no parece ser un inductor enzimático importante, por lo que no afectaría en forma significativa la farmacocinética de la carbamazepina, el fenobarbital o el valproato. Sin embargo, a dosis elevadas podría inhibir al CYP 2C19 e incrementar los niveles plasmáticos de la fenitoína. Asimismo, disminuye los niveles de los anticonceptivos orales por inducción del CYP 3A4. Los IMAO deben suspenderse 2 semanas antes de iniciar tratamiento con el antiepiléptico.

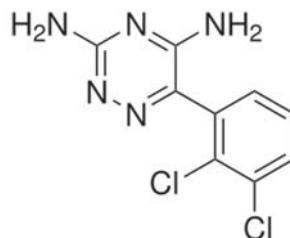
EMBARAZO Y LACTANCIA

La oxcarbazepina se encuentra en la categoría D de la FDA. Su uso en embarazo está asociado a aumento en la mortalidad, retardo del crecimiento y malformaciones (paladar hendido). No debería administrarse durante la lactancia.

2. LAMOTRIGINA

La lamotrigina tiene la estructura de una feniltriazina (Fig. 7). Inicialmente fue desarrollada como un antifolato, bajo la idea errónea de que disminuyendo las concentraciones de ácido fólico, se combatían las convulsiones. Estudios posteriores demostraron que su acción anticonvulsivante era independiente de su acción antifolato.

FIGURA 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA LAMOTRIGINA



FARMACODINAMIA

Al igual que la fenitoína y la carbamazepina, la lamotrigina actúa uniéndose a los canales de Na^+ voltaje dependientes y prolongando su período de inactivación, bloqueando, de esta manera, las descargas de alta frecuencia.

Sin embargo, la lamotrigina ha demostrado tener eficacia sobre un mayor espectro de convulsiones, lo que sugiere que debería tener otros mecanismos de acción. Se ha observado que este antiepiléptico inhibe la liberación de glutamato. Por otro lado, se ha demostrado que bloquea al receptor 5-HT_3 , mecanismo vinculado al efecto antidepresivo del fármaco.

Se la utiliza en monoterapia o en terapia combinada en las crisis parciales y en las secundariamente generalizadas; también en la epilepsia generalizada idiopática y en el síndrome de Lennox-Gastaut. Además, ha mostrado eficacia en la epilepsia crónica refractaria. En psiquiatría es utilizada para el tratamiento de mantenimiento de la depresión bipolar.

FARMACOCINÉTICA

Presenta una elevada biodisponibilidad (98%) al administrarse por vía oral, alcanzando el pico plasmático en 1 a 3 h. Su unión a proteínas es moderada (50%). Se metaboliza por glucuroniación (80-90%) originando un metabolito inactivo. La excreción se realiza por orina. No afecta a las enzimas hepáticas del citocromo P-450 y su vida media es

de 24 a 35 h. Su metabolismo se ve afectado por otros anticonvulsivantes: cuando es utilizada con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital sus concentraciones plasmáticas se reducen y cuando se la administra en forma conjunta con el valproato las mismas aumentan hasta un 25%.

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más frecuente es el exantema cutáneo máculo-papular (7%), relacionado con la dosis inicial administrada, con la rapidez en el incremento de la misma y con la utilización concomitante de valproato. Un reducido porcentaje de casos puede presentar reacciones dermatológicas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). El exantema tiende a desaparecer al discontinuar el fármaco, pudiendo resurgir al reintroducirlo.

Otros efectos adversos que se pueden presentar con lamotrigina son: mareos, ataxia, visión borrosa, astenia, dolor, prurito, cefaleas, diplopía, *nystagmus* y confusión.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El metabolismo de la lamotrigina aumenta por la acción de fármacos que inducen su metabolismo como la fenitoína, fenobarbital, primidona. Por esto, debe duplicarse la dosis inicial y de mantenimiento de lamotrigina en aquellos casos en que se realice tratamiento combinado. Por otro lado, el metabolismo de la lamotrigina disminuye por la acción de fármacos que inhiben su metabolismo como el valproato y la sertralina. Debe indicarse la mitad de la dosis inicial y la mitad de la dosis de mantenimiento que se utiliza normalmente en pacientes que realicen tratamiento combinado con estos fármacos.

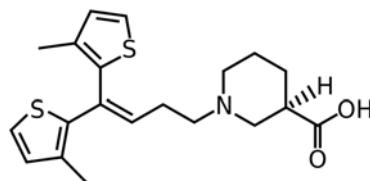
EMBARAZO Y LACTANCIA

La lamotrigina se encuentra en la categoría C de la FDA. La lamotrigina produce, durante su administración en el primer trimestre del embarazo, una tasa de teratogenia del 1,8%; pudiendo incrementar el riesgo de malformaciones faciales de la línea media, especialmente a dosis mayores de 200 mg/día.

Se ha visto que este fármaco disminuye los niveles de folatos en ratas, razón por la cual se postula sería conveniente la administración de un suplemento de ácido fólico en mujeres embarazadas.

3. TIAGABINA

La tiagabina es un análogo del ácido nipecótico (Fig. 8).

FIGURA 8. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA TIAGABINA

FARMACODINAMIA

Inhibe al transportador de GABA (GAT-1), bloqueando la recaptación presináptica de GABA y aumentando la disponibilidad de este neurotransmisor para actuar sobre la neurona post-sináptica, prolongando así la duración de las corrientes inhibitorias.

Está indicada, como coadyuvante, para tratamiento en las crisis parciales de adultos y de niños mayores de 12 años de edad.

FARMACOCINÉTICA

Administrada por vía oral su absorción es rápida, alcanzando el pico plasmático a los 45 minutos. Presenta una biodisponibilidad del 90%. La comida retarda la absorción del fármaco pero no modifica la cantidad de fármaco absorbido. Su unión a proteínas plasmáticas es del 96%. Se metaboliza en hígado principalmente a través del CYP 3A4. Entre el 25 a 63% del fármaco se excreta por orina y heces en forma de metabolitos y un 2% de la dosis oral se excreta sin cambios por orina. La vida media plasmática de eliminación de la tiagabina es de 7 a 9 h, por lo que debe administrarse de 2 a 4 veces al día.

EFEKTOS ADVERSOS

En general es bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes son: mareos, somnolencia y temblor. También se ha descripto nerviosismo, dificultades en la concentración y defectos transitorios del campo visual.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La tiagabina no modifica los niveles plasmáticos de carbamazepina, fenitoína o vigabatrina. Reduce ligeramente los niveles de valproato, aunque esta reducción no resulta clínicamente significativa.

Los antiepilépticos que inducen enzimas hepáticas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) reducen los niveles plasmáticos de tiagabina.

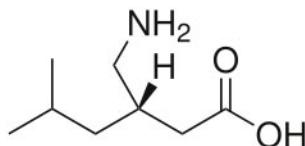
EMBARAZO Y LACTANCIA

No se recomienda su utilización ya que la experiencia de su uso en embarazo es muy limitada.

4. PREGABALINA

La pregabalina es el s-(+)-3-isobutil-GABA, un análogo estructural del GABA (Fig. 9). La estructura química y la actividad farmacológica de la pregabalina son similares a las de gabapentina.

FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PREGABALINA



FARMACODINAMIA

Si bien es un análogo del GABA y fue originalmente diseñado para comportarse como un agonista de sus receptores, su mecanismo de acción anticonvulsivante se ejerce por otra vía. La pregabalina se une a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de Ca^{+2} voltaje-dependientes en el cerebro y médula espinal. De esta manera, disminuye la entrada de Ca^{+2} en las terminaciones nerviosas presinápticas y, secundariamente, disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios tales como el glutamato, la noradrenalina o la sustancia P (mediadora del dolor).

La pregabalina se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales en adultos. También tiene otras indicaciones terapéuticas como el tratamiento de la neuralgia post-herpética, el dolor neuropático asociado con la neuropatía diabética periférica y la fibromialgia.

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe rápidamente por vía oral, alcanzando el pico plasmático a los 60 minutos luego su administración. Su biodisponibilidad es mayor al 90%. No se une a proteínas plasmáticas. Se excreta en orina casi inalterada, sin sufrir metabolismo hepático. Su vida media plasmática es de 6 h.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes son mareos y somnolencia (30%). Con menor frecuencia puede provocar incremento de peso, visión borrosa, diplopía, falta de concentración y ataxia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Un sólo estudio demostró que la carbamacepina, la oxcarbacepina y la fenitoína pueden reducir los niveles plasmáticos de la pregabalina. Esta última puede potenciar los efectos de otros depresores del SNC, como el etanol y las benzodiacepinas.

Más allá de las mencionadas, el hecho de que no tenga metabolismo hepático y que tenga muy baja unión a proteínas hace que este compuesto no tenga muchas interacciones farmacológicas de relevancia clínica.

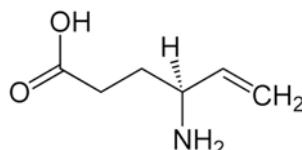
EMBARAZO Y LACTANCIA

No se aconseja su uso en esta población. No hay estudios sobre el efecto del fármaco en mujeres embarazadas pero ha demostrado toxicidad reproductiva en animales (clase C, FDA).

5. VIGABATRINA

La vigabatrina es un análogo estructural del GABA (Fig. 10).

Figura 10. Estructura química de la vigabatrina



FARMACODINAMIA

La vigabatrina inhibe de forma selectiva e irreversible a la GABA transaminasa (GABA-T), enzima encargada de la degradación de GABA. Compite con el GABA por la enzima, pero a diferencia de éste, se liga a la misma en forma covalente, por lo cual al finalizar el proceso se consume tanto la droga como la enzima («droga suicida»). De esta forma, aumentan las concentraciones de GABA en el SNC.

En 2009, la FDA aprobó su uso en adultos para el tratamiento adyuvante de crisis parciales complejas refractarias. Debido a sus efectos adversos, solo debería ser utilizada en pacientes que no hayan obtenido respuesta a varios tratamientos implementados previamente.

FARMACOCINÉTICA

Presenta una completa absorción al administrarse vía oral, alcanzando el pico plasmático a las 0,5 a 3 h. Su vida media plasmática es de

7 h. No se une a proteínas plasmáticas ni presenta metabolismo hepático, y su excreción es renal.

EFEKTOS ADVERSOS

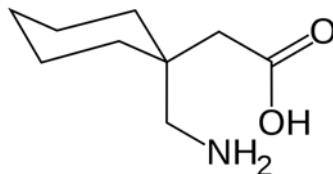
Los más frecuentes son sedación y fatiga. Con menor frecuencia se observa cefalea, mareos, diplopía y confusión. Todos estos efectos son reversibles.

Debido a que se asocia a pérdida de la visión bilateral en forma progresiva y permanente, su uso debe reservarse únicamente para casos refractarios a otros tratamientos.

6. GABAPENTINA

Al igual que la pregabalina, la gabapentina es un análogo sintético del GABA (Fig. 11). Fue desarrollada al intentar buscar un compuesto que tratara la espasticidad. Para conseguir este compuesto, los desarrolladores agregaron a la molécula del GABA un anillo ciclohexano (Fig. 11), el cual le daba más liposolubilidad y le permitía atravesar bien la BHE.

FIGURA 11. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA GABAPENTINA



FARMACODINAMIA

Al igual que para la pregabalina, si bien es un análogo del GABA, su mecanismo de acción anticonvulsivante se ejerce por otra vía. Su acción estaría mediada por la inhibición de la corriente de Ca^{+2} generada por los canales de Ca^{+2} voltaje dependientes. Este mecanismo también explicaría su acción analgésica.

En la actualidad se indica tanto en adultos como en niños mayores a 6 años, asociada a otros antiepilepticos, para el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria. También ha sido aprobada como analgésico para el tratamiento de la neuralgia post-herpética (y otras neuralgias).

FARMACOCINÉTICA

Con la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina se observan después de 2 ó 3 h. Los alimentos ri-

cos en aminoácidos la aumentan y los antiácidos la reducen. La absorción de la gabapentina es dependiente de un transportador y el mismo es saturable. Por esto, posee una cinética lineal hasta la dosis media de 1800 mg/día y, a partir de esta dosis, las concentraciones séricas de la gabapentina son menores a las esperadas pues disminuye la cantidad absorbida frente a la administrada. Reduce su biodisponibilidad del 60 a 70% con más de 1800 mg/día y al 35% con más de 3600 mg/día. La gabapentina apenas se une a proteínas plasmáticas. Aproximadamente, el 90% de la droga administrada se elimina por vía renal sin metabolizar. No se metaboliza en hígado, lo que representa una ventaja ya que no presentaría interacciones en el metabolismo a la hora de administrarla con otros anticonvulsivantes inductores o inhibidores del metabolismo hepático.

La vida media plasmática es de 5 a 7 h, por lo que hay que administrarla en 3 tomas diarias para mantener un nivel eficaz. La eliminación renal se relaciona linealmente con el *clearance* de creatinina por lo que se deben modificar las dosis en insuficiencia renal y en ancianos.

EFEKTOS ADVERSOS

En general, es un fármaco bien tolerado. Sus principales reacciones adversas son dosis-dependientes, afectando al SNC (sомнolencia, mareo, ataxia, fatiga, temblor, diplopía y vértigo), el aparato gastrointestinal (faringitis y dispepsia) y, en algunos pacientes, genera aumento de peso.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La coadministración con antiácidos que contienen aluminio o magnesio reduce su biodisponibilidad en un 24%. También se pueden potenciar sus efectos con otros depresores del SNC, como el etanol y las benzodiacepinas. Más allá de las mencionadas, el hecho de que no tenga metabolismo hepático y que tenga muy baja unión a proteínas hace que este compuesto no tenga muchas interacciones farmacológicas de relevancia clínica.

EMBARAZO Y LACTANCIA

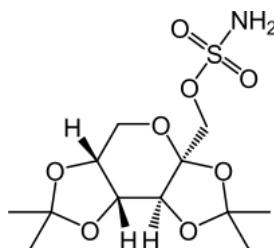
No se aconseja su uso en esta población. No hay estudios sobre el efecto del fármaco en mujeres embarazadas pero ha demostrado toxicidad reproductiva en animales (clase C, FDA).

7. TOPIRAMATO

El topiramato fue descubierto en 1979 mientras se buscaban nuevas drogas antidiabéticas. Se especulaba que este compuesto podría inhibir la enzima fructosa-1,6-bifosfatasa. Sus efectos antiepilépticos fueron descubiertos casualmente y se lo comenzó a comercializar con esa indicación a partir de 1997.

Desde el punto de vista químico, es un derivado sulfamado sustituido del monosacárido d-fructosa (Fig. 12) y difiere estructuralmente de otros antiepilépticos.

FIGURA 12. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL TOPIRAMATO



FARMACODINAMIA

Si bien se desconoce el mecanismo exacto a través del cual el topiramato ejerce su efecto anticonvulsivante, mediante estudios electrofisiológicos y bioquímicos se han identificado tres mecanismos que potencialmente podrían contribuir a la eficacia de este fármaco.

Por un lado, se observó que este compuesto inhibe los potenciales de acción cuando éstos son generados de forma repetitiva a través de una despolarización sostenida, lo cual sugiere un bloqueo de los canales de Na^+ voltaje dependientes. Además, incrementa la frecuencia a la cual el GABA activa a los receptores GABA_A y mejora la habilidad del GABA para inducir el flujo de iones de cloro a la neurona, sugiriendo que el topiramato potenciaría la actividad de este neurotransmisor. Por último, el topiramato antagonizó la habilidad del kainato para activar al receptor kainato/AMPA (ácido α -amino-3-hidroxí-5-metilisoxazol-4 propiónico), que es un subtipo de los receptores de glutamato, pero no se observó un efecto aparente sobre la actividad del NMDA (N-metil-D-aspartato) en el receptor de NMDA.

Otros mecanismos como el moderado efecto inhibidor de alguna de las isoenzimas de la anhidrasa carbónica se considera que pueden estar más relacionados con sus efectos adversos (la nefrolitiasis y las parestesias) que con su acción terapéutica.

FARMACOCINÉTICA

Su absorción oral es buena, con un pico plasmático a las 2 h y una biodisponibilidad del 80%. Tiene un volumen de distribución de 0,7 L/kg y su unión a proteínas plasmáticas está entre 15 a 45%. Parte se metaboliza en el hígado (40%) y parte se excreta por vía renal de forma inalterada (60%). Su vida media plasmática de eliminación es de 18 a 24 h.

EFFECTOS ADVERSOS

En general, es un fármaco bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos relacionados al topiramato son de naturaleza benigna.

Entre sus reacciones adversas dosis-dependientes más frecuentes se encuentran los trastornos gastrointestinales, la pérdida de peso, las parestesias en extremidades y cara y los efectos sobre el SNC (cansancio, enlentecimiento motor, diplopía, vértigo, dificultades en la atención, déficit en la memoria y ataxia).

El 1,5% de los pacientes tratados con topiramato presentaron litiasis renal; esto representa de 2 a 4 veces más de lo esperado. Es por ello que se recomienda aumentar la ingesta de líquidos, no sumar otros fármacos inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica (ej. acetazolamida) y tomar precauciones en pacientes con gota y en los que tienen disfunción paratiroides. También se debe evitar la asociación con antiácidos. El uso de topiramato se asocia a una reducción de los niveles de bicarbonato en suero de 4 mmol/L en promedio.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La carbamazepina reduce los niveles de topiramato en un 40% y los de la fenitoína en un 48%. A su vez, el topiramato disminuye las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

El topiramato puede potenciar la acción de depresores del SNC como el alcohol. Dada la importancia de la excreción renal en la eliminación del topiramato, se pueden dar varias interacciones con fármacos que afecten la función renal como los AINE, diuréticos tiazídicos, etc.).

El topiramato aumenta la eliminación de los anticonceptivos orales, por lo que se debe considerar la posibilidad de una disminución en su eficacia contraceptiva. Se recomienda el uso de anticonceptivos con dosis de estrógeno mínimas (de 50 µg) o emplear un método anticonceptivo alternativo.

Se recomienda tener precaución al emplear agentes que predisponen a la nefrolitiasis en pacientes tratados con topiramato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz J. *Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica*. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.
2. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
3. Micheli FE. *Neurología*. 2^a ed. Buenos Aires, Panamericana, 2010.
4. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
5. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico*. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
6. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. 2^a ed. Buenos Aires, Panamericana, 2009.
7. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
8. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.
9. Virani AS, Bechlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of Psychotropic Drugs*. 19th rev. ed. Hogrefe & Huber Publishers, 2012.

FÁRMACOS ANTIDEMENCIALES

FÁRMACOS ANTIDEMENCIALES

Federico Rebok

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome adquirido, crónico y progresivo caracterizado por la presencia de un deterioro cognitivo (amnesia, afasia, apraxia, agnosia) o una alteración conductual (depresión, delirios, alucinaciones, falsos reconocimientos, etc.), o ambos, suficientemente importantes como para provocar un deterioro significativo del funcionamiento personal, laboral o social del paciente. Para realizar el diagnóstico de demencia, el paciente debe presentar un nivel de conciencia normal. Esto quiere decir que el diagnóstico de demencia no puede realizarse en presencia de un síndrome confusional agudo aunque éste constituya una intercurrencia frecuente en los pacientes dementes.

La edad constituye el principal factor de riesgo para padecer una demencia, y el riesgo de presentarla aumenta especialmente a partir de los 65 años. La enfermedad de Alzheimer representa la principal causa de demencia en la población geronte: supone el 60 a 70% de todas las demencias. La segunda demencia más frecuente es la demencia vascular; mientras que entre otras demencias de frecuente diagnóstico caben citar a la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal.

Existen dos grandes hipótesis que explican la signo-sintomatología que se presenta en la demencia de más frecuente aparición, es decir, la enfermedad de Alzheimer: la hipótesis colinérgica y la hipótesis glutamatérgica. La *hipótesis colinérgica* postula que en la enfermedad de Alzheimer se produce una degeneración del núcleo basal de Meynert, el cual contiene neuronas que liberan acetilcolina; y que la destrucción de dichas neuronas genera un déficit en la neurotransmisión colinérgica central, que es la base de la principal función cognitiva que se afecta en forma progresiva: la memoria. Esta hipótesis aporta la base racional para el empleo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Complementariamente, la *hipótesis glutamatérgica* postula que la excitotoxicidad glutamatérgica mediada por la activación excesiva de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) parece contribuir en la muerte neuronal que se observa

en la enfermedad de Alzheimer al incrementar los niveles de calcio intracelular y de esta manera disparar una cascada de eventos que en última instancia conducen a la muerte neuronal. Esta hipótesis aporta la base racional para el empleo de los antagonistas del receptor NMDA en esta enfermedad.

1. FÁRMACOS ANTICOLINESTERÁSICOS

Las drogas anticolinesterásicas son un grupo de fármacos que aumentan la disponibilidad de acetilcolina en la corteza cerebral y el hipocampo al inhibir la enzima que la degrada, la acetilcolinesterasa (AChE). Constituyen una medicación sintomática, ya que no son capaces de interrumpir la degeneración neuronal.

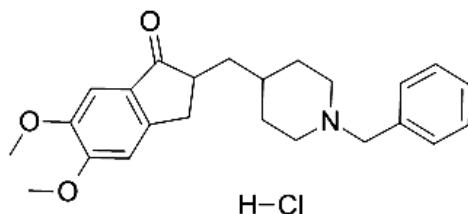
Cuatro fármacos anticolinesterásicos fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su empleo en la enfermedad de Alzheimer: tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. La tacrina fue el primer anticolinesterásico aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada; sin embargo, ha dejado de ser comercializada por ser hepatotóxica.

DONEPEZILO

FARMACODINAMIA

El donepezilo (ver Fig. 1) es un derivado piperidínico que inhibe reversible y selectivamente a la acetilcolinesterasa; impide que esta enzima hidrolice a la acetilcolina y de esta manera incrementa sus concentraciones en el espacio sináptico, promoviendo así un aumento de la neurotransmisión colinérgica. El efecto del donepezilo puede decrecer a medida que avanza la enfermedad ya que se produce una merma progresiva de la cantidad de neuronas colinérgicas que se mantienen funcionalmente intactas.

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL DONEPEZILO



Se ha demostrado que, comparado con placebo, el donepezilo produce una mejoría modesta de las funciones cognitivas y mejora las actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad de Alzheimer. También parece mejorar los síntomas psicóticos y afectivos de la enfermedad.

El donepezilo actúa selectivamente sobre el SNC y presenta escasa actividad periférica, lo que explicaría su perfil favorable de efectos adversos, ya que no incrementa de manera significativa los niveles de acetilcolina en el aparato gastrointestinal.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: el donepezilo se absorbe bien sin que la comida influya significativamente. Su biodisponibilidad oral es del 100%. Su pico plasmático se produce 3 a 4 h después de su administración. Después de su administración en dosis múltiples, alcanza un estado estacionario luego de los primeros 15 días.

Distribución: presenta una unión a proteínas plasmáticas del 96%.

Metabolismo: se metaboliza a través de las isoenzimas CYP 2D6 y 3A4, y se conjuga con ácido glucurónico. Genera cuatro metabolitos principales, de los cuales dos son activos.

Excreción: se excreta por orina. Su vida media plasmática de eliminación es de aproximadamente 70 h, lo cual permite administrarlo en una sola toma diaria.

En la Tabla 1 se indican las principales características farmacocinéticas del donepezilo.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA Y DE LA MEMANTINA (MODIFICADO DE JUFE G. *PSICOFARMACOLOGÍA PRÁCTICA*. 3^a ED. BUENOS AIRES, POLEMOS, 2012).

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD ORAL (%)	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	METABOLISMO	VIDA MEDIA (h)
Donepezilo	100	96%	CYP 2D6 y 3A4	70
Rivastigmina	40	40%	Hidrólisis	1,5
Galantamina	90	18%	CYP 2D6 y 3A4	7
Memantina	100	45%	Escaso metabolismo hepático Excreción renal inalterada (57-82%)	60-80

EFFECTOS ADVERSOS

Se los puede dividir en frecuentes y complejos.

- *Frecuentes*: pueden presentarse efectos adversos de la serie colinérgica: náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, cefaleas, calambres musculares, fatiga y anorexia, pero éstos suelen ser breves y limitados en el tiempo (duración menor o igual a 2 días). De todas maneras, se recomienda realizar una titulación lenta y gradual del fármaco para evitar principalmente la aparición de los efectos adversos gastrointestinales.

- *Complejos*: son menos frecuentes y también se derivan del efecto colinérgico: bradicardia, empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbación de la obstrucción urinaria en los hombres. Se debe evitar el empleo de este compuesto en pacientes con bradicardia.

El donepezilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a otros derivados piperidínicos.

Por su efecto vagotónico, el donepezilo puede producir alteraciones en el nódulo sinusal o en el nódulo aurículo-ventricular, lo cual puede traducirse en la presentación de bradicardia o bloqueo cardíaco. Por este motivo, debe utilizarse con cuidado en pacientes que presentan afecciones cardíacas. El donepezilo se ha asociado a la aparición de episodios síncopeales.

Además, por idéntico mecanismo incrementa la secreción ácida en el estómago, factor a tener en cuenta en pacientes que presentan riesgo incrementado de presentar úlceras (por ejemplo, pacientes que toman AINE y/o corticoides).

Por el mismo mecanismo se debe ser cauto en su administración en pacientes que presentan asma o EPOC.

El efecto colinomimético también puede traducirse en la aparición de convulsiones, aunque éstas también pueden aparecer como manifestación propia de la enfermedad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

FARMACODINÁMICAS

El efecto colinérgico del donepezilo puede potenciar los efectos relajantes musculares de la succinilcolina durante la anestesia.

Los fármacos con actividad anticolinérgica (biperideno, trihexifenidilo, difenhidramina) pueden reducir los efectos terapéuticos del donepezilo.

Los β -bloqueantes pueden potenciar el efecto bradicardizante del donepezilo.

FARMACOCINÉTICAS

Puede presentar interacciones con todos aquellos fármacos que inhiben al CYP 2D6 (paroxetina, fluoxetina) y 3A4 (por ejemplo, macrólidos, ketoconazol, quinidina, cimetidina) los cuales incrementarán los niveles plasmáticos de esta droga -con el consecuente riesgo de toxicidad colinérgica-, y con los fármacos que inducen al CYP 2D6 y 3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, dexametasona), los cuales pueden producir un decremento en la concentración plasmática del donepezilo y generar niveles subterapéuticos del mismo.

INTOXICACIÓN AGUDA

La intoxicación aguda con donepezilo puede desencadenar una crisis colinérgica: náuseas graves, vómitos, hipersalivación, sudoración profusa, diaforesis, bradicardia, hipotensión, debilidad muscular progresiva con depresión respiratoria, shock y convulsiones.

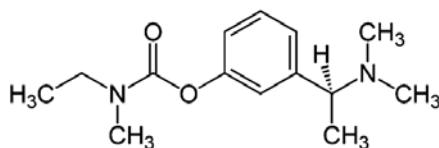
USO DEL DONEPEZILO EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL

No se producen cambios significativos en la farmacocinética del donepezilo en pacientes con función hepática y/o renal alterada.

RIVASTIGMINA

FARMACODINAMIA

La rivastigmina (ver Fig. 2) es un derivado carbamato que inhibe en forma pseudoirreversible a la acetilcolinesterasa y que también actúa sobre la butirilcolinesterasa (o sea, inhibe ambas enzimas). Promueve la neurotransmisión colinérgica al incrementar los niveles de acetilcolina (especialmente en corteza cerebral e hipocampo), y su acción disminuye con el progreso de la enfermedad, al disminuir el número de neuronas colinérgicas que se mantienen funcionalmente intactas. La inhibición de la butirilcolinesterasa podría tener implicancias clínicas significativas ya que su actividad se vuelve mayor durante los estadios tardíos de la enfermedad de Alzheimer, cuando declina la actividad de la acetilcolinesterasa. Esto haría que la rivastigmina se vuelva importante en el tratamiento de los estadios más avanzados de esta demencia, aunque esto deberá ser confirmado en ensayos clínicos.

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA RIVASTIGMINA

La rivastigmina podría tener efectos beneficiosos modestos sobre la cognición y la conducta (depresión, apatía, ideación delirante y alucinaciones), mejorando el nivel funcional del paciente y reduciendo el empleo de psicofármacos.

FARMACOCINÉTICA

La rivastigmina puede administrarse por vía oral o en parche transdérmico.

El parche transdérmico de rivastigmina se aplica una vez al día sobre piel limpia, seca, libre de vello e intacta (sin irritación ni erosiones), en un lugar donde no sea frotado por ropa ajustada. Se prefiere su aplicación en la espalda (donde es más difícil de ser removido por pacientes agitados), pero también se lo puede aplicar en la parte superior del brazo o en el tórax. Se debe rotar el sitio de aplicación en forma diaria a fin de evitar irritaciones en la piel (no se debería utilizar el mismo sitio durante un lapso de 14 días). Esta vía disminuye los picos plasmáticos ocasionados por la administración oral y mejora los niveles estacionarios de la droga. El parche transdérmico de rivastigmina mejora la tolerabilidad gastrointestinal del fármaco en comparación con la vía oral, hecho que permite utilizar dosis mayores.

Absorción: administrada por vía oral, la rivastigmina se absorbe en forma rápida y completa y presenta una biodisponibilidad del 40%. El alimento retrasa su absorción, disminuye la concentración máxima de la droga e incrementa en un 25% el área bajo la curva del fármaco. El pico plasmático se alcanza en aproximadamente 1 h tras su administración oral, y en 10 a 16 h luego de la primera dosis de su administración en parche.

Distribución: su unión a proteínas plasmáticas es del 40%.

Metabolización: es metabolizada (hidrolizada) en forma rápida y extensa por la colinesterasa, de la cual es sustrato, y no es metabolizada por el citocromo P-450, motivo por el cual presenta escasas interacciones farmacocinéticas. Su vida media de eliminación es de 1,5 h (vía oral) y de 3 h (tras la remoción del parche). Sus metabolitos se excretan

por orina en un 95%. A pesar de su vida media corta, el fármaco se une covalentemente a la enzima, por lo que su duración de acción se incrementa a 7 a 9 h («pseudoirreversible»). Es por ello que puede administrarse en dos tomas diarias.

La cinética de eliminación de la rivastigmina es lineal en el rango de dosis bajas y no lineal en el rango de dosis altas.

Excreción: urinaria.

Las principales características farmacocinéticas de la rivastigmina se presentan en la Tabla 1.

EFECTOS ADVERSOS

La rivastigmina se ha asociado a una considerable presencia de reacciones adversas gastrointestinales, sobre todo náuseas y vómitos (es peor tolerada que el donepezilo); también anorexia (con pérdida de peso, especialmente en mujeres), diarrea y pérdida de peso. Estos efectos adversos se producen principalmente durante el incremento de la dosis y disminuyen durante la fase de mantenimiento. Mejoran cuando el fármaco se ingiere con las comidas o con fármacos antieméticos, o cuando se utiliza la vía transdérmica (parches). La rivastigmina también se ha asociado a la presencia de mareos y agresividad.

La aparición de efectos adversos es más frecuente en las mujeres.

La rivastigmina se encuentra contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o a derivados del carbamato.

Como ya se ha mencionado para el caso del donepezilo, por la acción colinomimética de la rivastigmina se debe ser cauto durante su administración a pacientes con alteraciones cardiovasculares y respiratorias, úlceras, convulsiones, o que reciban succinilcolina como relajante muscular durante la anestesia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

FARMACODINÁMICAS

Puede interactuar con fármacos anticolinérgicos como biperideno, trihexifenidilo, difenhidramina, los cuales antagonizan los efectos de la rivastigmina; colinomiméticos y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, los cuales potencian su efecto.

También puede incrementar la relajación muscular de la succinilcolina durante la anestesia.

Los β -bloqueantes pueden potenciar el efecto bradicardizante de la rivastigmina.

FARMACOCINÉTICAS

La rivastigmina presenta escasas interacciones farmacocinéticas ya que posee una escasa unión a proteínas plasmáticas y no es metabolizada por el citocromo P-450 en forma extensa.

La nicotina puede incrementar el *clearance* de la rivastigmina en un 23%.

INTOXICACIÓN AGUDA

Se caracteriza por la presencia de náuseas graves, vómitos, diarrea, síncope, incontinencia urinaria e intestinal, y fasciculaciones de la lengua.

USO DE LA RIVASTIGMINA EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL

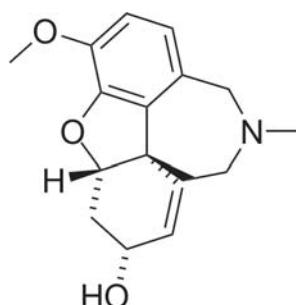
El *clearance* de rivastigmina disminuye un 60% en pacientes con enfermedad hepática y un 65% en pacientes con insuficiencia renal moderada.

GALANTAMINA

FARMACODINAMIA

La galantamina (ver Fig. 3) es un alcaloide fenantreno que inhibe en forma competitiva y reversible a la acetilcolinesterasa promoviendo, de esta manera, un incremento de la neurotransmisión colinérgica. Además, actúa como modulador alostérico del receptor nicotínico: se une a un sitio diferente del de la acetilcolina provocando un cambio conformacional del mismo. Este último efecto podría ser de importancia, ya que los receptores nicotínicos juegan un rol en la memoria y la atención; de todas maneras, los beneficios clínicos de dicho efecto aún no han sido probados.

FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA GALANTAMINA



La galantamina se encuentra indicada en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada: parece mejorar modestamente los síntomas cognitivos, retrasar el declive de la autonomía funcional del paciente y mejorar los síntomas conductuales de la demencia.

FARMACOCINÉTICA

La galantamina se absorbe en forma rápida y completa. La forma de liberación inmediata alcanza su pico plasmático en aproximadamente 1 h y la de liberación prolongada, en 4,5 a 5 h. Su biodisponibilidad por vía oral es del 90%. La unión a proteínas plasmáticas es sólo del 18%.

El hígado la metaboliza a través del CYP 2D6 y 3A4, tras lo cual es conjugada con ácido glucurónico y excretada por orina. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 7 h. El clearance de galantamina es un 20% menor en la mujer debido al menor peso corporal.

Las principales características farmacocinéticas de la galantamina se presentan en la Tabla 1.

EFEKTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos más frecuentes y que se asocian con el abandono del tratamiento, se incluyen los gastrointestinales (náuseas y vómitos -más frecuentes que con donepezilo-, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, anorexia), vértigo y síncope. Pueden ser aminorados con una titulación lenta del fármaco.

La galantamina se encuentra contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco y en insuficiencia hepática o renal grave.

Por su efecto colinomimético/vagotónico, se deben tomar las mismas precauciones que ya han sido señaladas para el donepezilo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

FARMACODINÁMICAS

Puede interactuar con fármacos anticolinérgicos, los cuales antagonizan su acción farmacológica. Por otra parte, incrementa la acción colinomimética de los fármacos colinérgicos. Puede aumentar el efecto bradicardizante de los β -bloqueantes y la digoxina. También puede incrementar la relajación muscular de la succinilcolina durante la anestesia.

FARMACOCINÉTICAS

Los fármacos que inhiben al CYP 2D6 (por ejemplo, paroxetina y fluoxetina) pueden incrementar hasta un 40% la biodisponibilidad de la galantamina. Asimismo, los inhibidores del CYP 3A4 (por ejemplo, macrólidos, ketoconazol, quinidina, cimetidina) incrementan entre un 12 y un 30% su biodisponibilidad. En estos casos cabe esperar un incremento en los efectos adversos colinérgicos (náuseas y vómitos fundamentalmente), por lo que deberá reducirse la dosis de galantamina.

Los fármacos que inducen al CYP 2D6 y 3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, dexametasona), producen un decremento en la concentración plasmática de la galantamina.

INTOXICACIÓN AGUDA

La intoxicación aguda se caracteriza por la presencia de síntomas de la serie colinérgica: náuseas graves, vómitos, espasmos gastrointestinales, salivación, lagrimeo, debilidad muscular, fasciculaciones, incontinencia urinaria y fecal, sudoración, bradicardia, hipotensión, *shock* y convulsiones.

USO DE GALANTAMINA EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL

En la insuficiencia hepática el *clearance* de galantamina disminuye levemente, y en estos pacientes se desaconseja el empleo de dosis muy altas. En pacientes con insuficiencia hepática grave (escala *Child* > 9) el uso de galantamina está contraindicado.

En la insuficiencia renal la depuración de la galantamina disminuye hasta dos tercios. En pacientes con fallo renal la dosis diaria no debería exceder los 16 mg, y en pacientes con un *clearance* de creatinina < 9 mL/min el empleo de este fármaco está contraindicado.

2. FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR NMDA

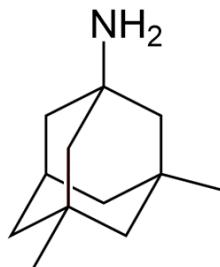
MEMANTINA

FARMACODINAMIA

La activación persistente de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) por el glutamato contribuiría a la producción de sintomatología en la enfermedad de Alzheimer, ya que permitiría una entrada masiva de calcio activando los mecanismos de muerte neuronal y degeneración

(excitotoxicidad). La memantina (ver Fig. 4) es un análogo estructural de la amantadina que bloquea los receptores NMDA (por antagonismo no competitivo), e inhibe, pues, la acción excitotóxica del glutamato.

FIGURA 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA MEMANTINA



La memantina tiene un doble mecanismo de acción: cuando existe una reducción de la liberación de glutamato produce una mejoría de la neurotransmisión, funcionando como agonista de los receptores AMPA, favoreciendo la entrada de sodio y potasio y regulando las acciones fisiológicas del glutamato sobre la memoria y el aprendizaje; mientras que en presencia de una liberación patológica del glutamato, inhibe su acción excitotóxica al bloquear los receptores NMDA. Esto es importante ya que, a diferencia de otros antagonistas del receptor NMDA, la memantina es capaz de prevenir la activación patológica de estos receptores sin impedir, a la vez, su normal funcionamiento en relación a la plasticidad neuronal -la cual se halla involucrada en los procesos de aprendizaje y memoria-. Es decir que la memantina bloquea la activación patológica (excesiva) pero no fisiológica de los receptores.

Este fármaco se encuentra indicado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a grave. La memantina parece mejorar modestamente los síntomas cognitivos, conductuales y las actividades de la vida diaria de los pacientes.

Además, la memantina (utilizada en dosis adecuadas) es bien tolerada en su administración conjunta con los anticolinesterásicos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: la memantina se administra por vía oral; su absorción no se modifica con los alimentos y su biodisponibilidad por vía oral es del 100%. Alcanza su pico plasmático en 3 a 7 h.

Distribución: su unión a proteínas plasmáticas es baja (45%) y alcanza altas concentraciones en el cerebro (región temporal e hipotálamo).

Metabolismo: es pobremente metabolizada y la mayoría de la dosis administrada (57 a 82%) se excreta sin cambios en orina; el resto se excreta por las heces. Su vida media plasmática es de 60 a 80 h.

Excreción: es principalmente renal. El *clearance* renal incluye la secreción tubular activa del fármaco. La alcalinización de la orina enlentece la excreción del fármaco mientras que la acidificación de la misma la acelera.

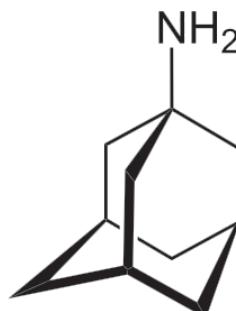
Las principales características farmacocinéticas de la memantina se presentan en la Tabla 1.

EFEKTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos dosis dependientes y más frecuentes con la titulación rápida se incluyen la sedación y la confusión, además del insomnio o somnolencia, mareos, vértigos, fatiga, tos, dolor de espalda, cefaleas, constipación, aumento de la actividad psicomotora e hiperoxcitabilidad. Menos frecuentemente, se pueden presentar crisis epilépticas y alucinaciones. La aparición de síntomas psicóticos es frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson que reciben tratamiento combinado con fármacos antiparkinsonianos.

Debido a su analogía estructural con la amantadina (ver Fig. 5), la memantina está contraindicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a este fármaco. Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, síndromes confusionales, o en combinación con otros fármacos que actúen sobre el SNC.

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA AMANTADINA (COMPÁRESE CON AQUELLA DE LA MEMANTINA –FIG. 4-)



En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave se produce acumulación de memantina, y se requiere un ajuste de dosis cuando el *clearance* de creatinina disminuye por debajo de 50 ml/min. Se

debe evitar su empleo en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 9 ml/min).

La alcalinización de la orina (pH > 8; por ejemplo, por uso continuo de antiácidos o por cambios drásticos en la dieta) puede reducir la eliminación renal e incrementar los niveles plasmáticos de memantina. Es por ello que algunos autores recomiendan monitorear el pH urinario mientras se utiliza este fármaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La memantina presenta numerosas interacciones medicamentosas, las cuales se pueden dividir en interacciones farmacodinámicas e interacciones farmacocinéticas.

FARMACODINÁMICAS

La memantina incrementa los efectos de la L-dopa y otros agentes dopaminérgicos y anticolinérgicos y parece disminuir la eficacia de los fármacos antipsicóticos y barbitúricos.

No se ha evaluado en forma sistemática el uso de la memantina con otros antagonistas del receptor NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano). Por lo tanto, se los deberá utilizar con cuidado. Se desaconseja el uso concomitante con amantadina.

FARMACOCINÉTICAS

Los fármacos que *alcalinizan* la orina (por ejemplo, antiácidos, bicarbonato de sodio e inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida) pueden reducir el *clearance* de memantina hasta en un 80% e incrementar sus niveles plasmáticos y efectos adversos si el pH supera el valor de 8.

Los fármacos que utilizan el mismo *sistema de transporte renal que la amantadina*: cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina, nicotina, trimetoprima, metformina, podrían incrementar los niveles plasmáticos de la memantina.

Debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas, la memantina no desplaza de su unión a fármacos como la warfarina.

INTOXICACIÓN AGUDA

Se ha asociado a la presencia de cansancio, debilidad y/o diarrea. También se han presentado náuseas, vómitos, somnolencia, vértigo, confusión, agitación, alucinaciones visuales, alteraciones de la marcha y convulsiones. Si bien sólo se han reportado un número reducido de

casos de intoxicación con memantina (sobredosificación), ninguno de ellos fue letal y todos resolvieron con medidas de sostén y vigilancia, sin presentar secuelas.

USO DE LA MEMANTINA EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL

El fármaco se acumula en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se requiere una reducción de la dosis en pacientes con un *clearance* de creatinina menor a 50 ml/min (insuficiencia renal moderada) y se desaconseja su empleo en la insuficiencia renal grave.

Como la memantina se elimina parcialmente por glucuronización hepática, se recomienda disminuir la dosis en pacientes con enfermedad hepática moderada a grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutical Press, 2013.
2. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2012; 16 (21): 1-470.
3. Cummings JL, Mega MS. *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. Oxford, Oxford University Press, 2003.
4. *Drug Facts and Comparisons. Pocket version - Central Nervous System Agents*. St. Louis, Missouri, Wolters Kluwer Health, 2009.
5. Erkinjuntti T, Kurz A, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
6. Farlow M. Do cholinesterase inhibitors slow progression of Alzheimer's disease? *Int J Clin Pract* 2002; (suppl. 127): 37-44.
7. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2004; 45 (5): 583-595.
8. Jufe S. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
9. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

10. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 2: CD003154. DOI: 10.1002/14651858. CD003154.pub5.
11. Robert P. Understanding and Managing Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Focus on Rivastigmine. *Curr Med Res Opinion* 2002; 18 (3): 156-171.
12. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
13. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ. Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2^a ed. Buenos Aires, Panamericana, 2009.
14. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 7th ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2010.
15. Serrano C, Allegri R. Tratamiento farmacológico de la demencia. En: Wikinski S, Jufe G. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p. 325-338.
16. Tariot PN, Solomon PR, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.
17. Virani AS, Bechlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Procyshyn RM. *Clinical handbook of Psychotropic Drugs*. 19th, revised and expanded ed. Hogrefe & Huber Publishers, 2012.

FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES

FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES

Federico Manuel Daray y Carolina Patricia Kralj

INTRODUCCIÓN

Bajo el término «psicoestimulantes» se agrupa una extensa lista de sustancias que tienen como característica elevar el nivel de actividad, vigilancia o alerta del sistema nervioso central (SNC).

A lo largo de este capítulo se describirá exclusivamente la farmacología de aquellos psicoestimulantes que tienen uso médico. A éstos se los dividirá, de acuerdo con su estructura química, en psicoestimulantes anfetamínicos (anfetaminas, metilfenidato y pemolina-Mg²⁺) y psicoestimulantes no anfetamínicos (modafinilo y armodafinilo).

PSICOESTIMULANTES ANFETAMÍNICOS

Los psicoestimulantes de tipo anfetamínico son un grupo de compuestos que tienen una estructura química análoga a las anfetaminas. Los fármacos de este grupo comparten propiedades clínicas y efectos adversos. El grupo incluye a las anfetaminas, el metilfenidato y la pemolina-Mg²⁺.

ANFETAMINAS

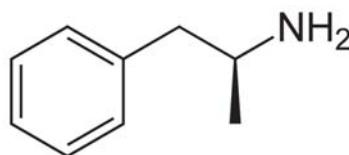
Desde el punto de vista químico, las anfetaminas son derivados de la feniletilamina. Con el término genérico de «anfetaminas» se designa a las tres formas estructurales activas que se diferencian por la posición del carbono asimétrico: la forma racémica (d, l-anfetamina), la dextroanfetamina (d-anfetamina) y la levoanfetamina (l-anfetamina).

Si bien fueron sintetizadas en 1887 por el químico alemán L. Edelmann, recién en 1937 Charles Bradley las empleó para el tratamiento de niños con problemas de conducta. Las investigaciones de Bradley fueron originalmente diseñadas para tratar la cefalea empleando un estimulante anfetamínico, el sulfato de benzedrina. La droga no tuvo ningún efecto sobre las cefaleas; sin embargo, produjo marcados cambios a nivel conductual. Este investigador trató a 45 niños observando mejoría significativa en 30 de ellos. Esta mejoría se observó principalmente en la hiperactividad, aunque también encontró cambios en la conducta y en el rendimiento académico. Este trabajo dio origen a la

psicofarmacología infantil, produciéndose un gran avance en el tratamiento de lo que hoy conocemos como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

En la actualidad, el uso de las anfetaminas ha disminuido por existir alternativas terapéuticas igual de eficaces pero con menor toxicidad. Durante años, la anfetamina más empleada ha sido la dextroanfetamina cuya farmacología se describe a continuación (Fig. 1). Esta sustancia no se comercializa en nuestro país.

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA DEXTROANFETAMINA



MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las anfetaminas no se conoce con exactitud. Se sabe que aumentan los niveles de dopamina (DA), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) en la brecha sináptica a través de diferentes mecanismos. Por un lado, estimulan la liberación de DA, NA y 5-HT desde su sitio de almacenamiento en las vesículas de las terminales sinápticas. Por otro lado, inhiben a los recaptadores para DA y NA. Con dosis más altas, también podrían estimular en forma directa receptores adrenérgicos y dopaminérgicos a nivel postsináptico. Además, las anfetaminas tendrían un modesto y reversible efecto inhibidor de la monoaminoxidasa A (MAO A).

La combinación de estos mecanismos promovería la transmisión del impulso nervioso principalmente en las redes neuronales noradrenérgicas y dopaminérgicas. Actuando sobre el sistema activador reticular ascendente (SARA) provocarían un aumento del estado de alerta; su efecto sobre el hipotálamo generaría supresión del apetito; y su acción a nivel del cortex prefrontal produciría un incremento de la actividad psicomotriz. Las anfetaminas también producen una importante estimulación simpática, lo que explica sus efectos a nivel cardiovascular y respiratorio. Finalmente, se ha propuesto el aumento de DA en el núcleo accumbens como mecanismo responsable del potencial adictivo de estos fármacos.

FARMACOCINÉTICA

La dextroanfetamina se administra por vía oral. Los preparados de liberación inmediata alcanzan el pico plasmático a las 3 h, los de liberación retardada, a las 7 h. La absorción total no se modifica con los alimentos. Se metaboliza a nivel hepático por el CYP 2D6. Uno de sus metabolitos, la 4-hidroxi-anfetamina, tiene actividad biológica. Su excreción depende del pH urinario. Con un pH normal, se excretan por vía renal, un 50% sin modificar, y el otro 50% como metabolitos; en presencia de un pH alcalino, la tasa de excreción disminuye, mientras que en presencia de un pH ácido, dicha excreción aumenta. Su vida media de eliminación es de 9 a 11 h en niños, de 11 a 14 h en adolescentes y de 10 a 13 h en adultos.

EFFECTOS ADVERSOS

- *Gastrointestinales*: destacan la xerostomía y la pérdida del apetito. Además, pueden presentarse dolor abdominal, náuseas, disminución del peso y diarrea. Más raramente, se la ha asociado a alteraciones en el crecimiento.
- *Neurológicos*: destacan las cefaleas, insomnio, sensación de nerviosismo y mareos. Con menor frecuencia se han reportado casos de disquinesias, síntomas extrapiramidales, síndrome de Gilles de la Tourette, convulsiones y accidente cerebrovascular (ACV).
- *Cardiovasculares*: destacan la hipertensión y la taquicardia/palpitaciones. Con baja frecuencia se han reportado cardiomiopatía, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita (en pacientes que tenían anormalidades estructurales a nivel cardíaco).
- *Dermatológicos*: se han reportado casos de urticaria, *rash* y efectos adversos dermatológicos graves (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)).
- *Sexuales*: se han reportado casos de disminución del deseo sexual e impotencia.
- *Psiquiátricos*: destacan las oscilaciones en el estado de ánimo, la agitación, la ansiedad y el nerviosismo. También se han asociado a la aparición de euforia, disforia y depresión. Se han reportado casos de manía, episodios psicóticos y ataques de pánico.

CONCEPTOS DE TOLERANCIA, ABUSO, DEPENDENCIA Y SÍNTOMAS DE DISCONTINUACIÓN

La *tolerancia* promueve la necesidad de utilizar una dosis cada vez mayor de una determinada sustancia para poder alcanzar el mismo efecto. En el caso de las anfetaminas, se desarrolla tolerancia a los efectos simpaticomiméticos y a la euforia, no así a sus efectos terapéuticos sobre la atención y la conducta.

Uno de los principales inconvenientes con el uso de psicoestimulantes es su *potencial de abuso*. El abuso de altas dosis de anfetaminas se caracteriza clínicamente por euforia, signos de hiperactivación adrenérgica (xerostomía, midriasis, hipertensión y taquicardia), conductas estereotipadas, irritabilidad y paranoia. El abuso crónico puede determinar la aparición de una psicosis anfetamínica con ideas delirantes de tipo paranoide y alucinaciones auditivas, visuales y táctiles.

El empleo continuo de anfetaminas puede generar *dependencia física*; cuando ésta existe se pone en evidencia por la aparición del síndrome de abstinencia. En el caso de las anfetaminas, el mismo está caracterizado por disforia, fatiga, sueños vívidos y pesadillas, insomnio o hipersomnia, aumento del apetito, enlentecimiento psicomotor o agitación, anhedonia y *craving*. Estos síntomas se pueden desarrollar en horas o días luego de la suspensión o reducción en el consumo de anfetaminas. La *dependencia psíquica* puede aparecer en personas con tendencia al abuso de sustancias (el cual constituye, por ende, una precaución para el uso de anfetaminas). No existe un tratamiento específico para la dependencia a las anfetaminas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cafeína puede potenciar el efecto psicoestimulante de las anfetaminas. Se considera prudente desalentar el consumo de estimulantes como la cafeína en pacientes tratados con anfetaminas.

Las anfetaminas pueden antagonizar la acción de depresores del SNC como los antihistamínicos y las benzodiazepinas.

Se ha descripto que la clorpromazina disminuye la acción terapéutica de las anfetaminas. Esto se produce por una interacción farmacodinámica a nivel de los receptores adrenérgicos y dopamínergicos. Esta interacción se puede hacer extensible a otros antipsicóticos que tengan un perfil farmacodinámico similar.

Existen reportes de casos de síndrome serotoninérgico al combinar citalopram o venlafaxina con dextroanfetamina. Esto se debe a que la dextroanfetamina incrementa la liberación de serotonina. Esta interacción se puede hacer extensible a otros ISRS. Se recomienda no asociar

anfetaminas con fármacos que inhiben al recaptador de serotonina; en caso de tener que hacerlo, monitorear la posible aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de anfetaminas con fármacos que inhiben otros recaptadores de aminas (antidepresivos tricíclicos -ATC-, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina -IRSN-, buproprión) o inhibidores de la MAO -IMAO- puede llevar a una interacción farmacodinámica que desencadene un cuadro de toxicidad por hiperestimulación dopaminérgica, noradrenérgica o serotoninérgica.

La excreción de las anfetaminas es dependiente del pH urinario. Por esto, los compuestos que alcalinicen la orina (bicarbonato de sodio, acetazolamida) provocarán una disminución en la excreción de anfetaminas, un incremento de sus concentraciones plasmáticas y aumento de su toxicidad. Por otro lado, las drogas que acidifiquen la orina (ácido ascórbico) provocarán un aumento en la excreción de anfetaminas, una disminución de sus concentraciones plasmáticas y una reducción en su eficacia terapéutica.

INDICACIONES

Su uso está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del TDAH y la narcolepsia.

CONTRAINDICACIONES

La dextroanfetamina se encuentra contraindicada en glaucoma, hipertensión moderada a severa, hipertiroidismo, epilepsia, feocromocitoma, síndrome de Tourette, agitación psicomotriz, enfermedad coronaria, angina de pecho, hipersensibilidad a la droga, o uso concomitante de IMAO.

SITUACIONES ESPECIALES

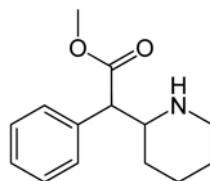
- *Embarazo y lactancia:* la dextroanfetamina se encuentra en la categoría C de la FDA. Se ha demostrado que las anfetaminas se excretan por leche materna. En niños de madres que amamantan durante el tratamiento con anfetaminas se ha descripto irritabilidad y alteraciones en los patrones del sueño. Se recomienda que las madres que están en tratamiento con anfetaminas no amamanten.
- *Ancianos:* pueden ser empleadas en ancianos pero las dosis deben ser menores.

METILFENIDATO

Las anfetaminas fueron muy empleadas por los soldados en la Segunda Guerra Mundial debido a que con las mismas aumentaban el estado de alerta y evitaban el sueño. En este contexto, se realizaron numerosos intentos por conseguir fármacos con efecto estimulante pero con menos efectos adversos que los observados con anfetaminas. Así es como se sintetizó el metilfenidato en 1944, siendo, actualmente, el psicoestimulante de elección para el tratamiento del TDAH.

Químicamente el metilfenidato es una amina secundaria derivada de la piperidina, estructuralmente similar a las anfetaminas (Fig. 2).

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL METILFENIDATO



MECANISMO DE ACCIÓN

El metilfenidato es un simpaticomimético de acción indirecta, cuyo efecto principal consiste en provocar la liberación de catecolaminas de las neuronas presinápticas. Su eficacia clínica está relacionada con un incremento de la liberación de dopamina y noradrenalina. También es un inhibidor débil de la recaptación de catecolaminas e inhibe a la monoaminoxidasa.

FARMACOCINÉTICA

El metilfenidato se absorbe fácilmente en el aparato digestivo. Las diferentes formas de presentación varían en sus características farmacocinéticas. El *metilfenidato de liberación inmediata*, inicia el efecto a los 20 a 60 minutos de su toma; el mismo es máximo entre las 1 a 2,5 h de su administración y tiene una duración total de acción de 3 a 4 h. El *metilfenidato de liberación sostenida* comienza el efecto a los 60 minutos, alcanza su efecto máximo entre las 1 a 3 h, tiene una fase de meseta a las 6 a 8 h, y mantiene su efecto por 10 a 12 h. El *metilfenidato de liberación osmótica controlada* consiste en un preparado con 50% de la dosis correspondiente a la forma de acción inmediata y el otro 50% a la de liberación sostenida, presentando una duración de efecto de 12 h. Debido al marcado efecto de primer paso hepático, tiene una baja biodisponibilidad (30%). La unión a proteínas es escasa (10 a 33%). El volu-

men de distribución es de 2,65 L/kg. Se metaboliza a nivel hepático, siendo el principal metabolito el ácido ritalínico que tiene escasa actividad biológica. Posee una vida media corta, de 2,5 a 3,5 h. La mayor parte de la dosis de la droga se elimina por orina y una pequeña parte como metabolito por las heces.

EFEKTOS ADVERSOS

De los estimulantes anfetamínicos, el metilfenidato es el de mejor perfil de efectos adversos:

- *Gastrointestinales, neurológicos, cardiovasculares, sexuales y psiquiátricos:* similares a los presentados por el uso de anfetaminas.
- *Dermatológicos: rash.*

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Similares a las que se presentan con las anfetaminas.

INDICACIONES

Su uso está aprobado por la FDA para el tratamiento del TDAH y la narcolepsia.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Similares a las descriptas para las anfetaminas.

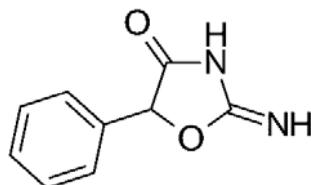
SITUACIONES ESPECIALES

- *Embarazo:* categoría C de la FDA y categoría B2 de la Agencia Australiana de Regulación de Medicamentos. No hay datos disponibles que permitan evaluar con seguridad el uso de esta droga durante la lactancia; se recomienda no utilizarla.
- *Insuficiencia renal:* la farmacocinética del metilfenidato no se altera significativamente en la insuficiencia renal. Por esto, no sería necesario modificar la dosis.
- *Insuficiencia hepática:* la farmacocinética de esta droga no se modificaría significativamente en la insuficiencia hepática. Por esto, no sería necesario modificar la dosis en casos de insuficiencia hepática.
- *Ancianos:* pueden ser empleadas en ancianos pero las dosis deben ser menores.

PEMOLINA-MG⁺²

Químicamente es una oxazolidinona (Fig. 3). Este fármaco, que compartía el mecanismo de acción con el metilfenidato y las anfetaminas, y se encontraba aprobado por la FDA como medicamento de segunda línea en el tratamiento del TDAH, fue retirado del mercado en octubre de 2005 por el riesgo de hepatotoxicidad. Tampoco se comercializa en Argentina.

FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PEMOLINA



PSICOESTIMULANTES NO ANFETAMÍNICOS

Son fármacos que si bien tienen un efecto estimulante del SNC, poseen una estructura química diferente a las anfetaminas y, por consiguiente, tienen un perfil de efectos adversos diferente. Dentro de este grupo se incluyen el modafinilo y el armodafinilo.

MODAFINILO Y ARMODAFINILO

El modafinilo es un psicoestimulante descubierto y desarrollado en Francia, a principios de la década del 90. Este fármaco es una mezcla racémica formada por los enantiómeros -R y -S (Fig. 4). El armodafinilo es el enantiómero -R del modafinilo (Fig. 5). Ambas drogas se diferencian en algunas propiedades farmacocinéticas. El armodafinilo no se comercializa aún en Argentina.

FIGURA 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL MODAFINILO

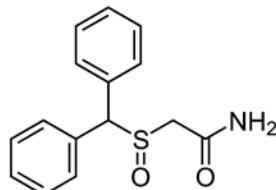
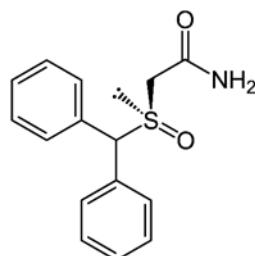


FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ARMODAFINILo

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción del modafinilo y armodafinilo se desconoce. En animales, los efectos psicoestimulantes del modafinilo son bloqueados por el prasozin, lo que sugiere que los mismos estarían mediados por el agonismo sobre receptores α_1 adrenérgicos en las áreas cerebrales que regulan el ciclo sueño-vigilia. Por otro lado, el modafinilo ha demostrado disminuir la liberación de GABA en el núcleo accumbens de la rata, mecanismo que también se ha asociado con su acción psicoestimulante. Finalmente, es posible que también contribuya a su acción psicoestimulante una inhibición selectiva y de baja potencia de la recaptación de dopamina.

FARMACOCINÉTICA

El modafinilo se absorbe rápidamente por vía oral, presentando una biodisponibilidad mayor del 80%, y alcanzándose las concentraciones máximas en plasma a las 2 a 4 h. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad pero pueden retrasar su absorción. La vida media plasmática de eliminación es de 12 a 15 h debido a la mayor duración del L-enantiómero. Es un compuesto muy lipofílico, tiene un volumen de distribución de 0,9 L/kg y se une en un 60% a las proteínas del plasma. La mayor parte del modafinilo se elimina por metabolismo hepático, a través de una desaminación, una S-oxidación y conjugación con ácido glucurónico. El CYP 3A4 es el citocromo involucrado en su metabolismo. Se producen sólo dos metabolitos inactivos que son eliminados por vía renal. Uno de estos metabolitos, el ácido modafinílico, es un inhibidor de las isoenzimas CYP 2C19 y CYP 2C9. Menos del 10% de la dosis administrada es eliminada como fármaco nativo. La eliminación es más lenta en ancianos y en individuos con falla hepática o renal.

El armodafinilo también se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 2 h. Como en el caso del

modafinilo, los alimentos no afectan su biodisponibilidad pero si pueden retrasar su absorción. La semivida es de 12 a 15 h. Su volumen de distribución es de 42 L/kg. Su unión a proteínas es de aproximadamente 60%. Se metaboliza en el hígado, a través de una hidrólisis, una desaminación, una S-oxidación y una conjugación con ácido glucurónico. Tiene dos metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. El armodafinilo se elimina tres veces más lento que el enantiómero-S. Por esto, la duración del efecto clínico es más prolongada.

EFFECTOS ADVERSOS

En general, tanto el modafinilo como el armodafinilo son drogas bien toleradas. Aun así, su uso puede estar asociado a la aparición de los siguientes efectos adversos:

- *Gastrointestinales*: náuseas, xerostomía, pérdida de apetito y diarrea.
- *Neurológicos*: cefaleas, insomnio y mareos. Se han reportado casos de disquinesias orofaciales y catalepsia en pacientes tratados con modafinilo.
- *Cardiovasculares*: palpitaciones, hipertensión, dolor torácico (éste último es el efecto adverso que lleva con mayor frecuencia a la discontinuación del tratamiento con modafinilo).
- *Dermatológicos*: *rash*. Se han reportado casos de efectos adversos dermatológicos graves (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) con el uso de modafinilo en niños y adultos. La mayoría de los casos ocurren entre la 1^a y la 5^a semana de haber comenzado el tratamiento. Se recomienda suspender el fármaco ante el primer signo de *rash*.
- *Hepáticos*: aumento de las enzimas hepáticas.
- *Psiquiátricos*: ansiedad y nerviosismo. Se han reportado casos de ideación suicida con armodafinilo y de alucinaciones e ideación paranoide con modafinilo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En el caso del modafinilo, la mayoría de las interacciones de relevancia clínica son farmacocinéticas y se dan a nivel de su metabolismo.

Debido a que el modafinilo es metabolizado por el CYP 3A4, todo fármaco que induzca la actividad de este citocromo, como la carbamacepina, el fenobarbital o la rifampicina, reducirá las concentraciones

plasmáticas de modafinilo, disminuyendo su eficacia terapéutica. Por otro lado, todo fármaco que inhibía la actividad del CYP 3A4 como el itraconazol (y otros azoles) y la cimetidina, incrementará las concentraciones plasmáticas de modafinilo aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos.

Además, el modafinilo tiene un ligero efecto inductor del CYP 3A4. Este efecto explica por qué el modafinilo disminuye la biodisponibilidad de los anticonceptivos orales, disminuyendo su eficacia y aumentando el riesgo de embarazos no deseados. Por esto, se recomienda emplear un método anticonceptivo no hormonal en pacientes que reciben modafinilo.

In vitro, el modafinilo produce una inhibición reversible del CYP 2C19. El clopidogrel es convertido a su metabolito activo a través del CYP 2C19; por esto, la administración conjunta con inhibidores de dicho citocromo, como el modafinilo, reduce su eficacia terapéutica. La administración conjunta de modafinilo y diazepam prolonga la vida media de esta benzodiacepina, incrementando sus concentraciones plasmáticas y aumentando su toxicidad. Esto se debe a que el diazepam se metaboliza por el CYP 2C19.

INDICACIONES

El modafinilo está aprobado por la FDA para el tratamiento de la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva asociada con apnea obstructiva del sueño, el desorden del sueño por cambio de turno laboral (*shift work sleep disorder*) y la fatiga asociada a esclerosis múltiple. Estuvo por recibir la aprobación de la FDA para el tratamiento del TDAH, pero a raíz de reportes de reacciones adversas dermatológicas graves (SSJ), la aprobación fue denegada.

El armadafinilo está aprobado por la FDA para el tratamiento de la narcolepsia y el desorden del sueño por cambio de turno laboral (*shift work sleep disorder*) y, como tratamiento adyuvante, para la somnolencia diurna excesiva asociada con apnea obstructiva del sueño.

Actualmente, se está evaluando el uso de armadafinilo para la depresión bipolar, los déficits cognitivos en esquizofrenia y la fatiga asociada a cuadros orgánicos como el cáncer o la enfermedad de Parkinson.

A diferencia de las anfetaminas, tanto el modafinilo como el armadafinilo no provocan rebote de la hipersomnia, ni presentan síntomas simpaticomiméticos, ni de tolerancia, ni de abuso. Los pacientes se sienten menos irritables y agitados que con el consumo de anfetaminas.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

El uso de modafinilo y armodafinilo se encuentra contraindicado en: hipersensibilidad a modafinilo o armodafinilo, pacientes con arritmias cardíacas, cardiopatía o alcoholismo.

Se debe ser cauto durante el uso de estos fármacos en ancianos, pacientes con enfermedad hepática o enfermedad renal crónica.

El modafinilo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, motivo por el cual se recomienda el empleo de métodos contraceptivos alternativos.

SITUACIONES ESPECIALES

- *Embarazo y lactancia:* tanto el modafinilo como el armodafinilo están incluidos en la categoría C de la FDA y categoría B3 de la Agencia Australiana de Regulación de Medicamentos como riesgo durante el embarazo. Se ignora si las drogas o sus metabolitos son excretados por leche materna por lo que no debe administrarse durante la lactancia.
- *Insuficiencia renal:* la insuficiencia renal no influye sobre la farmacocinética del modafinilo, si bien se produce una acumulación del metabolito inactivo.
- *Insuficiencia hepática:* la insuficiencia hepática reduce considerablemente el metabolismo del modafinilo llegándose a duplicar las concentraciones plasmáticas en comparación con los sujetos normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballon JS & Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (4): 554-566.
2. Baxter K & Preston CL. *Stockley's drug interactions : a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* London, Pharmaceutical Press, 2010.
3. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2010.
4. Darwish M, Kirby M, et al. Pharmacokinetic profile of armodafinil in healthy subjects: pooled analysis of data from three randomized studies. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (2): 87-100.
5. Dinges DF, Arora S, et al. Pharmacodynamic effects on alertness

- of single doses of armodafinil in healthy subjects during a nocturnal period of acute sleep loss. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (1): 159-167.
6. Flórez J, Mediavilla A, et al. *Farmacología humana*. Barcelona, Elsevier Masson, 2008.
 7. Jufe G. *Psicofarmacología práctica*. 3^a ed. Buenos Aires, Polemos, 2012.
 8. Labbate LA. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
 9. Minzenberg MJ & Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (7): 1477-1502.
 10. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. *Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico*. 5^a ed. Buenos Aires, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
 11. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, et al. *Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica*. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2009.
 12. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide*. 4th ed. New York, Cambridge University Press, 2011.
 13. Strohl MP. Bradley's Benzedrine Studies on Children with Behavioral Disorders. *Yale J Biol Med* 2011; 84 (1): 27-33.
 14. Wikinski S & Jufe G. *El tratamiento farmacológico en psiquiatría: indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. 2^a ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2013.

Se terminó de imprimir en
TALLERES GRÁFICOS **D.E.L.** S.R.L..
E. Fernández 271/75, Tel.: 4222-2121
Avellaneda, Buenos Aires.
en el mes de Mayo de 2014.

