

Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

Desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

Residentes de Farmacia Hospitalaria
Región de Castilla la Mancha



TOMO VIII

PATOLOGÍA

PSIQUIÁTRICA

Coordinado por:

Abraham Sánchez Cadena

Sara Donaire Martínez

Bárbara Anguita Montenegro

María Luque Jiménez

Marta Rodríguez Martínez

Servicio de Farmacia: Hospital General Universitario de Ciudad Real



Declarado de Interés
Científico Sanitario

Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

Desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

Residentes de Farmacia Hospitalaria
Región de Castilla la Mancha



TOMO VIII

PATOLOGÍA

PSIQUIÁTRICA

Coordinado por:

Abraham Sánchez Cadena

Sara Donaire Martínez

Bárbara Anguita Montenegro

María Luque Jiménez

Marta Rodríguez Martínez

Servicio de Farmacia: Hospital General Universitario de Ciudad Real



Declarado de Interés
Científico Sanitario



Contenidos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Ciudad Real

Editorial: Hospital General Universitario de Ciudad Real, Servicio de Farmacia.

ISBN: 978-84-09-19425-4

Depósito Legal: Servicio de Farmacia

Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

TOMO VIII

PATOLOGÍA

PSIQUIÁTRICA

Abraham Sánchez Cadena

Sara Donaire Martínez

Bárbara Anguita Montenegro

María Luque Jiménez

Marta Rodríguez Martínez

Servicio de Farmacia

Hospital General Universitario de Ciudad Real

ÍNDICE DE CAPÍTULOS:

TOMO VIII: PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

- 1. Demencia en el paciente anciano.....7**
Autores: Inmaculada Martín Niño, Andrea Portela Sotelo, Javier Alfonso Buendía moreno, Susana Canales Ugarte.

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca
- 2. Trastorno bipolar.....18**
Autores: Abraham Sánchez Cadena, Sara Donaire Martínez, Raúl Pérez Serrano, Carlos Rodríguez Gómez -Carreño.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
- 3. Esquizofrenia.....32**
Autores: Ana Andrea García Sacristán, Silvia González Suarez, Elena Navas Armero.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo
- 4. Trastornos de la conducta alimentaria.....45**
Autores: Ismael Pérez Alpuente, Sonia Ruiz Sánchez, Esther Domingo Chiva.

Gerencia de Atención Integrada de Albacete
- 5. Trastornos mentales orgánicos.....58**
Autores: Carlota Romero Martín, Pedro Gómez Espinosa, Clara Piqueras Romero.

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.
- 6. Depresión mayor.....72**

Autores: Pablo Horrillo Sánchez de Ocaña, María Lavandeira Pérez, Elvira Martínez Ruíz, Jose Angel Gila Azañedo.

Hospital Universitario de Guadalajara.

7. Trastornos inducidos por alcohol.....88

Autores: Clara Notario Dongil, Josefina Martínez Mayordomo, Patricia Nieto Sandoval Martín de la Sierra.

Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

8. Trastorno del espectro autista.....102

Autores: Miguel Mallol Yañez, María Luque Jiménez, Bárbara Anguita Montenegro, Pilar Vicente Sánchez.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

9. Trastorno de ansiedad generalizada.....115

Autores: Ana Domínguez Barahona, Raúl López Álvarez, Elena Navas Armero.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

10. Trastornos psicóticos inducidos por fármacos: psicosis secundaria a tratamiento con agonistas dopaminérgicos.....128

Autores: Inés Mendoza Acosta, Ángel Manuel Yuste Gutiérrez, Patricia Tardáguila Molina, Jose Ángel Gila Azañedo.

Hospital General Universitario de Guadalajara.

11.Trastornos por uso de sustancias: anfetaminas o de acción similar (alucinógenos, cocaína y cannabis).....139

Autores: Francisca Sánchez Rubio, Cristina del Pozo Carlavilla, Belén Serna Serrano, Patricia Romero Rodenas, Rebeca Aldaz Francés.

Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

12.Trastorno por consumo de opiáceos.....151

Autores: María Eugenia Pérez Margallo, Beatriz de la Calle Riaguas, Beatriz García Esteban.

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina

1. DEMENCIA EN EL PACIENTE ANCIANO

Autores: Inmaculada Martín Niño, Andrea Portela Sotelo, Javier Alfonso Buendía moreno. Hospital Virgen de la Luz (Cuenca)

Revisor: Susana Canales Ugarte.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la demencia como un síndrome, de naturaleza crónica o progresiva, caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. La demencia afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación¹.

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores a nivel mundial, aunque no constituye una consecuencia normal del envejecimiento.

1.1. Epidemiología

En el mundo entero hay unos 50 millones de personas que padecen la enfermedad, y cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. Se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más, sufre demencia en un determinado momento. Se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050. La enfermedad de Alzheimer, que es la forma más común de demencia, acapara entre un 60% y un 70% de los casos¹. La prevalencia en España es de aproximadamente 800.000 personas².

Después de la edad³, los principales factores de riesgo de padecer demencia son⁴:

- No modificables: sexo femenino, antecedentes familiares y genéticos.
- Potencialmente modificables: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, tabaquismo, obesidad e infrapeso, depresión, exposición a toxinas y fármacos (estatinas).

La actividad física e intelectual, el consumo moderado de café y ciertos fármacos (AINEs, terapia hormonal sustitutiva) se consideran factores protectores frente a la demencia.

1.2. Etiología y patogenia

Según su etiología, las demencias se clasifican en⁴:

1. Degenerativas primarias: son las causadas por un trastorno (de origen desconocido) que afecta de modo primario al sistema nervioso central. Se caracterizan por la pérdida neuronal y sináptica con depósito cerebral de agregados proteicos insolubles intra y/o extracelulares⁴.

- Con demencia como una de las manifestaciones principales:
 - Enfermedad de Alzheimer o demencia tipo Alzheimer (DTA)
 - Demencia con cuerpos de Lewy (DLB)
 - Degeneración lobular frontotemporal (DLFT)
 - Demencia por priones
 - Otras demencias infrecuentes
- Con demencia como parte del cuadro clínico:
 - Corea de Huntington (EH)
 - Degeneración corticobasal (DCB)
 - Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
 - Enfermedad de parkinson (PDD)
 - Enfermedad de la motoneurona

2. Vasculares (DV): son las demencias secundarias a lesiones cerebrales causadas por enfermedad cerebrovascular (ECV).

- Isquémicas
- Isquémicas-hipóxicas
- Hemorrágicas
- Combinadas

3. Secundarias: Pueden ser provocadas por un gran número de procesos patológicos intra o extracerebrales. Son ampliamente tratables ya que su etiología es conocida, y en determinados casos pueden llegar a ser reversibles.

- Por alteración de la dinámica del líquido cefalorraquídeo.
- Asociada a neoplasia.
- De origen infeccioso.
- De origen endocrino-metabólico, carencial o tóxico.
- Por enfermedad desmielinizante.
- Por vasculitis y colagenosis.
- Por traumatismos.
- Por enfermedades psiquiátricas.

- Otras.

4. Mixtas: Se deben al solapamiento de procesos neuropatológicos diversos, aunque un tipo suele predominar sobre el resto.

1.3. Clínica

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas debido a que existen múltiples etiologías, diferentes patrones lesionales y variabilidad en el curso evolutivo. Se clasifican en⁴:

1. Alteraciones cognitivas:

- Alteración de las funciones ejecutivas, como la selección precisa de los comportamientos y las conductas, es frecuente en los distintos tipos de demencias.
- Alteración mnésica:
 - Con predominio cortical: afasia, apraxia, agnosia (DLB, DCB, demencia multiinfarto y otros procesos con lesiones focales corticales no degenerativas).
 - Con predominio subcortical: bradipsiquia, reducción gradual de la atención sostenida y fluidez verbal (DV, PSP).
 - Afectación de fibras de proyección procedentes de áreas corticales: hipocinesia, síntomas pseudobulbares (DV, PSP).

2. Síntomas conductuales y psicológicos:

Aparecen en algún momento de la evolución de la enfermedad en aproximadamente un 80% de estos pacientes, la variabilidad de los mismos dependerá del tipo de demencia, y en algunos casos puede ayudar al clínico en el diagnóstico. Destacan:

- Conductas sociales desinhibidas (DLFT).
- Apatía, risa o llanto (PSP, DCB, DV).
- Síntomas psicóticos (DLB).
- Trastorno de conducta asociado a la fase REM del sueño (DLB, PDD).

3. Otros síntomas: pueden ayudar a filiar el tipo de demencia.

- Parkinsonismo (DLB, PDD, PSP, DCB).
- Signos de motoneurona (DLFT).
- Movimientos involuntarios (EH).
- Síndrome cerebeloso (ataxias espinocerebelosas).
- Trastornos autonómicos (DLB, PDD).

1.4. Diagnóstico

Se realiza en base a los hallazgos clínicos y a la exploración realizada. Se centra en determinar si existe o no deterioro cognitivo, si éste se debe a demencia, y finalmente el tipo concreto de demencia^{3,5}. Para ello se realiza:

- Anamnesis: síntomas cognitivos, de comportamiento y psicológicos.
- Examen físico y pruebas complementarias: análisis de sangre y orina apropiados (exclusión causas reversibles de deterioro cognitivo).
- Test de cribado: evalúan el estado cognitivo, aproximación diagnóstica y gravedad. Destacan^{3,4,6-8}.
 - Test cognitivos globales:
 - Mini-Mental State Examination (MMSE)
 - Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 - Global Deterioration Scale de Reisberg (GDS)
 - Cuestionarios de valoración funcional:
 - Test del informador (TIN)
 - Índice de Barthel, índice de Lawton: Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)
 - Functional Activities Questionnaire (FAQ)
 - Blessed Dementia Rating scale (BDRS)
 - Test de dominios cognitivos:
 - CAMCOG-R: batería de áreas cognitivas
 - Test del reloj y test breve del recuerdo verbal: Función ejecutiva (también capacidad de razonamiento, planificación y visoespacial)
 - Test Wechsler Memory: Memoria
 - Test de fluencia verbal: Lenguaje
 - Comportamiento y síntomas psiquiátricos: Cambridge mental disorders of the elderly examination (CAMDEX).

Es importante el diagnóstico diferencial frente a otras patologías, como enfermedad psiquiátrica subyacente, enfermedades estructurales o infecciosas, síndromes neurológicos, etc. Se debe descartar también el deterioro cognitivo leve, ya que no se considera demencia⁴.

En ocasiones, complementariamente se recurre al electroencefalograma^{4,6}, estudios genéticos^{3,4} y técnicas de neuroimagen. Estas últimas están indicadas en los siguientes casos³:

- Exclusión de causas de demencia secundaria y tratable
- Evolución de demencia rápidamente progresiva
- Identificación de lesiones vasculares

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo del tratamiento

La decisión de cuándo y cómo tratar a un paciente con demencia debe guiarse por la intensidad de los síntomas del paciente, la repercusión sobre la vida diaria y las evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad de cada intervención. El tratamiento debe ser integral, personalizado e incluir intervenciones sociales y asistenciales⁵, con el objetivo de mejorar la capacidad cognitiva, disminuir los síntomas relacionados con aspectos psicológicos y conductuales, y acrecentar la aptitud global para las actividades de la vida diaria.

En la mayoría de los casos se trata de pacientes pluripatológicos, por lo que antes de iniciar cualquier tratamiento se debería revisar el tratamiento domiciliario del paciente, con el fin de optimizarlo, retirando fármacos que pudieran causar una discapacidad cognitiva y buscando alternativas a los mismos.

2.2. Recomendaciones de Guías Clínicas⁵

El manejo de las demencias supone un reto para el clínico ya que incluye valorar y enfrentarse con múltiples síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos. Como norma general se debería iniciar siempre con el tratamiento potencialmente mejor tolerado, con las dosis más reducidas y con un lento escalado posterior. Se deben diseñar estrategias personalizadas en cada caso y un seguimiento estrecho para evaluar la eficacia y detectar precozmente la aparición de efectos adversos.

- Manejo farmacológico de la demencia no-alzheimer^{5,6}:
 - Inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE)⁹: son eficaces en la esfera cognitiva y neuropsiquiátrica en pacientes con DLB y PDD. En el caso de la DLFT no se recomiendan, aunque podrían llegar a considerarse en aquellos pacientes con un fenotipo de afasia progresiva primaria,

variante logopénica o de síndrome corticobasal. Provocan una discreta mejora en la función cognitiva de los pacientes con DV, pero no han demostrado un beneficio claro en la impresión clínica global.

Se podría usar de forma indistinta tanto donepezilo como rivastigmina. Galantamina se indica cuando estos no son tolerados o se encuentran contraindicados.

- Memantina: su uso se recomienda en aquellos casos en los que IACE no se toleren o por cuestiones clínicas estén contraindicados, en pacientes con DV, DLB o PDD.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y trazodona: aunque no se dispone de una evidencia robusta, se recomienda su uso para el control de síntomas conductuales en pacientes con DLFT, teniendo en cuenta que se pueden necesitar dosis altas, con potenciales efectos secundarios relevantes para lograr su efecto. Estarían recomendados en este caso: citalopram, sertralina o fluvoxamina.

- Manejo de los síntomas no cognitivos:

- Agitación, angustia, psicosis^{5,10}: antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento se deben explorar las posibles causas, entre las que se pueden encontrar dolor o cuidados inapropiados.

El uso de antipsicóticos está indicado en pacientes con sintomatología grave/severa y ante el fracaso de medidas no farmacológicas y otros posibles tratamientos. Se podrían beneficiar pacientes que presenten psicosis y/o agresividad que se pueda considerar un riesgo, tanto para el propio paciente como para su entorno. Se tienen que usar con precaución en pacientes con DLB y PDD, ya que podrían empeorar las funciones motoras. La primera opción, tanto por su eficacia como seguridad, sería la risperidona, aunque también estaría indicado el uso de otros como olanzapina y el aripipazol. Para pacientes con DLB y PDD, podría considerarse la quetiapina por producir menores efectos extrapiramidales. El haloperidol quedaría reservado para procesos agudos.

En cualquier caso, se tendría en cuenta el balance individual beneficio/riesgo de cada una de las alternativas, usando la dosis mínima eficaz. La eficacia se tiene que evaluar a las 2-4 semanas de la instauración, así como la continuidad al menos cada 3 meses.

- Depresión y ansiedad^{6,11}: para aquellos pacientes que presenten depresión/ansiedad leve/moderada se recomienda considerar intervenciones no farmacológicas, y no ofrecer de forma rutinaria tratamiento farmacológico, excepto en aquellos casos que existiera previamente un problema de salud mental o que subsistiera un caso severo de depresión.
- Trastornos del sueño⁶: se recomienda un enfoque que incluya medidas de higiene del sueño, exposición a la luz solar, ejercicio y actividades personalizadas. Como tratamiento farmacológico, el clonazepam resulta útil en el control de trastornos del sueño independientemente del tipo de demencia. A pesar de la utilidad de los ansiolíticos, el grupo de las benzodiazepinas, se han vinculado con un empeoramiento del rendimiento cognitivo y con un aumento en las caídas por somnolencia. En estos pacientes se debe evaluar de forma estrecha el balance beneficio/riesgo, y siempre en tratamientos cortos.
- Otras terapias: El tratamiento con antiandrógenos puede resultar útil para controlar el comportamiento sexual aberrante, especialmente si han fracasado otras opciones como es el tratamiento con antidepresivos o ansiolíticos¹². Entre los más empleados están medroxiprogesterona, dietilestilbestrol, finasterida o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina¹².

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo del ingreso

Paciente de 78 años que acude a Urgencias por dolor e impotencia funcional en miembro inferior izquierdo tras caída casual. Se confirma fractura subcapital de cadera izquierda, por lo que ingresa en el Servicio de Traumatología para cirugía.

3.2. Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Síndrome depresivo.
- Cofosis oído izquierdo.
- Hipoacusia neurosensorial moderada oído derecho.

- Osteoartrosis general.
- Incontinencia de esfínteres.
- Fibrilación auricular paroxística.
- Hipotensión arterial.
- Cirugías: hernia discal, apendicectomía.
- Tratamiento habitual: cinitaprida 1mg/8h VO, paroxetina 20mg/24h VO, raloxifeno 60mg/24h VO, carbonato cálcico/colecalciferol 1500mg/400UI 1-0-0.

3.3. Evolución clínica y tratamiento

La paciente ingresa por fractura de cadera en el Servicio de Traumatología, que solicita valoración al Servicio de Geriátrica por febrícula. Durante la exploración física la paciente se encuentra consciente, quejicosa, no colaboradora, desorientada en tiempo y espacio. La analítica al ingreso es normal, aunque la gasometría evidencia alcalosis respiratoria. No se objetiva en ningún momento foco infeccioso aparente. Se interviene quirúrgicamente sin complicaciones inmediatas, pero se observa temblor de actitud en la mano derecha, progresivo, que en ocasiones se extiende al labio, y que la familia refiere de unos 4-5 meses de evolución. Presenta ánimo depresivo por el reciente fallecimiento de su marido (en tratamiento con paroxetina 20mg/24h). Estos hallazgos, junto a la desorientación que presenta desde el momento del ingreso, motivan la interconsulta al Servicio de Neurología. Se le realiza un TAC, cuyo resultado está dentro de la normalidad para su edad, y se inicia tratamiento con gabapentina 900mg/24h para el manejo del temblor esencial.

Tras 6 meses de seguimiento, no se objetiva mejoría del temblor con dosis máximas de gabapentina (1200mg/24h), por lo que se inicia tratamiento con alprazolamretard 0,5 mg 0-0-1. La paciente acude a revisiones periódicas al servicio de Neurología, refiriendo buena tolerancia a Alprazolam, y mejoría en cuanto a calidad del sueño y estado de ansiedad. Pese a que persiste el temblor leve de actitud, durante la exploración no se objetivan síntomas de parkinsonismo. Se repite el TAC que continúa dentro de la normalidad.

Un año después, la paciente es derivada por su médico de Atención Primaria a la Unidad de Salud Mental, por repetidos déficits de memoria. Se le realiza una batería de test (CAMCOG, MMSE, FAQ, índice de Barthel, (BDRS) y (TIN), con resultado de *“Deterioro de la capacidad de aprendizaje, la atención y el cálculo.*

Bajo rendimiento en funciones ejecutivas, aunque independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida”, por lo que se diagnostica de deterioro cognitivo leve. Se retira alprazolam y se modifica el tratamiento antidepresivo con paroxetina por duloxetine 30mg/24h.

A pesar de que la paciente continúa siendo independiente para las ABVD, refiere olvidos con mayor frecuencia, padece *deja vu*, oye conversaciones internas a diario, con crítica, y se desorienta en la calle. Se decide instaurar tratamiento con rivastigmina 4.6mg/24h TD durante un mes y después mantenimiento con 9,5mg/24h. Tras 4 meses, la familia refiere mejoría, aunque continúan las alucinaciones auditivas, por lo que se inicia tratamiento con quetiapina 25mg/24h. En el transcurso de un año, se mantiene estable, pero sufre un episodio de desorientación severa (se encuentra sola en un centro comercial, sin saber cómo ha llegado ni cómo volver a casa). Episodios similares a éste, se repiten frecuentemente, por lo que deja de considerarse deterioro cognitivo leve y se diagnostica de *demencia con deterioro cognitivo moderado*, recomendándose asistencia social. Actualmente la paciente se encuentra institucionalizada, siendo dependiente para las ABVD.

3.4. Discusión

El caso descrito es un ejemplo representativo de la típica evolución de la demencia en el paciente anciano. El deterioro cognitivo no es una enfermedad que debute de forma abrupta, sino progresiva y prolongada.

El primer aspecto a cuestionar es la clasificación etiológica, no establecida en ningún momento durante la evolución del caso, aunque sería razonable pensar en una demencia degenerativa primaria, por su origen desconocido y por tratarse del tipo más frecuente. Sin embargo, no se detalla el diagnóstico del subtipo concreto. En cualquier caso, el tratamiento sintomático con rivastigmina se adecúa a las recomendaciones (que prácticamente no han cambiado en cuanto al uso de IACE en los últimos años), tanto en la elección del medicamento (igualmente recomendable que donepezilo o galantamina), como en dosis de inicio y mantenimiento. No obstante, se podría haber planteado, ante el progresivo curso de la enfermedad, aumentar la dosis hasta 13,3mg/24h TD, en caso de buena tolerancia. En cuanto al tratamiento conductual, éste se ha dirigido frente a la clínica psicótica y los síntomas de depresión, ansiedad e insomnio. El primero en instaurarse (incluso antes del

diagnóstico de demencia) fue el tratamiento con alprazolam retard, no con intención ansiolítica, sino como alternativa al fracaso de gabapentina frente al temblor. En este contexto, la elección de una benzodiacepina en segunda línea resulta adecuada, ya que sus antecedentes de hipotensión contraindican el uso de beta-bloqueantes. A pesar de su utilidad, los ansiolíticos se han vinculado a un empeoramiento del rendimiento cognitivo y a un aumento en las caídas por somnolencia¹⁷, lo cual debió motivar su retirada. Por otro lado, aunque no se especifica en la historia clínica, probablemente la sustitución del tratamiento antidepressivo preexistente (paroxetina) por duloxetina se debe al potente efecto anticolinérgico del primero, contrario al objetivo terapéutico en el deterioro cognitivo. El inicio del tratamiento antipsicótico es acorde a las últimas recomendaciones, considerándose adecuado cuando el paciente sufre agitación o alucinaciones que causen angustia severa (en nuestro caso la paciente oye a diario voces). Aunque se podría discutir que la primera elección fuera la quetiapina, ya que las últimas revisiones¹⁹ consideran risperidona como primera opción, por su eficacia, seguridad y coste, esta se contempla como una opción en DLB y PDD por tener menos efectos extrapiramidales, hecho que probablemente motivó su elección por los antecedentes de temblor con los que debutó. Tal como se deduce del desenlace del caso expuesto, los tratamientos disponibles hasta la fecha no evitan, pero sí frenan el avance de la demencia en el paciente anciano.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa de la OMS. [internet] Actualizado diciembre 2017 [Acceso 3 Diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. RevEspGeriatrGerontol. 2018;53(1):26–37.
3. Fisterra, atención primaria en la web [internet]. Diagnóstico diferencial de las demencias. Actualización marzo 2014 [Acceso 3 Diciembre 2018] Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/diagnostico-diferencial-demencias/>
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del

- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/resources/dementia-assessment-management-and-support-for-people-living-with-dementia-and-their-carers-pdf-1837760199109>
 6. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en demencias 2018. Disponible en: <http://www.sen.es/profesional/guias-y-protocolos>
 7. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. Neurología. 2011;26(7):425—433.
 8. Cardelle F, García-Casal JA, Ordoñez-Cambor N, García-Moja C. Patrón de déficits cognitivos según CAMCOG-R en función del nivel de deterioro cognitivo según la escala GDS. Proceedings of 6th International and 11th National Congress of Clinical Psychology (6-8 June 2013. Santiago de Compostela-Spain) 2014, pp. 21-26.
 9. Ayuso T, Ederra MJ, Manubens JM, Nuin MA, Villar D, Zubicoa J. "Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología". Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. 2007
 10. "Protocolo de utilización terapéutica de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas comportamentales en las demencias" Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) de Andalucía (Enero 2018)
 11. Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, et al. "Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial--a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine". Health Technol Assess. 2013 Feb;17(7):1-166.
 12. Giorgi R, Series H. Treatment of Inappropriate Sexual Behavior in Dementia. Curr Treat Options Neurol (2016) 18:41

2. TRASTORNO BIPOLAR

Autores: Abraham Sánchez Cadena, Sara Donaire Martínez.

Revisor: Raúl Pérez Serrano, Carlos Rodríguez Gómez-Carreño. Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR)

1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) es un trastorno mental grave y recurrente que se extiende a lo largo de la vida y que se caracteriza por oscilaciones en el estado de ánimo con fases de manía, hipomanía o mixtas que generalmente se alternan con episodios depresivos^{1,2}.

Conceptos clavesError! Marcador no definido.:

-Episodio de manía: estado de ánimo exaltado y eufórico, con niveles marcadamente elevados de energía, cognición y humor, dura al menos una semana e interfiere en la vida diaria de la persona.

-Episodio de hipomanía: estado de ánimo exaltado y eufórico, pero sin la intensidad suficiente para interferir en la vida diaria de la persona. Duración menor de una semana.

- Episodio depresivo: profunda tristeza, apatía y falta de energía.

-Episodio mixto: se combinan síntomas de manía con síntomas de depresión.

-Ciclación rápida: cuando aparecen **4 ó más episodios** en un año.

-Estabilizadores del ánimo: grupo de fármacos, también conocidos como eutimizantes o normotímicos, que se utilizan para tratar y prevenir los episodios de manía y/o depresión en diferentes patologías psiquiátricas, entre las cuales se encuentra el trastorno bipolar. Ejemplos: litio, ácido valpróico, lamotrigina, carbamazepina...

-Terapia electroconvulsiva (TEC): es una técnica de tratamiento que se utiliza en el TB para alcanzar una mejoría rápida de los síntomas graves una vez que han resultado ineficaces otras opciones terapéuticas en las fases depresivas y maníaca.

1.1. Epidemiología

La prevalencia del TB está entre el 0.5 y el 1.6 %, siendo del 1% para el trastorno bipolar tipo 1 (TB1) y del 1.1 % para el trastorno bipolar tipo 2 (TB2).

El rango de edades en el que con más frecuencia aparece es de los 28 a los 44 años, disminuyendo el riesgo de aparición a partir de los 50 años.

Estudios recientes han demostrado que la edad de aparición de la manía es menor en hombres que en mujeres, manifestándose en éstas últimas más frecuentemente en forma de episodios depresivos.

Los datos de incidencia se ven dificultados por los problemas diagnósticos de los primeros episodios afectivos. **Error! Marcador no definido..**

1.2. Etiología y patogenia

No se conoce la causa del TB relacionándose con ella tanto factores genéticos como ambientales³.

En cuanto a la patogenia del TB se han propuesto múltiples teorías: alteraciones anatómicas descritas por estudios de neuroimagen, disfunción mitocondrial, alteración de niveles fisiológicos hormonales como un aumento de cortisol...

1.3. Clínica

Se distinguen diferentes formas de trastorno bipolar según el episodio que predomine y el número de fluctuaciones del estado de ánimo que experimente un paciente a lo largo de su vida⁴:

-Trastorno Bipolar tipo 1 (TB1): al menos un episodio de maníaco o mixto, pueden tener episodios depresivos.

-Trastorno Bipolar tipo 2 (TB2): alternancia de episodios hipomaniacos y depresivos.

-Ciclación rápida: más de cuatro fases en un periodo de doce meses.

-Ciclotimia: cambios del estado de ánimo no tan intensos como en el TB completo pero pueden durar más.

1.4. Diagnóstico

Además de una buena historia clínica, evaluar posibles comorbilidades y un diagnóstico diferencial con otras enfermedades mentales, existen una serie de criterios estandarizados que nos ayudan a establecer un diagnóstico del episodio concreto de TB en el que se encuentra el paciente^{5,6}:

- Episodio maniaco: el paciente debe presentar 3 o más de los siguientes síntomas: autoestima exagerada, disminución de la necesidad de dormir, más hablador de lo habitual, fuga de ideas, pensamiento acelerado, agitación psicomotriz...
- Episodio depresivo: 5 o más de los siguientes síntomas presentes durante al menos 2 semanas: estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, disminución del interés por actividades habituales, insomnio o hipersomnia casi todos los días, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad, pensamientos de muerte recurrente...

2. TRATAMIENTO

Además del tratamiento farmacológico del TB existen diferentes intervenciones psicosociales que contribuyen a la mejora clínica y estabilización de la enfermedad, como son: la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual, las intervenciones familiares en un enfoque psicoeducativo y la terapia interpersonal y de ritmos sociales **¡Error! Marcador no definido..**

2.1 Objetivo del tratamiento:

Los objetivos específicos del tratamiento son reducir la intensidad, frecuencia y consecuencias de los episodios agudos, y mejorar el funcionamiento global y la calidad de vida entre ellos.

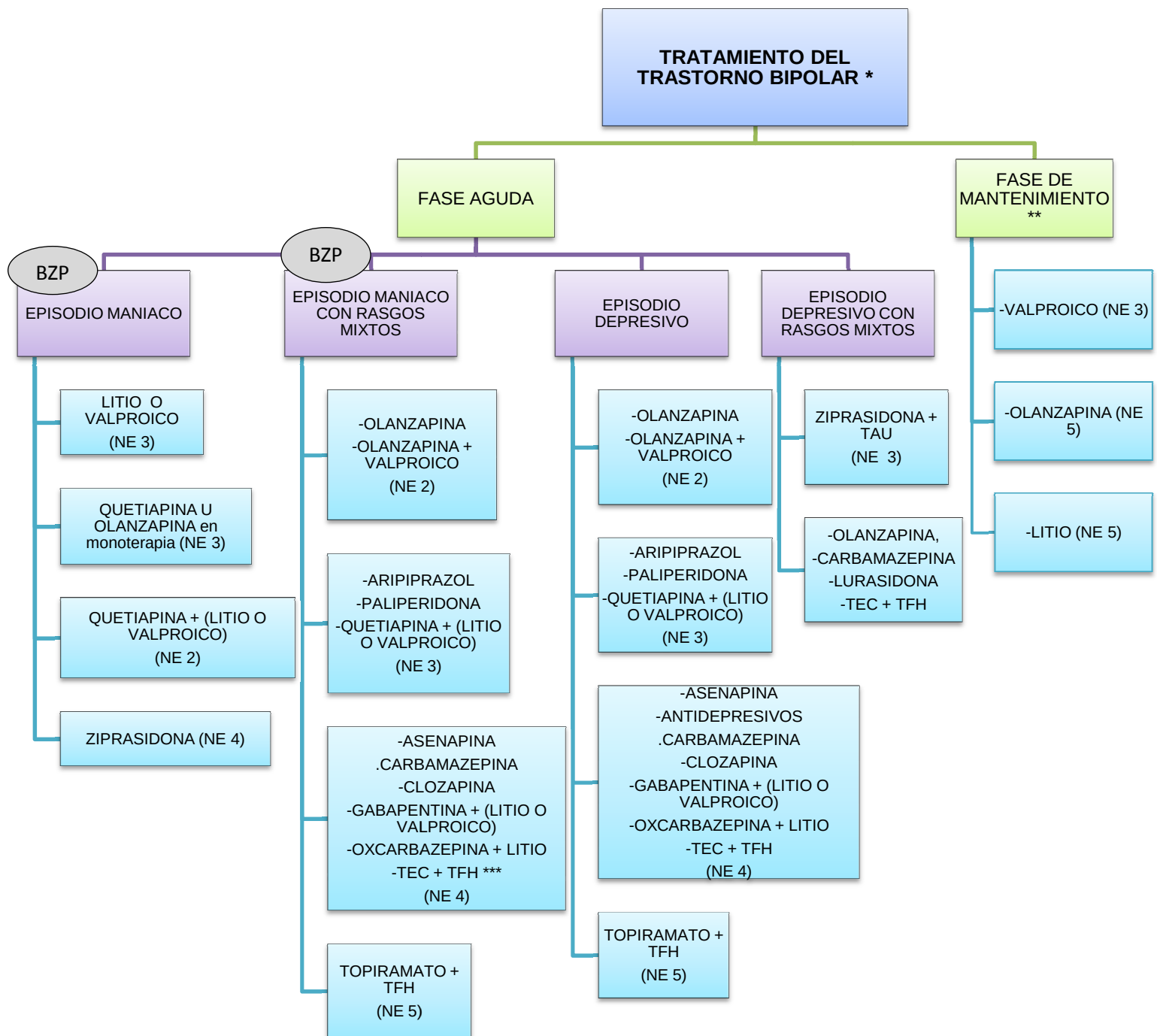
Es preciso valorar el tipo y curso clínico del TB en cuestión, es decir, el número de episodios previos, la gravedad de los mismos, la polaridad, el tipo de sintomatología predominante (p. ej. desarrollo o no de síntomas psicóticos, síntomas mixtos, agitación psicomotriz...), los antecedentes de comorbilidad o complicaciones (enfermedades somáticas, tentativas autolíticas, heteroagresividad...), el tiempo transcurrido desde el último episodio, el grado de funcionalidad interepisódica, la conciencia de enfermedad y el grado de adherencia, el acceso a los recursos sanitarios para controles periódicos y, especialmente, la respuesta a tratamientos previos **¡Error! Marcador no definido..**

En el siguiente cuadro se contemplan las principales características de los fármacos más usados en TB en cuanto a pauta posológica, efectos adversos más frecuentes y observaciones a tener en cuenta de los mismos. Toda esta información ha sido extraída de las fichas técnicas de dichos medicamentos⁷:

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR			
FARMACO	PAUTA	EFFECTOS ADVERSOS	OBSERVACIONES
LITIO	1-4 comprimidos al día, equivalente a 0,7-1,2 mEq/L de litemia. Ajuste individualizado.	Somnolencia, cansancio, debilidad muscular, movimientos clónicos, poliuria, alteraciones del ECG...	-Se recomienda monitorizar la litemia 1 o 2 veces por semana al inicio del tratamiento. -La litemia no debe sobrepasar los 2 mEq/L
VALPROICO	750 mg al día hasta 1000-2000 mg en la fase de mantenimiento.	Nauseas, temblor, anemia, trombocitopenia, sordera...	-Monitorizar niveles plasmáticos. -Riesgo elevado de interacciones. -Contraindicado en embarazo.
CARBAMAZEPINA	400-600 mg al día repartidos en 2-3 tomas. Dosis máxima de 1600 mg.	Vértigos, cefaleas, ataxias, somnolencia, fatiga, diplopía, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas cutáneas...	-Riesgo de interacciones. -Precaución en embarazadas.

QUETIAPINA	Pauta ascendente hasta alcanzar dosis máximas de 800 mg al día.	Somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, elevación de triglicéridos y colesterol, aumento de peso, hiperprolactinemia, anemia, síntomas de retirada...	
OLANZAPINA	15 mg al día en monoterapia o 10 mg en combinación.	IDEM QUETIAPINA	-En el episodio depresivo es más eficaz combinada con fluoxetina ⁸ .
RISPERIDONA	1-6 mg al día de dosis máxima.	IDEM QUETIAPINA	
BENZODIAZEPINAS	Según requiera el paciente	Fatiga, somnolencia, debilidad muscular...	Tratamiento coadyuvante en agitación e insomnio.
ANTIDEPRESIVOS	-Fluoxetina: 20 mg al día. -Paroxetina: 20 mg al día.	Diarrea, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, disfunción sexual, retención urinaria...	-Combinado con antipsicóticos para evitar viraje a manía ⁹ . -Contraindicados en episodios de manía.

LAMOTRIGINA	Pauta ascendente 25→50→100 hasta alcanzar los 200 mg al día.	Dolor de cabeza, agresividad, irritabilidad, náuseas, vómitos, diarreas, sequedad de boca, erupción cutánea, cansancio...	En pacientes con TB depresivo grave tanto en monoterapia ¹⁰ , como en tratamiento combinado con litio ¹¹ .
ARIPIRAZOL	15 mg al día. Dosis máxima diaria de 30 mg.	IDEM QUETIAPINA	
ZIPRASIDONA	40 mg dos veces al día. Dosis máxima de 80 mg dos veces al día.	Insomnio, cefaleas, vómitos, diarrea, náuseas, visión borrosa, rigidez muscular...	-Tomar con los alimentos.
PALIPERIDONA	6 mg al día hasta un máximo de 12 mg.	Insomnio, parkinsonismo, acatisia, sedación, somnolencia, cefalea, hipotensión ortostática...	-Tomar con o sin alimentos pero siempre de la misma forma.



*Algoritmo de tratamiento del TB según el nivel de evidencia (NE) de cada fármaco¹².

**Debido a la naturaleza altamente recurrente del TB es necesario emplear un tratamiento de mantenimiento, cuyo objetivo principal es evitar la recurrencia de episodios futuros, ya sean de manía, depresión o mixtos. En la práctica habitual los fármacos más utilizados en esta fase del

TB son: litio, anticonvulsivos y antipsicóticos. Se recomienda además usar los mismos fármacos que resultaron activos en la fase aguda, a la mínima dosis eficaz y siempre que sea posible en monoterapia.

***TFH: Tratamiento farmacológico habitual del paciente.

2.2 Tratamientos alternativos

Existen alternativas de tratamiento que se reservan para pacientes que no han respondido o se muestran refractarios al tratamiento farmacológico convencional: terapia electroconvulsiva (TEC), estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago, fototerapia. **Error! Marcador no definido....**

Terapia electroconvulsiva (TEC)

La TEC es uno de los tratamientos que más juicios de valor y calificativos ha recibido en el campo de la psiquiatría y, probablemente, de toda la medicina. Más allá de la polémica y de la controversia, es un tratamiento longevo, con casi 80 años de historia, seguro, eficaz y vigente. Se estima que 1.000.000 de personas son tratadas anualmente con TEC en todo el mundo. En los Estados Unidos, unos 100.000 pacientes lo reciben en un mismo período. En España, 3.090 pacientes fueron tratados en 2012. **Error! Marcador no definido..**

Esta técnica ha evolucionado notablemente en la actualidad, realizándose con aparatos computarizados modulares que monitorizan electroencefalográficamente la convulsión inducida por estimulación eléctrica mediante una onda de pulsos breves o ultrabreves, bajo control anestésico, con bloqueo neuromuscular o miorelajación y con ventilación artificial, reduciendo así las complicaciones y los efectos adversos que se atribuían a esta técnica hace unos años¹³.

La TEC tiene como indicaciones principales la catatonia, la depresión, el trastorno bipolar y la psicosis.

En su uso en el TB muchos estudios avalan su eficacia por encima del placebo incluso equiparándose al litio¹⁴, aunque a día de hoy la TEC se considera una buena alternativa cuando la respuesta y/o tolerancia al tratamiento farmacológico no es óptima o éste esté contraindicado (mujer gestante, pacientes cicladores rápidos...).

Existen fórmulas, cuya variable principal es la edad del paciente, que nos ayudarán a calcular cual será la intensidad de la descarga eléctrica que necesitamos para

alcanzar el umbral de convulsión que nos proporcione la mejor respuesta terapéutica^{15,16}.

El éxito de la TEC no sólo está condicionado por la duración de la crisis convulsiva sino también por la calidad de la convulsión en sí.

La duración óptima de las crisis se sitúa entre los 30-60 segundos siendo necesario abortarlas si supera los 120 segundos¹⁷.

No podemos anticipar el número de sesiones que requerirá un tratamiento agudo, terminando cuando no se obtiene más mejoría, generalmente tras 6-12 sesiones¹⁸. La mejora clínica temprana es uno de los predictores más destacados de respuesta final^{19,20}.

Los pacientes pueden estar recibiendo tratamientos concomitantes con diferentes medicaciones que pueden influir en la técnica:

-Antidepresivos: los ISRS pueden prolongar las convulsiones, aunque dentro de los límites normales. Se aconseja la suspensión de los IMAOS por riesgo de alteraciones de la tensión arterial, hepatotoxicidad, fiebre, hiperreflexia²¹.... También se han descrito alteraciones cardíacas con el uso de venlafaxina, especialmente con dosis elevadas, por lo que se recomienda reducir la dosis a menos de 300 mg diarios²².

-Benzodiazepinas y anticonvulsivos: elevan el umbral convulsivo, disminuyen la duración de las convulsiones y por tanto comprometen la eficacia de la TEC²³.

-Cafeína: es un potenciador de las convulsiones²⁴.

A fecha actual en nuestro hospital se realizan unas 12-14 TEC al año, seleccionando aquellos pacientes refractarios al tratamiento farmacológico convencional. Además la realización de la técnica requiere la coordinación de todo un equipo multidisciplinar: psiquiatras, intensivistas, enfermería, técnicos...

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo de consulta

Hombre de 57 años cuyo primer contacto con Salud Mental (SM) tiene lugar en **2001** al acudir a consulta por episodio depresivo. Presenta inhibición motriz marcada, sentimientos de culpa y minusvalía originados por mobbing en el trabajo.

3.2. Antecedentes personales:

No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas. No enfermedades somáticas de interés. Síndrome anósmico en seguimiento por Otorrinolaringología.

3.3. Evolución clínica y tratamiento que haya recibido

Tras tratamiento con venlafaxina 150 mg/día mejora su estado, lo que le lleva a abandonarlo por decisión propia en **2002**.

Posteriormente asintomático hasta recaída en **2011**. En esta ocasión el paciente no atribuye ningún desencadenante relacionado con el episodio salvo haber sufrido durante varias noches insomnio de conciliación. Aparece anhedonia y sensaciones negativas en torno a su desempeño laboral, motivo por el que solicita la baja. Muestra una respuesta parcial durante los dos años siguientes a las distintas terapias farmacológicas, debido a la incapacidad de alcanzar dosis terapéuticas plenas por intolerancia a los efectos secundarios.

Tratamiento 2011-2012	Venlafaxina 150mg/día
	Sertralina 150 mg/día
	Escitalopram 20 mg/día + Agomelatina 25 mg/día
	Clomipramina 100 mg/día

En **2013** padece episodios de ansiedad ante eventos imprevistos de tipo social, por lo que se introduce paulatinamente paroxetina hasta 50 mg/día. Aunque los síntomas de angustia ceden, se presenta una creciente hipoergia, exacerbándose su conducta evitativa y de inactividad. Además surge un importante abandono de la higiene personal e ideas de tipo hipocondreiforme. El paciente es ingresado en la unidad de SM. Se instaura progresivamente tratamiento antidepresivo durante su estancia con adecuada tolerancia. Únicamente leve efecto pseudoanticolinérgico de venlafaxina.

Tratamiento 2013	Venlafaxina 300mg/día
	Aripiprazol 15 mg/día
	Mirtazapina 30 mg/día
	Lorazepam 1 mg

Durante el seguimiento post-alta en consulta se observa el desarrollo de acatisia por aripiprazol, por lo que se decide suspender remitiendo el síntoma. También se detecta hiperfagia, procediéndose a disminuir la dosis de mirtazapina hasta su retirada. Además se reduce la dosis de venlafaxina a 150 mg/día. En **2014** existe un empeoramiento anímico que cronifica, se vuelve a aumentar la dosis de venlafaxina hasta 300 mg/día. El paciente es diagnosticado de *Depresión refractaria*. En enero de **2015** es propuesto como candidato a TEC debido a la persistencia sintomática; el paciente está en tratamiento con desvenlafaxina 200 mg/día + lorazepam 1 mg. Inicio de las sesiones de **TEC** usando Thymatron DGx con intensidad de energía desde 50-65%. Se reduce la dosis de desvenlafaxina hasta 150 mg/día y se añade mirtazapina 15 mg/día+ lorazepam 1 mg si precisa.

La familia refiere mejoría en el ánimo del paciente desde la 1ª sesión, la cual se consolida a partir de la 2ª-3ª. Comienza a retomar sus actividades, participativo, se relaciona con normalidad, sin signos de apatía, anhedonia o abulia desde la 4ª sesión. Posterior a la 6ª, se encuentra en su situación basal previa a la depresión, por lo que continua en seguimiento preferente en consultas de SM tomando desvenlafaxina 100 mg/día.

Meses después la familia explica que tras la finalización de la TEC presenta un ánimo progresivamente más elevado llegando a la euforia, actuando de manera poco habitual en él; además de irritación y agresividad hacia su mujer. En abril de 2015 el paciente es hospitalizado como consecuencia de un altercado con los hijos. Escasa conciencia de enfermedad durante la exploración en urgencias. Por las características del episodio actual (síntomas maniformes que requieren internamiento) y antecedentes de depresión mayor, cumple criterios para el diagnóstico de TB1. Se retira la desvenlafaxina de mantenimiento y se introduce tratamiento con ácido valproico (VPA) en dosis crecientes hasta 700 mg/día, al que se asocia olanzapina 15 mg/día y lorazepam 2 mg/día. Tras buena evolución se decide permiso terapéutico.

En **2016** se va ajustando el tratamiento progresivamente desde VPA 1000 mg/día+ olanzapina 10 mg/día + lorazepam 1 mg si ansiedad, hasta quedar con VPA 1000 mg/día en **2017** por estabilidad y buen estado anímico, sin efectos secundarios ni alteraciones en el ritmo cronobiológico. En **2018** se detecta que no toma ningún tratamiento; sin embargo, él mismo expresa su deseo de seguir en dichas condiciones. Se hará seguimiento en consultas externas.

3.4 Discusión

El uso de la TEC en este paciente supuso la remisión completa de los episodios depresivos que tantos años había padecido. La aplicación de multitud de líneas terapéuticas y los diferentes ingresos hospitalarios no tuvieron la eficacia esperada que sí demostró la TEC. Además, la mejora de la depresión refractaria hizo posible la visibilización de su trastorno maniaco y el correcto diagnóstico de la enfermedad: TB1. El farmacéutico en esta área tiene una clara aportación potencial en la fase de preparación a la TEC, puesto que gran cantidad de pacientes se encuentran con medicación que podrían influir en la técnica. Un adecuado ajuste o intercambio de estos fármacos contribuiría a la máxima efectividad del método.

Por otro lado, se investigó la adherencia domiciliaria al tratamiento tras el alta. Cuando el paciente encontraba mejoría no retiraba la medicación de la Farmacia en la mayoría de las ocasiones. Una Atención Farmacéutica de calidad en la que se identificara el motivo de incumplimiento, se reforzara la información acerca del fármaco y se explicaran las graves consecuencias de su abandono, podría haber ayudado a evitar los episodios agudos de la enfermedad. Una adherencia a largo plazo es el factor más importante para conseguir la estabilidad clínica.

Cabe destacar que una vez comenzó el tratamiento con VPA durante el ingreso y se ajustaron los niveles en sangre, las concentraciones no fueron monitorizadas de manera habitual. En este campo, el farmacéutico podría ayudar a través de la farmacocinética a interpretar los valores analíticos y, a partir de estos realizar recomendaciones posológicas. Además resulta una herramienta sumamente eficaz en el seguimiento de la adherencia.

Finalmente, durante los diferentes ingresos hubo discrepancias no justificadas entre la medicación domiciliaria y la hospitalaria. Además, el paciente superó varias veces las dosis máximas recomendadas con olanzapina debido a la administración “si precisa”. El Farmacéutico podría colaborar a través de una conciliación al ingreso y al alta, asegurándose de una correcta continuación del tratamiento en los diferentes cambios asistenciales. Asimismo, la elaboración de protocolos multidisciplinares podría prevenir que se sobrepasaran dosis máximas, práctica muy extendida.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Psiquiatría. Disponible en: <http://www.sepsiq.org/file/Royal/TRASTORNO%20BIPOLAR.pdf>
2. Aen U/. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. 2012;
3. Palomo T, Jiménez-Arriero MA. MANUAL DE PSIQUIATRÍA .Madrid (2009).
4. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bipolar disorder. Enero 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/Introduction>
5. Manual Diagnostico y estadístico de los trastornos mentales (5ª edición). Trastorno bipolar. Septiembre 2016. Disponible en: https://psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf
6. Clasificación internacional de enfermedades (10ª edición). Trastorno bipolar. Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc_old.html#search=&flags=111100&flagsLT=11111111&searchId=1547379626540&indiceAlfabetico=&listaTabular=id-10019-class-F30-F39&expand=0&clasification=cie10mc&version=2010
7. Fichas técnicas de los medicamentos. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (fecha de consulta: 01/2019).
8. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R, Lin D, Robertson-Plouch C, Xu W, Dittmann RW y Biederman J. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. The American Journal of Psychiatry, 2007; 164 (10): 1547-1556.
9. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB y Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. The New England journal of medicine, 2007; 356 (17): 1711-1722.
10. Geddes JR, Calabrese JR y Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 2009; 194 (1): 4-9.
11. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, Notten PJ, Luteijn ML, Timmermans MA, Vieta E y Nolen WA. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry, 2009; 70 (2): 223-231.

12. Grunze H, Vieta E, Goodwin G, Bowden C, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders. *Abril* 2013; 154-219.
13. Bernardo Arroyo M, González Pinto, Ana. Consenso Español Sobre la Terapia Electroconvulsiva .Sociedad Española de Psiquiatría Biologica. Madrid 2018.
14. Medda P, Toni C, Perugi G. Themood-stabilizingeffects of electroconvulsivetherapy. *J ECT*. 2014;30(4):275-82.
15. Abrams R. ElectroconvulsiveTherapy. 4ª ed. Oxford UniversityPress; 2002.
16. Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulationstrategyfor ECT dosing. *ConvulsTher*. 1996;12(3):138- 46.
17. Dunne R, McLoughlin D. ECT prescribing and practice. En: Waite JE, Easton A (Consultantforensicpsychiatrist) E, eds. The ECT Handbook. 3ª ed. London: RCPsychPublications; 2013; p. 28-44.
18. Rodger CR, Scott AI, Whalley LJ. Isthere a delay in theonset of theantidepressanteffect of electroconvulsivetherapy? *Br J Psychiatry*. 1994;164(1):106-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8137089>.
19. Rodger CR, Scott AI, Whalley LJ. Isthere a delay in theonset of theantidepressanteffect of electroconvulsivetherapy? *Br J Psychiatry*. 1994;164(1):106-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8137089>.
20. Lin CH, Chen MC, Yang WC, Lane HY. Earlyimprovementpredictsoutcome of majordepressivepatientstreatedwithelectroconvulsivetherapy. *EurNeuropsychopharmacol*. 2015;26(2):1-9. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.019.
21. Abrams R. Electroconvulsivetherapy (ECT) practice in Metropolitan New York communityhospitals. *PsycholMed*. 2002;32(7):1323-6.
22. González-Pinto A, Gutiérrez M, González N, Elizagárate E, Pérez de Heredia JL, Mico JA. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistantdepression. *J NeuropsychiatryClinNeurosci*. 2002;14(2):206-9. doi:10.1176/jnp.14.2.206.
23. Klapheke MM. Electroconvulsivetherapyconsultation: anupdate. *ConvulsTher*. 1997;13(4):227-41.
24. Pinkhasov A, Biglow M, Chandra S, Pica T. PretreatmentWithCaffeineCitrate to IncreaseSeizureDurationDuringElectroconvulsiveTherapy: A Case Series. *J PharmPract*. 2016;29(2):177-80.

3. ESQUIZOFRENIA

Autores: Ana Andrea García Sacristán, Silvia González Suarez.

Revisora: Elena Navas Armero. Hospital Virgen de la Salud (Toledo).

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas más complejas y devastadoras. Es un trastorno mental grave, caracterizado por una alteración sustantiva del funcionamiento mental, que fue descrita por primera vez por Kraepelin en 1896, quien la denominó “demencia precoz”. También se ha llamado alternativamente con los nombres de «discordancia intrapsíquica» o «disociación autística de la personalidad»^{1,2}

1.1. Epidemiología

La prevalencia está comprendida entre 4 y 7/1.000 habitantes siendo relativamente similar en la mayoría de las poblaciones. Aparece al final de la adolescencia, sin diferencias de prevalencia entre géneros, aunque el inicio es algo más temprano en varones. Entre el 25-50% de los pacientes realizan un intento de suicidio, llegando a consumarlo un 10%. La tasa de mortalidad global es 8 veces superior a la de la población general. La esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia es entre 20-30 años más corta, generalmente debido a causas cardiovasculares.^{3,4,5}

1.2. Etiología y patogenia

La etiología de la esquizofrenia es desconocida, postulándose una combinación de diferentes mecanismos como los posibles causantes:^{1,3}

- Predisposición genética.
- Alteraciones durante el desarrollo intrauterino (hipoxia, sufrimiento fetal, virus,...).
- Enfermedades autoinmunes o infecciosas.
- Consumo de cannabis y/o metanfetaminas.

Además se ha relacionado con múltiples alteraciones en diferentes sistemas neurotransmisores:^{3,6,7}

- Sistema dopaminérgico: la alteración de este, es la hipótesis más aceptada para explicar los síntomas psicóticos de esta enfermedad. Por un lado, la hiperactividad de la dopamina en el sistema límbico llevaría al desarrollo de los síntomas positivos y una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal al desarrollo de síntomas negativos. Se

postula que en la esquizofrenia hay una reducción del número de receptores dopaminérgicos post-sinápticos, al mismo tiempo que se producen cambios pre-sinápticos en las neuronas dopaminérgicas en determinadas áreas.

- También asociado a alteraciones en otros sistemas neurotransmisores como el serotoninérgico, GABAérgico, colinérgico y también con alteraciones en el receptor NMDA del glutamato.

1.3. Clínica

La presentación clínica de la esquizofrenia es muy variable. Los síntomas suelen agruparse en 4 grandes grupos: ^{1,3,7}

- **Síntomas positivos:** trastornos del pensamiento (lenguaje y comportamiento desorganizado), ecolalia (repetición de palabras), ecopraxia (imitación de acciones de otras personas), catatonia (agitación, inmovilidad), alucinaciones o ideas delirantes.

- **Síntomas negativos:** se pueden clasificar como primarios (inherentes al cuadro) y secundarios (causados por el tratamiento antipsicótico). Encontramos el bloqueo afectivo, alogia (incapacidad para hablar, enlentecimiento del pensamiento), abulia (falta de voluntad o de energía para hacer algo), apatía (falta de motivación o entusiasmo), anhedonia (incapacidad para experimentar placer o satisfacción) y asociabilidad.

- **Síntomas cognitivos:** déficit de atención y falta de memoria de trabajo.

- **Síntomas funcionales:** dificultad para adquirir habilidades y ejecutar funciones.

La mayor parte de los pacientes alternan en su curso clínico, episodios psicóticos agudos con fases estables de remisión total o parcial. Son frecuentes los síntomas residuales entre los episodios.

Este trastorno puede caracterizarse mediante tres fases que además forman la estructura para integrar los enfoques terapéuticos que más adelante desarrollaremos^{3,5}

- **Fase aguda:** síntomas psicóticos graves, como delirios y/o alucinaciones, y un pensamiento gravemente desorganizado; con frecuencia, los síntomas negativos pasan a ser también más intensos.

- **Fase de estabilización:** hay una reducción de la intensidad de los síntomas psicóticos agudos. La duración de la fase puede ser de 6 meses o más tras el inicio de un episodio agudo.

- **Fase de mantenimiento:** la sintomatología es variable. Puede haber desaparecido o ser estable y, puede persistir, pero siempre es menos grave que en la fase aguda. Predominan ansiedad, depresión o insomnio.

1.4. Diagnóstico

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su 5ª edición (DSM-5)⁸, los criterios para diagnosticar la esquizofrenia son los siguientes:

A. Dos o más síntomas de los siguientes deben de estar presentes durante un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios.
2. Alucinaciones.
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa las relaciones interpersonales, académico o laboral).

C. Los signos del trastornos deben persistir un mínimo de 6 meses que ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones son notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

2. TRATAMIENTO

Las principales guías de tratamiento de la esquizofrenia^{3,5} son: la APA (American Psychiatric Association)⁹, PORT (Patient outcomes Research Team)¹⁰, WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry)¹¹, y TMAP (Texas Medication Algorithm)¹². Solamente las dos primeras incluyen evidencias sobre intervenciones psicosociales.

2.1. Tratamiento no farmacológico³

Se combina con la farmacoterapia para mejorar los síntomas funcionales. Se basa principalmente en intervenciones de tipo psicosocial en los que se involucra al paciente. Las principales son:

- Terapia cognitivo-conductual,
- Terapia familiar: educación de las familias para implicarse en el cuidado del paciente,
- Entrenamiento de habilidades sociales.

2.2. Tratamiento farmacológico

Los fármacos empleados para la esquizofrenia se dividen en dos grandes grupos: los antipsicóticos de primera generación o típicos (FGA) y de segunda generación o atípicos (SGA). Se diferencian especialmente por su perfil de efectos secundarios.

Figura 1: Algoritmos de tratamiento³

TRATAMIENTO	APA 2004 (y comentario del 2009)	PORT 2009	WFSBP 2012	TMAP 2006
1ª línea	SGA	SGA (excepto clozapina y olanzapina), FGA	Primer episodio: clozapina, quetiapina, risperidona o haloperidol Múltiples episodios: cualquiera SGA o haloperidol	SGA
2ª línea	SGA, FGA, clozapina	SGA, FGA	SGA, FGA, clozapina	SGA

3ª línea	clozapina	clozapina	clozapina	clozapina
4ª línea	Asociación a clozapina	-	Asociación a clozapina	Asociación a clozapina
5ª línea	-	-	Antipsicóticos + terapia electro-convulsiva	SGA, FGA
6ª línea	-	-	-	combinaciones

En general, los SGAs son considerados como la **primera línea de tratamiento**, aunque algunas guías recomiendan tanto los SGA como los FGA como primera opción. Entre las opciones de **segunda línea**, se incluyen tanto los SGA como FGA y también la clozapina en la APA⁹ y WFSBP¹¹.

Ante esquizofrenias resistentes, definidas como aquellas en las que existe una falta significativa en la mejora de los síntomas (falta de respuesta) tras haber empleado al menos 2 antipsicóticos de dos clases distintas a las dosis recomendadas por un periodo de al menos 4-8 semanas, las guías sitúan a la clozapina como **tercera línea**. Recientemente diversos autores proponen iniciarla incluso antes. Se hace una mención especial a la clozapina, diferenciándola del resto de su grupo (SGA), porque ha demostrado ser superior a otros antipsicóticos ante esquizofrenias resistentes³.

Como **cuarta línea de tratamiento** se pueden considerar estrategias de asociación de otros antipsicóticos junto a la clozapina.

Hay muy poca evidencia para posibles alternativas en pacientes que no mejoran sus síntomas con clozapina. Una de ellas sería la terapia electro-convulsiva.

Mecanismo de acción:

Los **FGA** actúan bloqueando los receptores D2 (Figura 2). Los encontramos de baja potencia (clorpromazina, levomepromazina, sulpirida), media (zuclopentixol, tiaprida) y alta potencia (flufenazina, haloperidol, perfenadina, pimozida, trifluoperazina, zuclopentixol).

Figura 2: Área de actuación de los antipsicóticos de primera generación sobre los receptores D2 y efectos asociados ³

Áreas de actuación	Efectos derivados del bloqueo D2
Mesocortical	Empeoramiento de los síntomas negativos
Mesolímbica	Alivio de los síntomas positivos
Sustancia negra	Síntomas extrapiramidales
Hipotálamo	Aumento de la liberación de prolactina

Son eficaces para reducir la mayor parte de los síntomas positivos de la esquizofrenia y prácticamente ineficaces frente a los negativos. El problema que presentan estos fármacos es, que inherente a su mecanismo de acción antidopaminérgico, también producen efectos secundarios que van a limitar su utilización: síntomas extrapiramidales (disonía aguda, pseudoparkinsonismo, acatisia y discinesia tardía), síndrome neuroléptico maligno, hiperprolactinemia, efectos metabólicos, etc.

Además también bloquean receptores muscarínicos M1, histamínicos H1 y alfa1 adrenérgicos, produciendo otros posibles efectos secundarios: aumento de peso, somnolencia, hipotensión ortostática, etc.

Este antagonismo suele ser más acentuado en los FGAs de baja potencia.

Los **SGA** (clozapina, risperidona, olanzapina, paliperidona, sertindol, quetiapina, ziprasidona, amisulpride y aripiprazol) actúan bloqueando tanto receptores D2 como 5-

HT2A. Este hecho parece influir en el tiempo de ocupación de los receptores D2, estimulando la liberación de dopamina, sin causar tantos síntomas negativos secundarios como los FGA. Aún así, pueden aparecer efectos adversos, que pueden limitar su utilización: prolongación del intervalo QT, hiperprolactinemia, ganancia de peso, intolerancia a la glucosa, miocarditis, sialorrea, etc. Siendo de especial importancia con el uso de clozapina.

La elección del antipsicótico, dependerá del perfil de efectos adversos que produzcan, de las características del paciente y patologías concomitantes.

Al inicio del tratamiento, los antipsicóticos deben iniciarse a dosis bajas, aumentando hasta que mejoría de los síntomas o hasta la máxima dosis tolerada en función de la aparición de efectos secundarios. Se recomienda comenzar con una pauta de 2-4 veces al día para disminuir la aparición de efectos adversos y tras un primer periodo de tiempo, administrar una vez al día antes de acostarse. En pacientes que no toleren bien este régimen, se puede distribuir la dosis en 1/3 por la mañana y 2/3 por la noche.^{1,3}

Tratamiento según las fases de la esquizofrenia^{1,3}:

- **Fase aguda:** el objetivo es disminuir el riesgo para el paciente y para otros, reduciendo los síntomas agudos psicóticos (alucinaciones y/o delirios) y normalizar patrones de sueño y alimentación. Las guías recomiendan iniciar con un FGA como con un SGA en monoterapia, aunque los segundos presentan mayor adherencia al tratamiento por ser mejor tolerados.

La utilización de antipsicóticos intramusculares de acción inmediata en esta fase, pueden ser de utilidad puntual para proteger al paciente, pero su uso no mejora el grado de remisión global. Si la dosis oral del antipsicótico seleccionado es correcta, ante una crisis se recomienda asociar a una benzodiazepina parenteral antes que a otro antipsicótico parenteral de acción inmediata.

- **Fase de estabilización:** Los principales objetivos aquí, son la reducción de síntomas positivos, negativos, cognitivos, la mejora en el funcionamiento social y actividades de la vida diaria. Si no se observa mejoría en las primeras semanas, las guías indican pasar al siguiente escalón terapéutico.

También aquí es importante, valorar si existen otras patologías psiquiátricas asociadas (abuso de sustancias, depresión...) ya que suele manifestarse durante esta etapa, y son situaciones que limitan el grado de mejoría alcanzable y aumentan el riesgo de recaídas.

- **Fase de mantenimiento:** El objetivo es la prevención de la recaída, conseguir la remisión o control de los síntomas, intentar alcanzar el nivel de funcionamiento previo a la

fase aguda y asegurarse de una buena adherencia al tratamiento. La tasa de recaídas está en torno al 18-32% con tratamiento activo respecto al 60-80% con placebo. Tras el primer episodio, el tratamiento debe continuar durante al menos 12 meses tras la remisión, aunque alguno autores hablan de hasta 5 años. Incluso algunas guías, sugieren que en caso de múltiples episodios, el tratamiento ha de ser de por vida, a la menor dosis efectiva posible.

Tratamiento según síntomas:

- **Tratamiento de síntomas negativos primarios y secundarios⁶:** Los SGAs son de elección para reducir los síntomas negativos. Concretamente la olanzapina, ha demostrado eficacia en paciente que desarrollan síntomas negativos primarios. La quetiapina y ziprasidona también han demostrado ser útiles. Los FGAs deben ser evitados por falta de evidencia, aunque no hay estudios que muestren que los SGAs sean superiores que los FGAs ante síntomas negativos secundarios.
- **Tratamiento de la catatonia^{3,13}:** Las benzodiazepinas son el fármaco de elección. La alternativa, en caso de que estas fallen o se necesite una respuesta rápida, la terapia electro-convulsiva es la opción de elección.

Retirada de antipsicóticos y/o cambios de tratamiento¹⁴: Debe hacerse de forma gradual (semanas o incluso meses) para evitar recaídas y síndromes de retirada. Es importante tener en cuenta la semivida de eliminación y el perfil de receptores de cada uno de los antipsicóticos empleados. Ante un cambio de tratamiento, normalmente se retira de forma gradual el antiguo y se va introduciendo de la misma forma el nuevo.

Atención farmacéutica: Ante un paciente con esquizofrenia que inicia tratamiento con antipsicóticos, es importante informarle acerca de cuales son los beneficios que puede obtener con ese tratamiento, así como los riesgos asociados. Debemos indicarle la dosis, posología, así como forma de administración de medicamento (ej: con/sin comidas). También los objetivos alcanzables, así como el periodo de latencia que existe hasta que aparezcan los resultados. Explicarle las precauciones a tener en cuenta (ej: no iniciar nuevos medicamentos o abandonar la medicación sin consultar previamente) así como principales efectos adversos que puede experimentar. Hacer hincapié en la importancia de la adherencia para conseguir los objetivos alcanzables explicados previamente.

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo de ingreso

Varón de 50 años diagnosticado en 2016 de esquizofrenia paranoide que en agosto de 2018 ingresa a cargo de psiquiatría por alucinaciones auditivas y alteraciones de conducta.

3.2. Antecedentes personales

No antecedentes familiares de episodios psicóticos. No antecedentes médicos de interés solo refiere tener la tensión arterial alta desde hace tiempo. Niega consumo de tóxicos, consume alguna cerveza de manera eventual.

Tuvo un ingreso en 2005 que se calificó como un delirio alcohólico. En 2016 ingresó por un episodio psicótico por el que se le diagnosticó la enfermedad.

Tratamiento habitual antes del ingreso: palmitato de paliperidona 75 mg mensual intramuscular, olanzapina 5 mg si ansiedad, lorazepam 1 mg cada 24h.

3.3. Evolución clínica y tratamiento

En el 2005 inició tratamiento con amisulpirida 100 mg la cual por persistencia de clínica se le fue incrementando la dosis hasta alcanzar una dosis de 400 mg cada 24 horas.

El paciente tiene pensamientos delirantes, piensa que le dan ordenes en su cabeza, tiene ideas megalómanas refiere grandes capacidades como curar con las manos, risas esporádicas, sufre fenómenos de cambios de identidad y telepáticos bidireccionales entre otros síntomas. La crisis se desencadena justo después de perder a su pareja y empezar a tener problemas en el trabajo. El paciente en todo momento presenta nula conciencia de la enfermedad y además refiere insomnio de dos semanas durmiendo 1 o 2 h y tiene un apetito disminuido.

Al ingresar se instaura como tratamiento palmitato de paliperidona 100 mg intramuscular mensual, olanzapina 10 mg y lorazepam si insomnio o ansiedad. Desde que ingresó se fue aumentando la dosis de olanzapina hasta alcanzar dosis de 20 mg al día, también al mes y medio de ingreso se le aumentó la paliperidona a 150 mg.

Por persistencia de clínica psicótica se decide cambiar de antipsicótico empezando tratamiento con risperidona de la cual se llegaron a alcanzar dosis de 9 mg repartidos en 4 tomas para mejorar la tolerancia. Además se prescribe ácido valproico 200 mg en desayuno y comida y 500 mg en cena durante 10 días como estabilizador del ánimo y poder ver si la medicación es efectiva antes de valorar iniciar tratamiento con clozapina. Al ver que

persisten los síntomas, se realiza pauta descendente de risperidona con intención de suspenderla y al mismo tiempo se instaura tratamiento con clozapina realizándose una pauta ascendente aumentando la dosis de 25 mg en 25 mg cada 2 días durante el primer mes y luego de 50 mg en 50 mg durante el segundo mes de tratamiento, siempre aumentando primero la toma de la cena y posteriormente la desayuno.

Los dos últimos meses del ingreso estuvo con biperideno una vez al día para evitar efectos extrapiramidales. Durante el ingreso presentó pocos efectos adversos extrapiramidales pero dado que el ascenso de antipsicóticos se realizó de manera rápida se decidió mantenerlo a modo profiláctico.

La medicación al alta tras 3 meses de ingreso fue palmitato de paliperidona 150 mg, clozapina 100 mg un comprimido en desayuno y dos comprimidos en cena, lorazepam si ansiedad y lormetazepam si insomnio.

Durante el ingreso como tratamiento no farmacológico asistió a terapias cognitivo-conductuales para mejorar la capacidad de funcionar en sociedad y sus terapeutas trabajaron durante todo el ingreso la adherencia al tratamiento, la cual fue correcta en todo momento.

En diciembre de 2018 acude a consulta donde se cambia a paliperidona intramuscular trimestral y continua con clozapina 300 mg.

3.4. Discusión

Nos encontramos frente a un paciente en cuarta línea de tratamiento tras los anteriores fracasos terapéuticos, en este punto las principales guías aconsejan estrategias de asociación con clozapina^{9,11,12}. En este caso se asocia paliperidona a un tratamiento establecido con clozapina, la cual se instaura tras fracasar con amisulpirida, olanzapina y risperidona.

Como ya se ha comentado, la clozapina ha demostrado ser superior a otros antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, como es el caso de nuestra paciente. La principal limitación del tratamiento con clozapina es la aparición de alteraciones hematológicas graves como agranulocitosis, se recomienda recuentos leucocitarios y de neutrófilos semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe en tratamiento¹⁵. En este paciente se hicieron los controles adecuadamente en el tiempo recomendado y el paciente no ha presentado ninguna alteración. Además, como se recoge en ficha técnica, uno de los principales efectos adversos de la clozapina es la hipotensión ortostática, durante la escalada de dosis de

clozapina este paciente sufrió algunos días del ingreso hipotensión ortostática a pesar de realizar un escalado de dosis gradual de manera adecuada¹⁵.

En relación con el resto de la medicación, la paciente no ha presentado otros efectos adversos que limiten el tratamiento.

Al cambiar de un antipsicótico a otro es importante retirar de manera gradual el primer antipsicótico mientras se aumenta gradualmente la dosis del segundo, teniendo en cuenta la semivida de eliminación y el perfil de receptores de cada uno de los principios activos¹⁵. En este caso los cambios de tratamiento se hicieron con un protocolo de descenso y aumento de dosis adecuado, cumpliendo así lo recomendado.

Cabe destacar que con el cambio de antipsicóticos y los numerosos ajustes de dosis que precisó el paciente durante el ingreso, el metabolismo hepático se vio afectado. En la analítica realizada poco antes de irse de alta los valores de las enzimas hepáticas GPT y GOT habían aumentado considerablemente con respecto a la analítica realizada antes de ingresar.

Las guías recomiendan el uso de benzodiazepinas solo en los episodios agudos y posteriormente proceder a su retirada, pero lo cierto es que en este paciente los ha llevado pautados y nunca se ha valorado su retirada. Tampoco se valora el uso de FGA antes de iniciar el tratamiento con clozapina, como se recomienda.

En conclusión, la esquizofrenia genera importantes cambios emocionales, psicológicos, del entorno social que requieren respuestas que mejoren la situación del enfermo y de su entorno para llevar una adecuada calidad de vida. Por todo ello, es importante el seguimiento y coordinación de todo el equipo multidisciplinar de especialistas, para dar un tratamiento optimo individualizado a los pacientes en función de sus requerimientos. Dado que los pacientes con esquizofrenia precisan mucho tratamiento farmacológico concomitante desde los servicios de farmacia se contribuye al seguimiento del historial farmacoterapéutico del paciente, valorando la aparición de efectos adversos y posibles problemas relacionados con la medicación.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Pharmacotherapy: A Patophysiologic Approach, 10 th edition, Joseph T Dipiro, 2017 McGraw Hill Education
2. Ey H. Traité des hallucinations. Paris (France): Masson; 1973.
3. Psychiatric Pharmacotherapy Review 16/17. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists, cpnp 2016
4. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath JJ. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):413-33
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, coordinació. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AATRM. Nº 2006/05-2.
6. Stahl, S. M.: Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 4th ed. Cambridge University Press, 2013
7. Blanchard JJ, Cohen AS: The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. Schizophr Bull 2006;32:238-45
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013
9. Lehman A, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller A, Perkins DO. Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition. Am J Psychiatry. 2004; 161 (2Suppl): 1-6.
10. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fisher BA et al: The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.
11. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012;13:318-78.

12. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon LM et al: The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. J Clin Psychiatry 2007;68(11):1751-62.
13. Pelzer ACM et al: Systematic review of catatonia treatment. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2018;14;317-326.
14. Bernardo M et al: Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2011;4(3):150-168.
15. Clozapina. Ficha Técnica del medicamento Agencia Española del Medicamento.(AEMPS). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77039/FT_77039.html.pdf

4. TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Autores: Ismael Pérez Alpuente, Sonia Ruiz Sánchez

Revisora: Esther Domingo Chiva. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se definen como aquellas alteraciones persistentes en la alimentación o en el comportamiento relacionado con la alimentación que llevan a una alteración en el consumo o en la absorción de los alimentos y que causan un deterioro significativo de la salud física o del funcionamiento psicosocial. En la **tabla 1** se recogen todos los TCA según se recoge en la última edición del manual de diagnóstico y estadística de los desórdenes mentales (DSM-5)^{1,2}

ANOREXIA NERVIOSA (AN)

Restricción de la ingesta de energía en relación a los requerimientos del individuo, llevando a un peso corporal significativamente bajo en el contexto de la edad, sexo, trayectoria del desarrollo y estado de salud. Existe una distorsión de la imagen corporal, miedo intenso a ganar peso, falta de reconocimiento de la gravedad de la enfermedad y/o comportamientos que interfieren con la ganancia de peso (dieta restrictiva estricta y/o conductas purgativas).

BULIMIA NERVIOSA (BN)

Atracones (comer una gran cantidad de comida en un tiempo relativamente corto con sensación de pérdida de control) con comportamientos purgativos/compensatorios (vómito autoinducido, abuso de diuréticos y/o laxantes, ejercicio excesivo) una vez o más por semana por al menos 3 meses. Dos tipos: purgativo y no purgativo (ayuno o ejercicio intenso).

TRASTORNO POR ATRACON (TA)

Atracón, en ausencia de comportamientos compensatorios, una vez por semana por al menos 3 meses. Son asociados con comer rápidamente, sin hambre, hasta sentirse incómodamente lleno, y/o asociado con depresión, vergüenza o culpa.

TRASTORNO EVITATIVO RESTRICTIVO DE LA INGESTA

Pérdida significativa de peso, deficiencias nutricionales, dependencia en suplementos nutricionales o una marcada interferencia con el funcionamiento psicosocial debido a la restricción de calorías y/o de nutrientes, pero sin preocupación por el peso o la figura.

TRASTORNO DE LA RUMIACIÓN
Regurgitación repetida de alimentos durante un periodo mínimo de un mes. Los alimentos regurgitados se pueden volver a masticar, tragar o escupir, sin que pueda atribuirse a una afección gastrointestinal asociada u otra afección médica.
PICA
Ingestión persistente de sustancias no nutritivas y no alimentarias durante un periodo mínimo de un mes.
OTRO TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA O DE LA INGESTA DE ALIMENTOS ESPECIFICADO
TCA que no cumple con todos los criterios de alguna de las categorías anteriores, pero tiene comportamientos específicos de trastorno de la conducta alimentaria. Son: AN atípica, BN de frecuencia baja, TA de frecuencia baja, trastorno por purgas y síndrome de ingesta nocturna de alimentos.
OTRO TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA O DE LA INGESTA DE ALIMENTOS NO ESPECIFICADO
Los comportamientos de TCA están presentes, pero no están especificados por el profesional sanitario.

Tabla 1. Clasificación de TCA según DMS-5^{1,2}

1.1. Epidemiología

En la población general, la prevalencia de AN es de alrededor de 1% en mujeres y <0,5% en hombres; en el caso de BN, de alrededor de 2% en mujeres y 0,5% en hombres; y en los TA de alrededor de 3,5% en mujeres y del 2% en hombres³. Los TCA afectan mayoritariamente a niños, niñas, adolescentes y jóvenes.

En España, la prevalencia de TCA en mujereses del 4,1% al 6,41% y en el caso de varones adolescentes, de 0,27% al 0,90%⁴.

En nuestro país, la población de mayor riesgo son mujeres en la franja de edad de 12 a 21 años, en las cuales, la prevalencia es del 0,14% al 0,9% para la AN y del 0,41% al 2,9% para la BN.

1.2. Etiología y patogenia

Patología de etiología multifactorial donde intervienen factores genéticos, biológicos (sistema serotoninérgico, dopaminérgico y neurotrofinas), de personalidad (preocupación por el cuerpo, perfeccionismo, retraimiento social, trastornos obsesivo-compulsivos,

trastornos afectivos, baja autoestima), familiares y socioculturales (modelos familiares sobreprotectores, familias desestructuradas, dieta y/o conducta alimentaria atípica)⁴.

1.3. Clínica

En pacientes con TCA se observan signos cognitivos y de comportamiento, además de signos y síntomas físicos como consecuencia de la restricción de alimentos y fluidos, deficiencias nutricionales, atracones y comportamientos compensatorios como la purgación. En la tabla 2 se recogen los signos y síntomas más frecuentes².

GENERAL
- Marcada pérdida o ganancia de peso, fluctuaciones de peso - Debilidad - Intolerancia al frío - Fatiga o letargia - Mareos, desmayo - Sofocos
CARDIORESPIRATORIO
- Dolor de pecho - Palpitaciones - Taquicardia ortostática/ hipotensión - Disnea - Edemas
GASTROINTESTINAL
- Dolor epigástrico - Distensión abdominal - Saciedad temprana - Reflujo gastroesofágico - Hematemesis - Hemorroides y prolapso rectal - Estreñimiento
ORAL Y DENTAL
- Laceraciones - Erosión dental y caries - Hipertrofia glándula parótida

ENDOCRINO
- Amenorrea u oligomenorrea (menstruación irregular) - Pérdida de la libido - Fracturas por estrés - Densidad mineral ósea baja - Infertilidad
NEUROPSIQUIATRICO
- Depresión/ansiedad - Pérdida de memoria - Baja concentración - Insomnio - Autolesiones - Pensamientos suicidas - Convulsiones
DERMATOLOGICO
- Crecimiento de cabello fino en cuerpo y cara - Caída de pelo - Carotenodermia (coloración amarillenta de la piel) - Signo de Russell (callos y heridas en el dorso de la mano) - Mala cicatrización de heridas - Uñas y cabello quebradizos

Tabla 2. Signos y síntomas presentes en paciente con TCA².

1.4. Diagnóstico

Para un diagnóstico exhaustivo de los TCA se debe llevar a cabo:

Anamnesis. Historia clínica completa tanto individual como familiar. Durante la anamnesis, se debe preguntar sobre trastornos físicos (peso, piel y mucosa, menstruación), trastornos emocionales, trastornos conductuales y trastornos cognitivos (distorsión de la imagen, conciencia de enfermedad)⁴.

Existen numerosas herramientas para la identificación de los TCA sin que exista a día de hoy, ningún método de cribado de aceptación universal. Probablemente el Eating Attitude Test sea el test más utilizado. Algunos autores proponen el cuestionario SCOFF (*Sick Control On Fat Food*) por su sencillez, sensibilidad (78%) y especificidad (88%)⁵.

La empatía, apoyo y compromiso que perciba durante la entrevista clínica será crucial para conseguir que explique sus miedos y sus conductas alimentarias.

Exploración física. Dirigida a valorar el estado nutricional del paciente y a detectar posibles complicaciones físicas secundarias a la restricción alimentaria y/o las conductas purgativas. Debe incluir el IMC, frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura⁴.

Exploración psicopatológica y conductual. El objetivo es evaluar la conducta alimentaria y la situación psicopatológica⁴.

Exploraciones complementarias. Fundamentalmente son las pruebas de laboratorio. Debe incluir²:

- Hemograma completo: leucopenia, anemia o trombocitopenia
- Bioquímica:
 - **Electrolitos séricos**: disminuidos por desnutrición, vómitos o abuso de laxantes y diuréticos.
 - **Función renal**
Creatinina: aumentada en deshidratación, alteración de función renal y desgaste muscular.
Proteína/albumina total: aumentada en malnutrición proteica a expensas de masa muscular y disminuida en malnutrición tardía.
Prealbumina: disminuidas en malnutrición calórica-proteica.
 - **Enzimas hepáticas**
Alanina aminotransferasa: aumentada en inanición.
- Electrocardiograma: bradicardia, prolongación QT u otras arritmias.
- Pruebas adicionales:
 - **Leptinas**: disminuidos en malnutrición.
 - **Amilasa**: aumentada en vómitos.

Los estudios de laboratorio pueden estar normales a pesar de una desnutrición importante y no descartan la gravedad del problema^{2,4}.

Los criterios diagnósticos de la AN y de la BN descritos por la DMS-5 se muestran en la **tabla 3**.

Anorexia nerviosa	Bulimia nerviosa
-Rechazo a mantener un peso en un nivel mínimamente normal para edad y sexo. - Miedo intenso a engordar - Distorsión de la imagen corporal - Amenorrea (con ausencia de, al menos, 3 ciclos consecutivos)	- Episodios recurrentes de ingesta voraz -Inapropiados comportamientos compensatorios para no ganar peso (vómitos, laxantes, diuréticos, fármacos, ejercicio físico intensivo) - Distorsión de la imagen corporal

Tabla 3. Criterios diagnósticos (DMS-5) de AN y BN¹

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo del tratamiento

Existe gran variabilidad en la presentación de los TCA y en su gravedad, lo que va a condicionar diferentes abordajes. Esto implica la individualización del tratamiento y la necesidad de un enfoque multidisciplinar⁵.

El objetivo del tratamiento está dirigido a:

- Minimizar la restricción alimentaria.
- Reducir o eliminar los atracones y los comportamientos purgativos.
- Restaurar o normalizar el peso y el estado nutricional.
- Proporcionar educación sobre patrones alimentarios saludables.
- Promover la realización de un ejercicio físico saludable.
- Tratar las complicaciones médicas intercurrentes.
- Tratamiento de las alteraciones conductuales y de la comorbilidad psiquiátrica.
- Prevenir las recaídas.

2.2. Tratamiento no farmacológico

1. ANOREXIA NERVIOSA

El tratamiento estándar de la AN consiste en la rehabilitación nutricional y la psicoterapia. Añadir la farmacoterapia puede resultar ventajosa en determinados momentos⁶.

La **psicoterapia** se considera la estrategia que más posibilidades tiene de conseguir respuesta en los pacientes con AN. La psicoterapia incluye terapia cognitivo-conductual (TCC), psicoterapia interpersonal, terapia psicodinámica focal, terapia familiar etc^{3,7}.

El objetivo del tratamiento psicológico es la reducción del riesgo, lograr un aumento de peso a base de una alimentación saludable, reducir otros síntomas relacionados con el TCA y facilitar la recuperación física y psicológica. La duración del tratamiento psicológico deber ser al menos de 6 meses cuando se realiza de manera ambulatoria (con exploración física de control) y de 12 meses en pacientes que han estado en hospitalización completa. Los tratamientos psicológicos deben orientarse a modificar las actitudes conductuales, las relacionadas con el peso y la figura corporal y el temor a ganar peso⁸.

El **tratamiento nutricional** tiene como objetivo conseguir en el paciente un peso normal, corregir la malnutrición evitando el síndrome de realimentación y controlar o curar las posibles alteraciones. El soporte nutricional será elegido en función del grado de malnutrición y de la colaboración del paciente. En aquellos pacientes con bajo peso si la dieta oral sea insuficiente, puede suplementarse con nutrición enteral oral aportando una energía suplementaria que oscila entre 300 y 1.000 kcal/día. Es necesario realizar **consejo**

nutricional cuyo objetivo principal es modificar lo que come el paciente, los hábitos y actitudes alimentarios erróneos. Además, se debe proporcionar unas normas a seguir de dieta saludable, mantenimiento de horarios fijos, raciones normales, en familia, con tranquilidad, etc. Generalmente, para recuperar el peso se requiere una dieta normocalórica y saludable⁴.

2. BULIMIA NERVIOSA Y TRASTORNOS POR ATRACÓN

La normalización del patrón de alimentación es un objetivo central en el tratamiento de la BN y TA con el objetivo de disminuir los atracones, las purgas y restablecer una alimentación saludable, variada y sin restricciones⁵.

La primera línea de tratamiento en adultos es la **psicoterapia** y dentro de estas, la TCC es que aporta mayor evidencia³.

El **tratamiento nutricional** consiste en educar al paciente para corregir los hábitos alimentarios, consejo dietético individualizado y promover la práctica de ejercicio físico moderado no excesivo⁵.

2.3. Tratamiento farmacológico

a) ANOREXIA NERVIOSA

La evidencia acerca del uso de medicamentos en la ganancia de peso, la prevención de recaídas y el tratamiento crónico de la AN es limitado⁷.

Existen diversos meta-análisis sobre el uso de **antipsicóticos** sobre su eficacia en el aumento de peso^{9,10}. Entre ellos, la **olanzapina** es el fármaco más estudiado. A dosis entre 2,5 y 15 mg diarios parece promover la ganancia de peso y tener efectos positivos en los síntomas psicológicos asociados, por lo que se cree recomendable en pacientes que no ganan peso con la primera línea de tratamiento^{6,10}.

La experiencia clínica y las guías de tratamiento sugieren el uso de **ansiolíticos**, principalmente **alprazolam** a bajas dosis para reducir la ansiedad anticipatoria cuando los pacientes tienen que enfrentarse a la comida⁶.

Para evitar la recaída puede ser beneficioso el uso de antidepresivos, donde el más estudiado es fluoxetina⁷, que suele iniciarse a bajas dosis, como 20 mg / día, y se puede incrementar hasta un máximo de 60 mg /día basado en tolerancia y respuesta.

Depresión y ansiedad aparecen con frecuencia en la AN. Si estos síntomas no pueden resolverse con el tratamiento estándar, puede iniciarse tratamiento con **ISRS**⁶.

Metoclopramida puede reducir la hinchazón, saciedad precoz y el dolor abdominal frecuentes en AN⁷ y la **terapia hormonal sustitutiva** puede utilizarse en pacientes con amenorrea.

Debe tenerse precaución al prescribir tratamiento farmacológico a personas con AN que tengan comorbilidades. Dado el riesgo de complicaciones cardíacas que presentan las personas con AN, debe evitarse la prescripción de fármacos cuyos efectos secundarios puedan afectar la función cardíaca⁴.

b) BULIMIA NERVIOSA Y TRASTORNO POR ATRACÓN

En pacientes con respuesta limitada a la psicoterapia o que tienen comorbilidades como depresión, complementar con farmacoterapia puede ser beneficiosa. El tratamiento con antidepresivos puede reducir la frecuencia de atracones y purgas, aunque sus efectos no son inmediatos. Altas dosis de **fluoxetina** (60mg/día) y otros **ISRS** son efectivos en BN y TA. Los **antidepresivos tricíclicos** pueden ser eficaces en BN pero sus efectos adversos limitan su utilidad. **Topiramato** también es efectivo en BN y TA y se asocia con pérdida de peso, sin embargo, puede presentar efectos adversos graves^{3,4,11,12,13}.

El empleo de fármacos para perder peso en el TA es controvertido. Hay estudios donde se han empleado el **orlistat** y la **liraglutida**^{5,13}.

Pacientes con BN que vomitan frecuentemente y abusan de laxantes pueden tener alteraciones en el equilibrio electrolítico. En algunos casos es necesario la administración oral de los electrolitos deficitarios⁸.

2.3.1 Evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta en pacientes con TCA debería ser exhaustiva e incluir aspectos físicos, psicológicos y sociales. Se recomienda el uso de cuestionarios adaptados y validados^{4,8}.

Los cuestionarios autoaplicados y las entrevistas semiestructuradas son los dos principales instrumentos para la evaluación de los síntomas y conductas de los TCA⁴.

Las variables resultado que se recomiendan medir para evaluar la respuesta del tratamiento son: IMC, menstruación, desarrollo puberal, reducción/desaparición de atracones y purgas, restablecimiento de la dieta saludable, ausencia de depresión, funcionamiento psicosocial e interpersonal, adherencia al tratamiento y presencia de efectos adversos⁴.

2.3.2 Otros tratamientos

En muchos casos, la AN es una enfermedad crónica, en la que un 20% de los pacientes no responde a los tratamientos descritos hasta ahora. La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento seguro y eficaz en ciertas enfermedades neuropsiquiátricas. Consiste en la aplicación de estímulos eléctricos a través de electrodos intracraneales, con el objetivo de modular la actividad de los circuitos cerebrales disfuncionales. Es un procedimiento reversible y puede regularse según las necesidades del paciente. La diana en la AN es el

cíngulo subgeniculado y podría ser una alternativa eficaz aunque hasta la fecha, hay muy pocos datos sobre su efecto^{14,15}.

3. CASO CLINICO

3.1. Antecedentes personales:

Mujer diagnosticada en agosto de 2001 con 14 años de anorexia nerviosa de tipo restrictivo. No alergias medicamentosas conocidas. IMC de 11,9 al diagnóstico.

3.2. Evolución clínica

En Julio de 2002 inicia seguimiento en la unidad de trastornos de la conducta alimentaria (UTCA) donde le pautan Fluoxetina 20 mg, Lorazepam 1 mg y Calcio 500 mg en desayuno.

A nivel psicológico presenta bajo estado de ánimo sin ideación autolítica y alteración de la percepción de la silueta corporal con miedo a la ganancia ponderal de peso. Se inicia abordaje terapéutico psicológico trabajando los aspectos que incluyen: rasgos obsesivos de personalidad, responsabilidad excesiva, perfeccionismo, actitud competitiva y dominación en cuanto a relación con otros, temor a expresar sus sentimientos y deseo de liderazgo en los grupos. En 2004 disminución de dosis de fluoxetina a 10 mg por mejoría del estado del ánimo.

En la tabla siguiente se resume la evolución del IMC corporal en el tiempo: (Tabla 3)

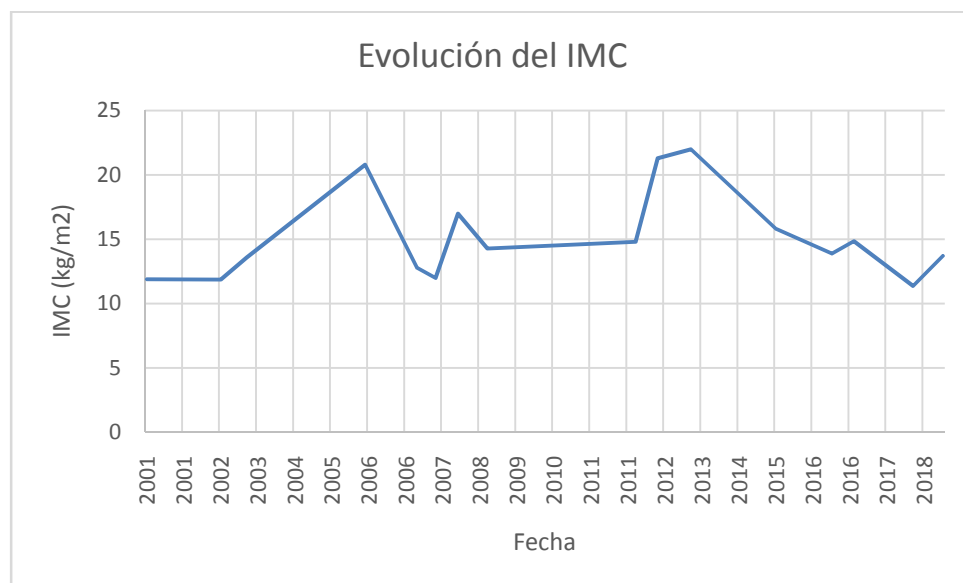


Tabla 3. Evolución del IMC frente al tiempo.

Es diagnosticada de hipogonadismo profundo con amenorrea coincidiendo con las etapas de restricción alimentaria y bajo peso corporal, por lo que se añade una terapia hormonal a base de estrógenos y progestágenos.

En ingreso de julio de 2007 ha llegado a precisar colocación de sonda nasogástrica para administración de nutrición enteral debido a reticencia en la alimentación. También se le realiza densitometría presentando niveles de densidad ósea por debajo de los límites de normalidad. Continúa en tratamiento con fluoxetina, calcio 500 mg y, se añaden suplemento de vitaminas.

Al alcanzar la edad adulta se modifica el abordaje psicológico trabajando: su miedo a la inmadurez, relación de pareja, obsesividad y perfeccionismo; pero también se trabajan sus logros: autonomía y prevención de recaídas.

Durante años siguientes continúa con irregularidad los tratamientos dietéticos alterando períodos de recuperación del peso con períodos de hábitos restrictivos que requieren ingreso en la unidad de trastornos de la alimentación, tanto hospitalarios como en hospital de día y, posteriormente, seguimiento en consultas externas de UTCA que interrumpe en algunos periodos de tiempo.. Se añade bromazepam 1,5 mg si precisa en casos de ansiedad nocturna para conciliar el sueño y macrogol cada 8 horas si precisa para el estreñimiento secundario a la anorexia.

En los reingresos se inicia suplementación con Fosfato disódico 500 mg para evitar el síndrome de realimentación, además de tiamina, complejo vitamínico, y continuación con calcio y vitamina D. En octubre de 2018 la familia desea la derivación de la paciente al programa experimental de estimulación cerebral profunda de un hospital externo. El equipo multidisciplinar remarca la importancia de no crear expectativas que al no cumplirse puedan afectar al estado de ánimo de la paciente: se trata de una técnica experimental y la paciente puede no ser candidata a la técnica o puede decidirse no ser incluida por el centro hospitalario que la realiza. Finalmente será trasladada en enero de 2019 para realizarse la intervención.

3.3. Discusión

La paciente cumple los criterios de AN de la DMS-5¹. Es diagnosticada durante la adolescencia, este hecho se relaciona con un mejor pronóstico, el índice de recuperación es mayor si la enfermedad se inicia en la adolescencia que en edad adulta¹⁶. Sin embargo, la paciente presenta otros factores de riesgo, como son: larga duración de la enfermedad, largos periodos de ingreso hospitalario y comorbilidades como síndrome depresivo¹⁶.

La terapéutica de la paciente se basa en el tratamiento psicológico, aunque la evidencia de su uso es escasa, se encuentra recomendado por la gran experiencia clínica de su utilización¹⁷. La paciente no solo realiza terapia individual, sino también en grupo y terapias familiares, que son más efectivas en el tratamiento según las principales guías clínicas, ya que promueven el apoyo, la comprensión y las relaciones empáticas¹⁸.

Una vez alcanzado un IMC aceptable, la paciente continua el seguimiento tanto en hospital de día como en consultas externas, aunque a veces interrumpe el seguimiento. Es importante continuar con el tratamiento psicológico, aunque se alcance un peso correcto, ya que los pacientes con AN presentan un importante porcentaje de recaídas¹⁷, como es el caso de nuestra paciente.

Se le prescribe inicialmente fluoxetina 20 mg para el tratamiento de los estados depresivos y, posteriormente se reduce la dosis a 10 mg y se mantiene de manera crónica. Las principales guías clínicas recomiendan la utilización de los ISRS para el mantenimiento del peso una vez alcanzado un peso correcto, aunque el nivel de evidencia es inferior que el de la terapia conductal^{17,18}. Sin embargo, la dosis utilizada es inferior a la utilizada en los ensayos clínicos (40 mg de fluoxetina)¹⁹.

También se le prescribe primeramente Lorazepam y, posteriormente, Bromazepam para la prevención de la ansiedad que se produce previamente a las comidas, como se recomienda en las guías clínicas^{17,18}.

Las pacientes con amenorrea presentan riesgo de baja densidad ósea, como es el caso de la paciente, por lo que inicia tratamiento hormonal sustitutivo, calcio y vitamina D. La combinación de estrógenos y progestágenos, y la utilización de calcio y vitamina D se encuentra recomendado en las guías de AN, sin embargo, el nivel de evidencia sobre su eficacia no es muy alto^{17,18}.

La paciente va a ser sometida próximamente a una técnica de estimulación cerebral. La estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica experimental en estudio para intentar tratar la AN. Los ensayos, aunque escasos, muestran un aumento del IMC frente al basal con un perfil de seguridad aceptable. También muestran una mejoría en ansiedad, regulación afectiva y disminución de la obsesión relacionada con la anorexia nerviosa^{14,15}.

No hay datos sobre las recomendaciones dietéticas en los informes ni en los evolutivos de los ingresos hospitalarios. Sin embargo, los aumentos de peso hacen pensar que las recomendaciones nutricionales son correctas y, que los fallos se producen en el cumplimiento de estas recomendaciones.

3.4. Conclusión

El tratamiento de la paciente se enmarca, de manera general, dentro de las recomendaciones de las principales guías clínicas de abordaje de la AN. La principal discrepancia se encuentra en la dosis de utilización de la fluoxetina.

La paciente presenta una cronificación de su enfermedad. La introducción de la EMC podría tratarse de una terapia capaz de conseguir mantener un peso adecuado en el tiempo.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Bermudez O, Devlin M, Dooley-Hash S, Guarda A, Katzman D et al. Eating Disorders: A guide to medical care and complications. Critical Points for Early Recognition & Medical Risk Management in the Care of Individuals with Eating Disorders 3rd ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 2016.
3. Guía de práctica clínica sobre trastornos del comportamiento alimentario. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009. pp. 115-6.
4. Hay P, Chinn D, Forbes D, Madden S, Newton R, Sugenor L, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2014;48(11):977-1008.
5. Rodríguez Ortega P, Palma Milla S, Gómez-Candela C, Miján-de-la-Torre A, Mories Álvarez MT, Campos del Portillo R et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. Nutr Hosp 2018;35(N.º Extra. 1):49-97.
6. Walsh T. Anorexia nervosa in adults: Pharmacotherapy. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2018 Disponible en: <http://www.uptodate.com/>[acceso 17 de Diciembre de 2018].
7. Yager J, Devlin MJ, Halmi KA, Herzog DB, Mitchell JE, Powers P, et al. Guideline Watch for the Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, 3rd Edition. 2012;12(4):416-31.
8. National Guideline Alliance (UK). Eating Disorders: Recognition and Treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/resources/eating-disorders-recognition-and-treatment-pdf-1837582159813>.

9. Kishi T, Kafantaris V, Sunday S, et al. Are antipsychotics effective for the treatment of anorexia nervosa? Results from a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:e757.
10. Dold M, Aigner M, Klabunde M, et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs in Anorexia Nervosa: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom* 2015; 84:110.
11. Flament MF, Bissada H, Spettigue W. Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology*. 2012; 15: 189–207.
12. Hay PJ, Claudino AM. Clinical psychopharmacology of eating disorders: A research update. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology* 2012; 15: 209–222.
13. Vázquez M, Rendón L. Trastornos de la alimentación. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet] 2018 [acceso 5 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/>
14. Lipsman N, Woodside B, Giacobbe P, Hamani C, Carter J, Norwood SJ, et al. Subcallosal cingulate Deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* 2013;381:1361-70.
15. Torres C, Martín Peña G, Ezquiaga E, Navas M, García R. Tratamiento quirúrgico de la anorexia nerviosa resistente al tratamiento médico. *Nutr Hosp* 2016; 33(4):1001-1007.
16. Deter HC, Schellberg D, Kopp W, Friederich HC, Herzog W. Predictability of favorable outcome in anorexia nervosa. *European Psychiatry* 2005; 20: 1-17.
17. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am J Psychiatry* 2006; 163(Suppl): 1-50.
18. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-39.
19. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C, Plotnicov KH, Weise J, Deep D: Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001; 49:644–652.

5. TRASTORNOS MENTALES ORGÁNICOS

Autores: Carlota Romero Martín, Pedro Gómez Espinosa.

Revisor: Clara Piqueras Romero. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. (Toledo)

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales orgánicos se refieren al grupo de trastornos psiquiátricos secundarios a una enfermedad cerebral estructural demostrable (como un tumor, traumatismo o degeneración) o a los procedentes de una disfunción cerebral secundaria a enfermedades sistémicas o extracerebrales.

El uso del término orgánico implica que el síndrome clasificado como tal puede ser atribuido directamente a un trastorno o enfermedad cerebral orgánica o sistémica diagnosticable en sí misma o a una sustancia exógena (y no que simplemente exista una asociación fortuita o se pueda explicar por una reacción psicológica a los síntomas físicos)¹.

1.1 Epidemiología

Debido a la gran variedad de patología psiquiátrica que puede tener un origen orgánico, nos centraremos en los trastornos más comunes:

Trastorno del estado de ánimo: Hasta el 50% de los pacientes con cáncer pancreático y de los supervivientes a un accidente cerebrovascular presentan una enfermedad depresiva. El 40% de los Parkinson están deprimidos. Episodios depresivos son frecuentes tras ciertas enfermedades (Huntington, VIH, esclerosis múltiple, etc.). La manía secundaria presenta una menor prevalencia que la depresión.

Psicosis aguda: por lo general, se desconoce la incidencia en la población general. Hasta el 40% de las epilepsias del lóbulo temporal pueden presentarla.

Trastorno de ansiedad: es especialmente alta en enfermedades neurológicas, endocrinas y cardíacas, aunque no siempre con un vínculo fisiológico. Presente en un tercio de los pacientes con hipotiroidismo, dos tercios de los pacientes con hipertiroidismo y hasta un 40% en Parkinson.

Trastornos del sueño: diversas enfermedades médicas presentan trastornos del sueño (Parkinson, demencia, epilepsia, enfermedad cerebrovascular, Huntington, Kleine-Levin, uremia).²

1.2 Etiología y patogenia

Las causas de una patología psiquiátrica de origen orgánico pueden ser múltiples, en la tabla 1 se muestran algunas de ellas.³

Tabla 1. Causas de trastornos mentales orgánicos

ENDOCRINAS Y METABOLICAS • Patología adrenal: Addison y Cushing). • Diabetes • Hipopituitarismo • Hipoglucemia de repetición /comas hiperosmolares. • Acidosis respiratorias/hipoxia e hipercapnia. • Uremia. • Encefalopatía hepática. • Porfiria • Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular). • Hiper e hiponatremia. • Patología tiroidea (hipo e hipertiroidismo). • Hiperparatiroidismo (hipercalcemia). TÓXICAS - Mercurio, plomo, aluminio, arsénico, psicofármacos, antihipertensivos, digitálicos. OTRAS - Tumores intracraneales, hematoma subdural, abscesos, epilepsia, hidrocefalia a presión normal (Síndrome de Hakim-Adams), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades desmielinizantes.	NUTRICIONALES - Anemia perniciosa, deficiencia de folato. - Alcoholismo. - Deficiencia de tiamina. - Pelagra. VASCULAR Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fallo cardíaco. Colagenosis y vasculitis, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, poliarteritis. Multi-infarto, microinfartos corticales, demencia lacunar, enfermedad de Binswanger, enfermedad embólica cerebral. Endocarditis bacteriana subaguda. INFECCIOSAS • Viricas (gripe, mononucleosis, hepatitis, SIDA...). • Tuberculosis, neurosífilis, meningitis y encefalitis. • Encefalomielitis postinfecciosa. TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO
--	---

Hay determinadas enfermedades orgánicas que son más susceptibles de debutar con síntomas psiquiátricos que otras. En la Tabla 2 se recogen dichas enfermedades y sus manifestaciones más comunes.⁴

Tabla 2. Enfermedades orgánicas que inicialmente pueden manifestarse con síntomas psiquiátricos

Enfermedad orgánica	Manifestaciones psiquiátricas:
Addison	Depresión (negativismo, apatía); trastorno del pensamiento (susplicacia)
Cushing	Variada; depresión, ansiedad, trastorno del pensamiento con delusiones (ideas delirantes).
Adenoma islotes Langerhans	Ansiedad con temor y terror, depresión con fatiga.
Feocromocitoma	Ansiedad, pánico, temor, aprensión, temblores.
SIDA	Depresión, ansiedad, desorientación.
Hipertiroidismo	Hiperactividad, ansiedad, depresión.
Hipotiroidismo	Letargo, ansiedad con irritabilidad, trastorno del pensamiento, ideas delirantes alucinaciones.
Porfiria intermitente Aguda	Ansiedad severa de comienzo súbito; fluctuaciones anímicas.
Anemia Perniciosa	Depresión.
Tumor intracraneal	Variados: depresión, ansiedad, cambios de personalidad.
Esclerosis múltiple	Cambios de personalidad, fluctuaciones anímicas, depresión; rara vez leve euforia.
Hiperparatiroidismo	Astenia, depresión.
Hipoparatiroidismo	Ansiedad, hiperactividad e irritabilidad. Depresión, apatía y retraimiento social.
Wilson	Fluctuaciones anímicas súbitas y variables; estallidos de ira.
Carcinoma de páncreas	Depresión, sensación de desastre inminente, pero sin sensación de culpa severa
Lupus eritematoso sistémico	Variados: trastorno del pensamiento, depresión, confusión.

1.3 Clínica

Dentro de estos trastornos podemos hacer tres grupos, uno con sintomatología predominante en la esfera cognitiva (memoria, atención o lenguaje), como son la demencia, el delirium y los trastornos amnésicos. Otro asociados a la ingesta o retirada del uso de una sustancia (intoxicación o abstinencia). Y un tercer grupo, con predominio de síntomas psicóticos (alucinosis orgánica, trastorno catatónico orgánico, trastorno de ideas delirantes orgánicos), afectivos (trastorno del humor orgánico), neuróticos (trastorno de ansiedad orgánico, trastorno disociativo orgánico, trastorno de labilidad emocional orgánico), y trastornos de la personalidad (trastorno orgánico de la personalidad, síndrome postencefalítico, síndrome postconmocional).¹

El delirium y la demencia están típicamente asociados a una patología cerebral relativamente difusa, que en el caso del delirium (síndrome confusional agudo) tiende a ser transitoria, y en el caso de la demencia tiende a ser prolongado y, en otros muchos, permanente. El síndrome amnésico, la alucinosis orgánica y el síndrome orgánico de personalidad suelen ir asociados a alteraciones o disfunciones cerebrales localizadas. El síndrome afectivo orgánico y el trastorno delirante no tienen correlatos estructurales conocidos; constituyen el rasgo más controvertido de la clasificación.²

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de este tipo de trastornos mentales debidos a una causa orgánica puede pasar fácilmente desapercibido si nos centramos exclusivamente en las manifestaciones psiquiátricas. En estos casos, lo importante es dar con la causa orgánica que está provocando dichas manifestaciones.

Los datos clínicos que hacen sospechar de patología orgánica como causa de la patología psiquiátrica son los recogidos en la Tabla 3.⁵

Tabla 3. Datos clínicos que orientan hacia la sospecha de una etiología orgánica

- Ausencia de antecedentes psiquiátricos.
- Inicio brusco.
- Características clínicas diferentes frente a episodios previos.
- Síntomas atípicos: alucinaciones visuales, alteración del sensorio, fluctuación sintomática.
- Afectación del estado general.
- Alteración del nivel de conciencia.
- Predominio de clínica vegetativa.
- Déficits neurológicos congruentes con territorios vasculares anatómicos.

También se puede prestar atención a una serie de datos psicopatológicos que serían indicativos de organicidad (expuestos en la Tabla 4).⁵

Tabla 4. Datos psicopatológicos indicativos de organicidad

- Nivel de conciencia: disminuido o fluctuante.
- Orientación: alterada (primero en tiempo, luego en espacio y finalmente en persona)
- Atención y concentración: dificultada.
- Memoria: reciente disminuida en los cuadros clínicos.
- Afectividad: presencia de labilidad emocional (cambios bruscos en la expresión afectiva y sin relación con el ambiente; por ejemplo, paso de risa insulsa al llanto más desconsolado en un enfermo afectado de Parkinson).
- Sensopercepción: visuales, olfatorias o gustativas y que responden a la corrección y ocasionalmente son inducibles (abstinencia de alcohol). Suelen ser estereotipadas, incongruentes con el ánimo y egodistónicas.
- Pensamiento: las ideas delirantes secundarias suelen ser más fugaces y desorganizadas, estimuladas por el ambiente y corregibles.
- Lenguaje: disártrico o afásico, perseverante, pobre o estereotipado.
- Psicomotricidad: fluctuaciones.
- Agresividad desaforada y deterioro cognitivo.

Para poder diagnosticar correctamente a estos pacientes que presentan una determinada clínica psiquiátrica, hay que tener en cuenta dos reglas de oro:

- En toda alteración del nivel de conciencia, atención y/o desorientación hay que descartar organicidad.
- Siempre deben registrarse las constantes.

En conclusión, es necesario hacer un diagnóstico diferencial y también tener presente que la existencia de un diagnóstico psiquiátrico previo no implica siempre que la patología de una nueva consulta sea psiquiátrica (los pacientes psiquiátricos también “tienen derecho” a presentar enfermedades somáticas). El encasillamiento diagnóstico puede desembocar en errores que se evitarían con una visión global del enfermo.⁵

2. TRATAMIENTO

A continuación se comentará el tratamiento de los trastornos psiquiátricos debido a enfermedad médica más frecuentes en el ámbito hospitalario. En todos los casos debe tratarse la patología médica subyacente.

2.1. Trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica

Objetivo: la evolución del trastorno depende del progreso de la patología subyacente, que será tratada teniendo en cuenta interacciones con los psicofármacos. Cuando no es posible revertir la patología médica se iniciará tratamiento psicofarmacológico.

Recomendaciones⁶:

- La selección inicial del psicofármaco deberá basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas.
- Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance beneficio/riesgo, por lo que deberían considerarse como primera opción de tratamiento. Aunque no se han observado diferencias significativas en la eficacia de los ISRS frente a otros antidepresivos de segunda generación (trazodona, bupropion, venlafaxina, duloxetina, mirtazapina).

- Se puede considerar el tratamiento con benzodiacepinas en casos de presencia de ansiedad, insomnio y/o agitación, aunque su uso no debería prolongarse más de 3 semanas para prevenir el desarrollo de dependencia.
- Se recomienda que el tratamiento antidepresivo se mantenga al menos 6 meses tras la remisión del episodio y valorar aspectos como la existencia de episodios previos, comorbilidad y presencia de otros factores de riesgo antes de decidir su retirada.
- Para evitar el síndrome de discontinuación, se recomienda que el cese del tratamiento antidepresivo se realice reduciendo la dosis de forma gradual, normalmente en un periodo de 4 semanas, particularmente con fármacos de vida media corta como la paroxetina o venlafaxina.

2.2. Trastorno psicótico debido a una enfermedad médica

Objetivo: controlar inicialmente los síntomas de la psicosis aguda. En el caso de las psicosis orgánicas debe realizarse una rápida identificación del agente etiológico y tratamiento de la causa subyacente. Parece ampliamente recomendado el tratamiento sintomático con un antipsicótico, incluso si la enfermedad médica subyacente aún no ha sido resuelta.

Recomendaciones:

- Los neurolépticos son los fármacos que han demostrado mayor efectividad en el control de la psicopatología de la psicosis aguda.
- En pacientes que inician tratamiento por primera vez, se debe usar antipsicóticos de segunda generación, ya que presentan cierta ventaja a corto plazo en cuanto a efectividad y mejor tolerancia que los de primera.⁷
- Risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida y aripiprazol son los de primera elección.⁸ Ante un paciente psicótico agitado en urgencias, olanzapina presenta una eficacia comparable a haloperidol, y puede ser de primera elección. En esta situación, la dosis inicial recomendada es de 10 mg y la dosis máxima diaria de 20 mg. Haloperidol también es efectivo para reducir los síntomas positivos y puede ser de elección por vía oral (si es posible), intramuscular o intravenosa. De 2,5 a 15 mg administrados en las primeras 4 horas de tratamiento deben ser suficientes para el control del paciente.⁹
- No existe evidencia consistente de diferencias sustanciales en la efectividad de los antipsicóticos. La elección se realizará en base del perfil de efectos secundarios, coste y formulaciones disponibles.¹⁰

- En un primer episodio psicótico, la dosificación debe ser iniciada en la mitad inferior del rango terapéutico. Dosis bajas e incrementos paulatinos a intervalos espaciados si la respuesta es incompleta.
- En episodios agudos interesan antipsicóticos y vía de administración con acción rápida, segura y cierto efecto sedativo. Al alta, para asegurar el cumplimiento del tratamiento, es mejor prescribir una dosis única diaria del antipsicótico. En la mayoría de los casos debe titularse desde una dosis inicial baja hasta el rango terapéutico.⁸
- La duración de la terapia antipsicótica en psicosis de tiempo limitado (como el delirium) puede continuarse durante dos semanas después de la resolución de los síntomas y luego disminuirse gradualmente.¹¹

2.3. Trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica

Objetivo: además del tratamiento de las causas subyacentes se puede recurrir a psicofármacos. La farmacoterapia para los trastornos de ansiedad se divide en dos categorías según su utilidad: fármacos que ayudan a prevenir episodios de ansiedad y fármacos que tratan la ansiedad de forma aguda.

Recomendaciones¹²:

El tratamiento farmacológico de primera elección en los trastornos de ansiedad lo constituyen los ISRS o los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Noradrenalina (ISRN). La mirtazapina es otra opción, ya sea en monoterapia o en combinación. La elección de ISRS o ISRN sobre los antidepresivos tricíclicos se debe fundamentalmente a su mejor tolerancia y menor toxicidad a dosis altas.

Los ISRS requieren de 4 a 8 semanas para empezar a mostrar eficacia. Las benzodiacepinas, con una acción más inmediata sobre la ansiedad, constituyen una opción en estas primeras semanas. No hay recomendaciones específicas de una benzodiacepina respecto a otra, aunque en general, las de vida media más corta e inicio de acción más rápido son más propensas a generar ansiedad de rebote cuando se suspende la administración, por lo que son menos convenientes.

2.4. Trastorno del sueño debido a una enfermedad médica

Objetivo: tras la valoración de la efectividad de las medidas no farmacológicas, se considera indicado iniciar fármacos con efecto hipnótico sobre todo en síntomas de insomnio grave y que interfieren con la vida diaria habitual.⁸

Recomendaciones:

- Todas las benzodiazepinas tienen efectos ansiolíticos e hipnóticos y se utilizan para una u otra indicación dependiendo, sobre todo, de la rapidez de acción y de la duración del efecto farmacológico. Benzodiazepinas utilizadas preferentemente como hipnóticos: flurazepam, lormetazepam, triazolam.
- Utilizar los hipnóticos durante periodos cortos de tiempo¹³. Para muchos pacientes puede estar indicado un periodo inicial de tratamiento de 2-4 semanas, seguido de una reevaluación de la necesidad de continuar el mismo.
- Utilizar la mínima dosis eficaz en monoterapia y en el caso de pacientes ancianos comenzar con la mitad de la dosis terapéutica. Se puede pautar el tratamiento cada noche o de forma intermitente (2-5 veces por semana) para prevenir dependencia.
- Si persiste sueño fragmentado tras el empleo de hipnóticos de acción corta, se pueden prescribir hipnóticos de vida media más larga.
- Se pueden utilizar ante el fracaso de otras opciones y cuando las condiciones clínicas lo requieran (valorando balance riesgo/beneficio) algunos antipsicóticos con propiedades sedantes en dosis bajas, como es el caso de quetiapina u olanzapina. Se debe prestar atención a los efectos secundarios. Se trata de un uso clínico fuera de las indicaciones en ficha técnica.¹⁴

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo del ingreso

Se trata de una mujer de 74 años derivada desde Atención Primaria (AP) por gesto autolítico y estado ansioso.

3.2 Antecedentes personales

Casada, madre de dos hijos. Actualmente convive junto a su marido. Mayor de una fratria de cinco hermanos. Analfabeta. Dependencia grado I.

- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia renal crónica (nefropatía estadio 3)
- Retinopatía diabética
- Hiperuricemia sin tratamiento actual
- Arteriopatía periférica
- Esteatosis hepática

- Trombopenia
- Intervenida de histerectomía
- Adenocarcinoma de páncreas, pT3N1. Intervenida quirúrgicamente. Ha recibido cuatro ciclos de quimioterapia con gemcitabina suspendiéndose por mala tolerancia y empeoramiento del estado general.

Antecedentes en Salud Mental:

Acude en noviembre de 2018 a primera consulta en salud mental siendo diagnosticada de trastorno adaptativo con clínica depresiva y cuadro confusional secundario a patología orgánica.

Tratamiento no psiquiátrico habitual: control glucémico con insulina, irbersartán/hidroclorotiazida 300/25 mg (1-0-0), furosemida 40 mg (1-1/2-0), enzimas pancreáticas 10000 U (1-1-1), omeprazol 20 mg (1-0-0).

Tratamiento psicofarmacológico actual: clometiazol 192 mg (0-0-0-1 o 2), escitalopram 15 mg (1/2-0-0), mirtazapina 30 mg (0-0-0-1).

Enfermedad actual:

Derivada desde AP tras protagonizar episodio de autoagresividad en domicilio siendo el tercero en poco tiempo. La paciente ha intentado lesionarse con un objeto cortante y precipitarse por una ventana. Se avisa a psiquiatra de guardia para valoración, ya que la paciente verbaliza ideación paranoide de perjuicio. El marido refiere alteraciones conductuales de 3-4 meses de evolución como caminar sin rumbo fijo, episodios de autoagresividad, insomnio global (refiere dormir 2 horas), oposicionismo, pérdida de apetito (en relación a carcinoma) y pérdida de memoria de años de evolución, en este momento no valorable por el estado de ansiedad. Claudicación familiar. Se procede a ingreso en Unidad de Hospitalización Breve (UHB) para ajuste de tratamiento.

Exploración psicopatológica:

Consciente, desorientada parcialmente en tiempo, orientada en lugar y persona. Al momento de la exploración tranquila, sin objetivarse inquietud psicomotriz ni episodios de agitación. Discurso pobre, acorde a nivel educativo, con ideación deliroide de perjuicio. Ánimo bajo con ansiedad generalizada referida. Alucinaciones auditivas en campo externo referidas. No existe una intencionalidad autolítica estructurada, pero sí un paso al acto impulsivo en el contexto descrito.

Exploración complementaria:

- Hematimetría normal
- Bioquímica: creatinina: 1.19 mg/dl y urea: 65 mg/dl
- Sistemático de orina: glucosa: 300 mg/dl
- Perfil lipídico: sin alteraciones
- Perfil tiroideo (TSH): normal
- Hemoglobina glicada: 8,5%
- Vitamina B12 y ácido fólico: normales
- Serologías VHB, VHC, VIH y lúes negativas
- Tóxicos en orina: negativos

TAC cerebral sin contraste: estudio sin signos de patología intracraneal aguda.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Adaptada desde un inicio a la UHB, durante el ingreso no se han objetivado alteraciones conductuales ni clínica ansiosa descrita en domicilio. Se procede a reajustar el tratamiento que es bien tolerado y se regula el sueño. Se objetiva hipotimia con apatía y clínica ansiosa en probable relación a proceso cancerígeno con deterioro cognitivo asociado. Mal control glucémico y tensional.

Al alta desorientación temporoespacial parcial, sin alteración afectiva mayor ni clínica en la esfera psicótica. No conductas de auto/heteroagresividad ni verbalización de ideas de muerte. Ritmos cronobiológicos regulados. La familia decide al alta traslado a Hogar Residencial.

Tratamiento no psiquiátrico: se mantiene el mismo que previo al ingreso.

Tratamiento psicofarmacológico: trazodona 100 mg (0-0-0-2), quetiapina 25 mg (1-0-0-2).

Diagnósticos:

- Trastorno del humor orgánico con episodio del tipo de depresión mayor (F06.32 según CIE-10).

- Trastorno de ansiedad orgánica (F06.4 según CIE-10).

3.4 Discusión

Existen algunos tipos de cáncer que con frecuencia requieren la valoración de urgencias por parte del psiquiatra⁵. El cáncer de páncreas es una de las neoplasias de peor pronóstico, y se manifiesta en el 20-50% de los casos con patología psiquiátrica, y escasa sintomatología somática. La forma de manifestación más frecuente es un cuadro depresivo con predominio de astenia, anorexia e insomnio. Se caracteriza por mala respuesta al tratamiento antidepressivo. Se desconoce su patogenia y el tratamiento consistiría en bajas dosis de antidepressivos así como tratamiento de la patología somática de base. En el caso de esta paciente, además presenta múltiples comorbilidades, que pueden influir en su patología psiquiátrica, por lo que en el momento de instaurar un tratamiento psiquiátrico deberían revisarse las posibles interacciones farmacológicas y perfil de efectos adversos. La paciente no consigue control sintomatológico con el tratamiento prescrito en consulta de salud mental, por lo que precisa de ingreso en UHB para reajustar su tratamiento. Durante su hospitalización las principales entidades clínicas psiquiátricas que se pretenden resolver son: trastorno de ansiedad y depresivo de causa orgánica, incluyendo insomnio secundario.

Para el ajuste del tratamiento antidepressivo se decidió suspender escitalopram, clometiazol, mirtazapina e iniciarse trazodona. Clometiazol está recomendado su uso únicamente para muy pocos días. Los pacientes oncológicos con alteraciones del sueño se beneficiarían de antidepressivos con un perfil sedante/hipnótico como el que presentan mirtazapina¹⁵ y trazodona. Teniendo en cuenta la existencia de nefropatía grave se prefiere el uso de trazodona que presenta perfil renal más seguro¹⁶.

Para el tratamiento del trastorno de ansiedad se valoró iniciar benzodiacepinas, que se utilizan con frecuencia para trastornos de ansiedad en pacientes oncológicos. Las de acción corta son más seguras, pero son más propensas a producir síntomas de discontinuidad cuando se suspende la administración (especialmente en tratamientos prolongados), precisando entonces benzodiacepinas de acción prolongada.

En el caso de pacientes de edad avanzada y comorbilidades no serían adecuadas. En pacientes oncológicos con trastorno de ansiedad que no responden o no son candidatos a utilizar benzodiazepinas, otra opción terapéutica disponible son antipsicóticos de segunda generación a dosis bajas como quetiapina u olanzapina¹⁷. Los antipsicóticos también están indicados cuando además de ansiedad existen síntomas psicóticos (alucinaciones, delirio) o trastornos del sueño. Olanzapina presenta un peor perfil lipídico y glucémico¹⁸ por lo que

quetiapina sería la opción más adecuada para pacientes con diabetes mellitus. En este caso el uso de quetiapina no estaría incluido en ficha técnica pero su uso se encuentra justificado y recogido en las recomendaciones de guías de práctica clínica.

Con este caso clínico se pretende destacar el hecho de que los pacientes psiquiátricos presentan con frecuencia enfermedades somáticas, por lo que resulta imprescindible tener una visión global del paciente a la hora de iniciar un tratamiento.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Gea P, Blanco Sánchez MC. Capítulo 10: Trastornos mentales orgánicos (III). En: D. Barcia Salorio. Tratado de Psiquiatría. 1ª edición. Madrid: Aran Ediciones S.L.; 2000. p. 203-220.
2. Benjamin J. Sadock y Virginia A. Sadock. Kaplan & Sadock: Sinopsis de psiquiatría. 11ª Edición. Lippincott Williams & Wilkins. 2016.
3. Rico Jaime R.M., Gonzalez Escalante F., Pena Andreu J.M., Ruíz Ruíz M. El paciente orgánico aparentemente psiquiátrico y viceversa [Internet]. Manual de Urgencias y Emergencias. ISBN 84-699-8399-7. Depósito legal: MA-6998399-7 [actualizado 14 jun 2002; Consultado dic 18]. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraquilar/ManualdeurgenciasyEmergencias>
4. Aspectes psiquiàtrics delstrastornspediàtrics i les malaltiesorgàniques. Mestratge en Paidopsiquiatria i Psicologia 09-11 Dr.Jordi Sasot LLavadot. Universitat autònoma de Barcelona. 2011.
5. Correas J, Quintero FJ, Vega M. Manual de Urgencias Psiquiátricas. 2ª edición. Barcelona: Elsevier España. 2010.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.
7. Castle DJ, Galletly CA, Dark F, Humberstone V, Morgan VA, Killackey E, et al. The 2016 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Med J Aust. 2017;206(11):501-505.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

9. Donnelly L, Rathbone J, Adams C. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD001951.
10. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1).
11. Stroup TS, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment. En: Stein MB, Hermann R, editors. UpToDate; 2017 [consultado 11-2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment>
12. Combs H, Markman J. Anxiety disorders in primary care. *Med Clin North Am*. 2014;98(5):1007-23.
13. NICE (National Institute for Clinical Excellence). Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the shortterm management of insomnia. NICE; 2004.
14. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
15. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, et al. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 23:442.
16. Ficha técnica Trazodona. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77556/FT_77556.html
17. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C, et al. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. *J ClinOncol*. 2012; 30:1197.
18. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *CurrOpin Psychiatry*. 2010; 23:574

6. DEPRESIÓN MAYOR

Autores: Pablo Horrillo Sánchez de Ocaña, María Lavandeira Pérez, Elvira Martínez Ruíz.

Revisor: JoseAngel Gila Azañedo. Hospital Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

La depresión se presenta como un conjunto de síntomas afectivos, (tristeza patológica, apatía, anhedonia, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, malestar e impotencia vital) cognitivos, volitivos y somáticos, por lo que tiene una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva.^{1,2}

1.2. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta a más de 300 millones de personas en el mundo; es la principal causa mundial de discapacidad contribuyendo a la morbilidad general. Es un serio problema de salud, pudiendo llevar al suicidio en hasta un 20 % de pacientes diagnosticados sin tratamiento (800.000 personas al año, la segunda causa de muerte en personas entre 15 y 29 años)³

La prevalencia en España es inferior a la de otros países europeos, con una prevalencia del 10,6%, pero presenta una edad de inicio más temprana y altas tasas de comorbilidad y cronicidad ⁴.

La depresión, es el trastorno mental más costoso en Europa y representa, un 33% del coste total destinado a salud mental y un 1% de la economía europea.⁵.

1.3. Etiología y patogenia.

Es un proceso multifactorial y complejo cuya probabilidad de desarrollo depende de un amplio grupo de factores de riesgo, sin que haya sido posible establecer su totalidad ni las múltiples interacciones entre ellos. Se desconoce el peso de cada factor en relación a su desarrollo (tabla 1) ^{6,7,8,9,10,11,12}.

Tabla 1. Factores de riesgo y procesos asociados a depresión.

Factores personales/sociales	- Sexo femenino. - Enfermedades crónicas. - Personalidad neurótica, trastornos de ansiedad y ataques de pánico. - Enfermedades cardíacas y patologías endocrinas - Migraña. - Consumo de alcohol y tabaco. - Dificultades económicas y laborales. - Estrés, exposición a adversidades y discriminación.
Factores cognitivos	- Pensamientos automáticos, distorsiones cognitivas, creencias disfuncionales, sesgos atencionales.
Factores familiares/genéticos.	- Antecedente familiares depresivos - Polimorfismo genético.

1.4. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos más utilizados son los de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE).

La CIE-10 utiliza una lista de 10 síntomas depresivos clasificando el cuadro en leve, moderado o grave (con o sin síntomas psicóticos). Siempre deben estar presentes al menos dos de los tres síntomas típicos de depresión: ánimo depresivo, anhedonia y aumento de la fatigabilidad y debe durar al menos dos semanas.¹³.

Según estos criterios, podemos clasificarlo:

- Episodio depresivo leve: paciente apto para la mayoría de sus actividades.
- Episodio depresivo moderado: paciente con dificultades para realizar actividades ordinarias.
- Episodio depresivo grave: paciente con síntomas marcados y angustiantes. Frecuentes ideas suicidas síntomas somáticos importantes. Pueden aparecer síntomas psicóticos como alucinaciones, delirios o retardo psicomotor.

2. TRATAMIENTO

Existen diversidad de modelos e intervenciones, pero los modelos escalonados son quizás los más prometedores y se recogen en este apartado.

Los modelos escalonados maximizan la eficiencia mediante la proporción de las intervenciones menos intensivas según el estado y evolución del paciente (tabla 2).

Tabla 2: modelo escalonado en el tratamiento de la depresión¹⁴

Objetivo de la intervención	Naturaleza de la intervención
Depresión leve	- Evaluación, apoyo, psicoeducación. - Tratamiento psicológico - Estrategias farmacológicas
Depresión moderada	- Tratamiento psicológico - Estrategias farmacológicas - Tratamiento combinado
Depresión grave y/o resistente	- Tratamiento psicológico - Estrategias farmacológicas - Tratamiento combinado - TEC (terapia de electroconvulsión)

2.1 Tratamiento psicológico

La psicoterapia es un tratamiento terapéutico integral y planificado, basado en una formación amplia y específica de alteraciones del comportamiento, enfermedades o necesidades más amplias de desarrollo personal, relacionadas con causas y factores psicosociales y psicosomáticos.

Existen diferentes psicoterapias:

- Terapias cognitivo-conductuales
- Activación conductual
- Terapia de solución de problemas
- Terapia de pareja
- Terapia interpersonal
- Counselling (consejo psicológico)
- Terapia psicodinámica breve

2.2 Tratamiento farmacológico^{14,15}:

Mejoran los síntomas asociados a la depresión y existen diferentes tipos según su estructura química y su mecanismo de acción (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los diferentes antidepresivos comercializados en España.

Antidepresivos clásicos	Heterocíclicos	Tricíclicos: Imipramina, Clomipramina, Trimipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina Heterocíclicos: Amoxapina, Mianserina, Maprotilina
	IMAO no selectivos	Tranilcipromina
	IMAO selectivos	Moclobemida
Nueva generación	ISRS	Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram
	IRSN	Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina
	IRDN	Bupropion
	ASIR	Trazodona
	NASSA	Mirtazapina
	IRNA	Reboxetina
	Agonista melatoninérgico	Agomelatina
	Modulador serotoninérgico	Vortioxetina

IMAO: Inhibidores de la monoamino-oxidasa; ADT: Antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA);

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina; IRDN: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina; ASIR: antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e inhibidores débiles de la captación de 5-HT; NASSA: antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

Las guías recomiendan utilizar en primera línea ISRS, IRSN, bupropion o mirtazapina en función de las características individuales y si tras 4-8 semanas los síntomas continúan se debe cambiar el tratamiento

2.2.1. Antidepresivos clásicos

- Antidepresivos heterocíclicos

- Tricíclicos (ATCs): Imipramina, clomipramina, trimipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina.
- Heterocíclicos: Amoxapina, mianserina, maprotilina.

Mecanismo de acción: Inhiben la recaptación de NA y 5HT. Además producen un bloqueo de receptores muscarínicos o de histamina.

Presentan alta probabilidad de provocar efectos secundarios y abandono precoz del tratamiento. Además, los nuevos antidepresivos con mejor tolerabilidad han limitado mucho su uso.

Efectos adversos: producidos principalmente por su bloqueo muscarínico a nivel periférico y central (sedación, estreñimiento, xerostomía, retención urinaria) y por bloqueo de receptores α_1 -adrenérgicos (hipotensión postural). Otros efectos adversos son la pérdida de peso o visión borrosa.

Recomendaciones de prescripción:

- Insuficiencia renal (IR): amitriptilina, clomipramina, imipramina y trimipramina no precisan ajuste de dosis.
 - Insuficiencia hepática (IH): se recomienda evitar
 - Evitar en epilepsia.
 - Evitar en IAM reciente o alteraciones de la conducción, se debe realizar ECG antes de iniciar el tratamiento especialmente en personas con factores de riesgo cardiovascular.
 - Amitriptilina, imipramina y nortriptilina, menor riesgo en embarazo. Desaconsejados en la lactancia.
 - Alta capacidad letal. Precaución en pacientes con ideas autolíticas.
 - Síndrome de retirada: Reversión de efectos anticolinérgicos como lagrimeo, náuseas o diarrea. Se recomienda una disminución gradual de la dosis.
- Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAO)
 - IMAO no selectivos: Tranilcipromina
 - IMAO selectivos: Moclobemida

Mecanismo de acción: Inhibición de la MAO irreversible no competitiva.

Efectos adversos:

- Crisis hipertensivas
- Episodios de agitación, confusión e hipomanía.
- Neuropatía periférica, aturdimiento, cefalea, sequedad de boca y estreñimiento.
- Hepatotoxicidad.

Recomendaciones de prescripción:

- Depresión refractaria a otros tratamientos. De elección en depresiones atípicas y que cursan con componentes de ansiedad.
- No utilizar la tranilcipromina en combinación con otros antidepresivos. En general es preciso un periodo de 2 semanas desde la supresión del IMAO y la introducción del nuevo antidepresivo. Si el cambio fuese de antidepresivo a IMAO, la espera sería de 1 semana y con fluoxetina, 5 semanas.

Interacciones farmacodinámicas: reacción tiramínica.

La tiramina es un simpaticomimético indirecto presente en ciertos alimentos (queso fermentado, embutidos, chocolate, vinos...). La inhibición de su metabolismo produce mayor liberación de catecolaminas y puede desarrollar crisis hipertensiva.

Moclobemida tiene menor interacción con la tiramina a dosis bajas. Hay interacciones con el dextrometorfano/petidina (excitación/depresión).

Evitar: clomipramina, levodopa, simpatomiméticos e ISRS. Precaución con el fentanilo, morfina y tricíclicos. Con cimetidina, usar mitad de dosis de moclobemida.

2.2.2. Nueva generación

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram.

Aplicación terapéutica: depresión, trastornos obsesivo-compulsivos y ansiedad. Son los antidepresivos más empleados.

Efectos adversos:

- Ideas y comportamiento suicida en niños y adolescentes
- Nauseas, anorexia, trastornos del sueño.
- Pérdida de la libido y anorgasmia.
- Prolongación intervalo QT.

Recomendaciones de prescripción:

Citalopram y escitalopram	Potencial aumento del intervalo QT. IRC: bajo riesgo en IRC leve-moderada. Reducción de dosis en IRC grave. IH: bajo riesgo. Precaución o evitar en caso de arritmia. Dosis máxima de 20 mg en mayores de 65 años.
Fluoxetina	Anorexígeno y pérdida de peso. Vida media más larga. IRC grave reducir dosis o días alternos. IH: Evitar o ajustar dosis debido a su metabolización hepática y a su larga vida media. Buena seguridad cardiaca. La fluoxetina es el ISRS con el menor riesgo conocido durante el embarazo.
Paroxetina	Posible aumento de peso. Posible síndrome de discontinuación, se aconseja disminución gradual. IRC: bajo riesgo IRC leve-moderada. Reducción de dosis en IRC grave. IH. bajo riesgo. Buena seguridad cardiaca. Su administración en el primer trimestre de embarazo podría estar asociada a malformaciones cardiacas. Podría emplearse durante la lactancia materna.
Sertralina	Mayor incidencia de diarrea que otros ISRS. Posible síndrome de discontinuación. Disminución gradual. IRC: bajo riesgo en IRC leve-moderada. Reducción dosis en IRC grave. Muy buena seguridad cardíaca. Podría emplearse en caso de lactancia materna si los beneficios superan los riesgos para el niño.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina: Venlafaxina, Desvenlafaxina y duloxetina.

La venlafaxina es el inhibidor más potente y carece de afinidad sobre receptores muscarínicos o adrenérgicos, lo que determina su ausencia de efectos secundarios anticolinérgicos o hipotensores.

Aplicación terapéutica:

- Depresión
- Dolor neuropático.

Recomendaciones en la prescripción:

Venlafaxina	Potencial aumento de la TA diastólica y la FC, dosis dependiente. Posibles efectos arritmogénicos (QT largo, taquicardia). Reducción del umbral convulsivo. Riesgo de sangrados/hemorragia digestiva. Posible síndrome de discontinuación. Disminución gradual. IRC: Reducción de dosis entre un 25%-50% en IR leve a moderada, al 50 % en insuficiencia renal grave y evitar el empleo de formulación retardada. IH: Reducción de dosis al 50% en hepatopatía. Precaución en arritmia o epilepsia No usar en glaucoma no controlado.
Desvenlafaxina	Posible síndrome de discontinuación. Disminución gradual. Riesgo de hemorragias. IRC: En IR moderada: no aumentar la dosis por encima de 50 mg/día. EN IR grave 50 mg cada dos días IH: no precisa ajuste. No se recomiendan dosis mayores de 100 mg/día.
Duloxetina	Potencial aumento de la TA diastólica (menos frecuente que venlafaxina). Posible síndrome de discontinuación. Disminución gradual Riesgo de hemorragias. IRC: No necesario ajuste en IRC leve a moderada. IH: evitar en pacientes con insuficiencia hepática. Precaución en epilepsia, cardiopatías y diátesis hemorrágica conocida. No usar en glaucoma no controlado.

2.2.3. Otros antidepresivos

Inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina: Bupropion

Se emplea en depresión y en la deshabituación tabáquica.

Recomendaciones de prescripción:

- Precaución en todas las situaciones que reduzcan el umbral convulsivo.
- No produce sedación. Puede empeorar el insomnio.
- Por su acción dopaminérgica puede ser ventajoso para los pacientes deprimidos con enfermedad de Parkinson.
- Menor disfunción sexual.
- IRC: En insuficiencia renal, reducir dosis al 50%.
- IH: Reducción de dosis.
- Evitar en arritmia.
- Aumento dependiente de dosis de TA diastólica.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: Reboxetina

Recomendaciones de prescripción:

- EN IRC, aumenta su vida media.
- IH: iniciar con el 50% de la dosis.
- Empleo con precaución en epilepsia.

Antagonistas de receptores de serotonina: Trazodona

Alto efecto sedativo.

Recomendaciones en la prescripción:

- Hipotensión ortostática.
- Menor disfunción sexual. Puede producir priapismo.
- No usar en IAM reciente. Precaución en arritmias.
- A dosis bajas como complemento de la ISRS para el tratamiento del insomnio.

Antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina: Mirtazapina

Recomendaciones en la prescripción:

- Orexígeno, ganancia de peso.
- Menor disfunción sexual.
- IRC: Precaución en IR moderada, se excreta un 75% vía renal.
- IH: Se metaboliza vía hepática, se recomienda reducción de dosis al 50%.
- Seguridad cardíaca.
- Precaución en epilepsia.

Agonista melatoninérgico: Agomelatina

Recomendaciones en la prescripción:

- Contraindicado en enfermedad hepática. Control de transaminasas.
- No utilizar en mayores de 75 años.
- Menor disfunción sexual.
- Mejor calidad del sueño
- Precaución en IRC moderada-grave.

Modulador serotoninérgico: Vortioxetina

Recomendaciones en la prescripción:

- Contraindicado junto a IMAOs no selectivos o inhibidores selectivos de la MAO-A
- No se recomienda en menores de 18 años
- Empleo con precaución en IRC e IH grave
- Alternativa de reciente aparición que no representa una ventaja en cuanto a eficacia depresiva.

2.2.3. Otros tratamientos

- Hierba de San Juan

Se ha utilizado en la medicina tradicional como tratamiento de las alteraciones del sueño, la depresión y la ansiedad, por vía oral. Existen pruebas de su efectividad en el tratamiento de la depresión leve o moderada, pero no se recomienda su utilización debido al desconocimiento del principio activo, mecanismos de acción, a la falta de estandarización de

la dosis y a la variabilidad de las cantidades y proporciones de sus componentes y los potenciales efectos adversos .

- Terapia electroconvulsiva (TEC)

Consiste en provocar una crisis comicial generalizada mediante una estimulación eléctrica del sistema nervioso central. Diversos estudios han demostrado eficacia en episodios depresivos graves y en depresión resistente. Podría considerarse en primera línea en crisis agudas con riesgo de suicidio o en pacientes con grave deterioro orgánico.

- Litio

Aunque su uso es en trastorno bipolar, es una opción utilizada en pacientes refractarios al tratamiento para potenciar la acción antidepressiva.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Agosto 2013: Mujer, 43 años, acude a urgencias por empeoramiento anímico sin respuesta al tratamiento con escitalopram. Consciente y orientada, elevada apatía. No es capaz de realizar labores cotidianas. Llanto espontáneo durante la entrevista, no presenta agresividad. Presencia de rasgos marcadamente inmaduros e infantiles.

3.2 Antecedentes personales

Neuralgia facial atípica y sinusitis maxilar. Hermana con antecedente de tratamiento antidepressivo.

Intolerancias conocidas: haloperidol, tramadol, trazodona.

3.3 Evolución clínica y tratamientos

Inició tratamiento con escitalopram 10mg tras su diagnóstico en febrero de 2013 acompañado de diazepam y lormetazepam para los episodios de ansiedad, requiriendo aumento hasta 20mg diarios en agosto en su primera visita a urgencias.

En octubre, ante posible presencia de sintomatología psicótica que finalmente se descarta es derivada nuevamente al hospital. Continúa en tratamiento concomitante para su trastorno ansioso con clonazepam, olanzapina y diazepam si precisa.

En marzo de 2014, ante la persistencia de sintomatología pese al tratamiento, se decide iniciar venlafaxina 150mg junto con trazodona 50mg si precisa, reduciendo paulatinamente escitalopram hasta suspenderlo por ineficacia. Por mal control del sueño, cansancio global e insomnio se suspende trazodona dos semanas más tarde, sustituyéndolo por olanzapina 5mg.

Ante la mejoría de la clínica depresiva a finales del año 2014 se decide la suspensión del tratamiento psicofarmacológico.

En septiembre de 2015 la paciente acude a consulta, refiere nervios y tristeza continua. Ante la reaparición de síntomas depresivos se decide reiniciar tratamiento por su MAP con venlafaxina 75 mg, que ya había llevado, mirtazapina 15mg en la cena y haloperidol que no tolera.

En noviembre de 2015 se decide modificar el tratamiento antidepresivo retirando mirtazapina por ineficacia y efectos adversos y aumentando venlafaxina a 225mg en desayuno. En mayo de 2016 se reduce olanzapina por aumento de peso.

En julio de 2016 tras una gran mejoría, la paciente discontinúa su tratamiento farmacológico. Es valorada en consulta y se mantiene sin tratamiento hasta revisión, donde continua sin presentar sintomatología (marzo de 2017) por lo que se decide alta de consulta y seguimiento por su MAP.

En septiembre de 2018 recae con ánimo decaído y empeoramiento vespertino, empeoramiento progresivo en las últimas semanas, aislamiento y ansiedad, apatía y anergia por lo que se decide reiniciar el tratamiento que tomaba previamente: Venlafaxina 75mg, olanzapina 5mg y clonazepam y lorazepam si presentara cuadros de ansiedad, requiriendo aumento de dosis de venlafaxina a 150mg diarios en octubre.

Ante la repetida ineficacia del tratamiento pese a los sucesivos aumentos de dosis se decide en noviembre un nuevo cambio de estrategia terapéutica añadiendo reboxetina 4 mg, reduciendo olanzapina a 5 mg en la cena.

En diciembre la paciente persiste con su sintomatología que no cesa con su tratamiento actual, incluso con empeoramiento manifiesto, con insomnio mixto y sentimientos de hastío y pesimismo por falta de mejoría, por lo que se aumenta reboxetina y se añade a la pauta pregabalina 75mg para su neuralgia facial crónica.

A finales de diciembre de 2018, presenta empeoramiento anímico y se decide ingreso.

Tratamiento al alta: Fluoxetina 20mg, bupropion 150mg, quetiapina 100mg y pregabalina 75 mg.

En enero se realiza un nuevo ingreso hospitalario por persistencia de síntomas depresivos, inquietud psicomotriz y actitud amenazante de autolisis, añadiendo a su plan de tratamiento fluvoxamina 100mg y aumento de bupropion a 300mg con respuesta de la sintomatología aguda y buen control en las semanas sucesivas.

3.4 Discusión

Se trata de una paciente de muy larga evolución, con varias líneas de tratamiento tras 6 años de seguimiento por psiquiatras del hospital. Previamente a este periodo su trastorno se inicia con episodios de ansiedad. Recibe inicialmente y a lo largo de todo el seguimiento tratamiento con ansiolíticos habituales, además de tratamientos pautados para el trastorno secundario del sueño, como olanzapina o quetiapina, con éxito relativo.

Cuando su depresión mayor se diagnostica, en 2013, inicia tratamiento con ISRS (escitalopram), usados en 1ª línea por su menor presencia de efectos adversos¹⁴

Al constatar la ineficacia tras aumentar dosis de ISRS en monoterapia, se debe probar un cambio de fármaco, dentro o no de la misma familia, o asociar otro de una familia distinta. En este caso venlafaxina, un antidepresivo IRSN, se asocia a trazodona, un ASIR que se utiliza en insomnio¹⁴.

Un efecto adverso de la trazodona y en general de la mayoría de los antidepresivos es la somnolencia diurna, por lo cual se suspende ésta, iniciando tratamiento con olanzapina. Pese a no ser un antidepresivo, se utiliza en ocasiones en trastornos de sueño asociados a estados ansiosos o maníacos.

Una de las características de la depresión mayor es su alta tasa de recurrencias, que hacen necesario reiniciar el tratamiento psicofarmacológico. Si estas recurrencias se hacen recurrentes se debe valorar el tratamiento crónico. En el caso de nuestra paciente ha presentado 2 recaídas. Tras la primera se inicia otra línea de tratamiento con venlafaxina asociada a mirtazapina, un NASSA de escasas interacciones efectivo usado en combinación, además de mejorar la calidad del sueño y favorecer la ganancia de peso¹⁵.

Es este efecto de aumento de peso corporal (potenciado por el uso concomitante de olanzapina) el que obliga a la suspensión, aumentando venlafaxina en monoterapia. Esta

actitud resulta efectiva con una franca mejoría en la paciente desapareciendo su sintomatología depresiva y su componente ansioso, por lo que de nuevo se discontinúa el tratamiento farmacológico.

Tras una segunda recaída, se hace necesaria la reintroducción de venlafaxina, combinándola con reboxetina (ISRN). Esta estrategia es acertada por su acción sinérgica al combinar sus mecanismos de acción. Al haber recaído por segunda vez, se le plantea a la paciente la posibilidad de cronificar su tratamiento

Tras un periodo en el que se aumenta dosis de reboxetina sin constatar mejoría, se decide iniciar nueva línea terapéutica, iniciando dos fármacos distintos en combinación: Fluoxetina, un ISRS de eficacia demostrada en depresión refractaria asociado a bupropion, un IRDN.

Al resultar aun ineficaz, se añade posteriormente otro ISRS como es la fluvoxamina. Esta estrategia de usar 2 ISRS juntos se puede utilizar en la práctica clínica en casos de depresión multirrefractaria a varias líneas de ISRS.

En la actualidad la sintomatología de la paciente se ha estabilizado con esta estrategia terapéutica. Cabe pensar en una posible recaída en el futuro dados los antecedentes, por lo que habría que valorar el uso de otros fármacos menos utilizados en la práctica clínica, como ATCs, IMAOs, o estrategias alternativas como la TEC.

La atención farmacéutica realizada fue la valoración farmacoterapéutica en sucesivos ingresos, conciliación de la medicación entre diferentes niveles asistenciales y detección de efectos adversos que motivaron la discontinuación. Además, se confirma en todo momento una buena adherencia.

Cabe destacar la importancia del seguimiento farmacoterapéutico y la necesidad de una mayor implicación de los farmacéuticos hospitalarios en esta patología y, especialmente en casos refractarios como este, la importancia de favorecer y medir la adherencia, valorar la tolerabilidad y la aparición de reacciones adversas, así como la revisión de las interacciones, muy frecuentes con estos fármacos.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The treatment and management of depression in adults. London: The British Psychological Society; 2009. Informe No.: 90.

2. Marcus M, Yasamy MT, Ommeren Mv, Chisholm D, Saxena S, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. Depression. A Global PublicHealthConcern. Geneva: WHO.
3. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado 22 marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/depression/en/>
4. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *J AffectDisord*. 2010;120(1-3):76-85.
5. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J MentHealthPolicy Econ*. 2006;9(2):87-98.
6. Butler R, Carney S, Cipriani A, Geddes J, Hatcher S, Price J, et al. Depressedisorders. *Am FamPhysician*. 2006;73(11):1999-2004. PubMed PMID: 16770932.
7. Härmäläinen J, Kaprio J, Isometsä E, Heikkinen M, Poikolainen K, Lindeman S, et al. Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. *J EpidemiolCommunityHealth*. 2001;55(8):573-6. PubMed PMID: 11449015.
8. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *AnnuRevClinPsychol*. 2011;7:269-95. PubMed PMID: 21166535
9. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al.; Grupo ESEMeD-España. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-Espana. *MedClin (Barc)*. 2006;126(12):445-51. PubMed PMID: 16620730.
10. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Verdelli H, Pilowsky DJ, et al. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):29-36. PubMed PMID: 15630070
11. King M, Walker C, Levy G, Bottomley C, Royston P, Weich S, et al. Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(12):1368-76. PubMed PMID: 19047523.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). NICE Clinical Guidelines, No. 90. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Leicester (UK): British Psychological Society; 2010. PubMed PMID: 22132433.
13. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornosmentales y delcomportamiento. Madrid: Meditor; 1992.

14. Guía de práctica clínica Sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto.pdf [Internet]. [citado 12 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf
15. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care. London: National Clinical Practice Guideline number 23; 2004

7. TRASTORNOS INDUCIDOS POR ALCOHOL

Autores: Clara Notario Dongil, Josefina Martínez Mayordomo.

Revisor: Patricia Nieto Sandoval Martín de la Sierra. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. (Ciudad Real).

1. INTRODUCCIÓN.

En España el consumo de alcohol está ligado a tradiciones culturales y es socialmente aceptado. Sin embargo, se trata de un problema de salud pública, pues ocasiona elevados costes sanitarios y humanos. Además, al tratarse de una sustancia neurotóxica, puede dar lugar a daño cerebral regional y trastornos neuropsicológicos(1),(2).

1.1 Epidemiología

El alcohol es la sustancia psicoactiva con mayor prevalencia de consumo entre la población española de 15 a 64 años. Además, el 7,4% de la población consume alcohol a diario(3).

Tabla 1. Prevalencia de trastornos (T) mentales en población con adicción al alcohol según estudios epidemiológicos(4):

		PREVALENCIA (%)	ODDS RATIO (OR)
Estudio ECA	T antisocial	14,3	21,0
	T ansiedad	19,4	1,5
	T afectivos	13,4	1,9
	Esquizofrenia	3,8	3,3
	Otros T mentales	36,6	2,3
Estudio NCS	T afectivos	29,2	3,6
	T ansiedad	36,9	2,6

Con respecto a otras patologías inducidas por alcohol, destaca la encefalopatía de Wernicke (EW), cuya prevalencia se estima alrededor del 1,3% de la población aunque parece estar infraestimado(5) o la psicosis de Korsakoff, en la que se estima que el 15% de los pacientes alcohólicos la desarrollan(6).

1.2 Etiopatogenia

En la etiología del alcoholismo se involucran factores genéticos, psicosociales y ambientales.

1. La metabolización del etanol produce un aumento en la generación de radicales libres causantes de daño neuronal. Como alteraciones ocasionadas por el consumo abusivo de alcohol está la atrofia cerebral, pérdida difusa de tejido cerebral y afectación del hipocampo.
2. El acetaldehído, derivado de la oxidación hepática del alcohol, ocasiona rubor facial, palpitaciones y náuseas. Constituye una reacción desagradable ante la ingesta de alcohol y un factor protector frente al abuso(7).
3. La administración crónica conduce a un estado de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) relacionado con hiperfunción glutamatérgica e hipofunción gabaérgica, que explica los efectos agudos a nivel conductual y el elevado incremento de la acción excitatoria en situaciones de abstinencia.
4. También se han observado alteraciones del cuerpo calloso y de los cuerpos mamilares, esta última característica de síndrome de Wernicke-Korsakoff (SW-K).

1.3 Clínica

El alcoholismo es un cuadro que evoluciona a lo largo de los años, con la aparición de enfermedades físicas y psiquiátricas.

El consumo excesivo y prolongado de alcohol produce lesiones en el SNC debido a su efecto neurotóxico, efecto lesivo de los episodios de abstinencia grave y a los déficits nutricionales y vitamínicos asociados. El deterioro cognitivo puede agruparse en diferentes cuadros(8):

- Agudos: Síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) con delirium, intoxicación etílica aguda, encefalopatía de Wernicke (EW)
- Subagudos: SW-K.
- Crónicos: pelagra, demencia, enfermedad de Marchiafava-Bignami.

1.4 Diagnóstico

Pueden utilizarse, junto a una correcta historia clínica, distintos test [CAGE, AUDIT, FAST(9)] y marcadores de laboratorio, como la transferrina deficiente en carbohidratos (utilizada para monitorizar el alcoholismo crónico), la concentración de alcohol en sangre, niveles de transaminasas, el volumen corpuscular medio (VCM) y la tendencia a la macrocitosis en alcohólicos crónicos.

Una de las clasificaciones más utilizadas para definir y diagnosticar los problemas relacionados con el consumo de sustancias es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los

Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-V) (10), que establece 3 categorías:

- Trastornos por consumo de alcohol
- Trastornos inducidos por alcohol
- Trastornos relacionados con alcohol sin especificar

A su vez, los trastornos inducidos por alcohol se subclasifican en:

- o Intoxicación etílica

Es el trastorno inducido por el alcohol más frecuente. Se caracteriza por la ingesta reciente de alcohol con síntomas dependientes del consumo (descoordinación motora, marcha insegura, disartria, nistagmo...), acompañados de cambios psicológicos y conductuales. También puede aparecer taquicardia, vasodilatación periférica, arritmias, depresión respiratoria, hipoglucemia...(1)

- o SAA

Es la respuesta del organismo ante la retirada de la droga después de un estado de dependencia. Los síntomas comienzan cuando las concentraciones en sangre de alcohol disminuyen (a las 4-12 horas) después de que se haya detenido/ reducido su consumo. El pico de intensidad aparece durante el segundo día de abstinencia, y mejora al cuarto o quinto día. Tras la abstinencia aguda, los síntomas de ansiedad (insomnio y disfunción autonómica) pueden persistir hasta 3-6 meses.

En pacientes con deterioro psicofísico muy grave puede aparecer delirium tremens o encefalopatía hepática.

- o Otros trastornos mentales inducidos por alcohol

Encontramos los trastornos afectivos (depresión, trastorno bipolar), de ansiedad, psicóticos (esquizofrenia), de la personalidad, y trastornos por consumo de sustancias (4).

2. TRATAMIENTO

Los principios generales del tratamiento incluyen desintoxicación, deshabituación y rehabilitación. El abordaje integral del enfermo es fundamental, entendiendo a igualdad de importancia la salud física, psicológica, familiar y relación social del mismo(11).

2.1 Intoxicación etílica aguda:

El tratamiento es fundamentalmente sintomático (12,13):

- Fluidoterapia. Se administrarán soluciones a base de glucosa (5-10%) en caso de hipoglucemia o alteración del estado mental y soluciones salinas fisiológicas (SSF) en caso de hipotensión.
- Haloperidol o clorazepatodipotásico en caso de agitación psicomotriz.
- Anticonvulsivantes en caso de convulsiones.
- Tiamina en alcoholismo crónico, para prevención de EW.
- En alcoholemias >500 mg/dl, considerar la realización de hemodiálisis.
- Naloxona y flumazenilo si existe sospecha de ingesta de benzodiazepinas/ estupefacientes.

2.2 SAA:

El tratamiento farmacológico irá acompañado de una intervención psico-social con un tratamiento de rehabilitación a largo plazo para evitar posibles recaídas.

Como objetivos del tratamiento destaca la disminución y el control de la aparición de signos de abstinencia, proporcionar una desintoxicación segura y capacitar al paciente para liberarlo del consumo (12).

Para evaluar la severidad de la abstinencia, se utilizan escalas, como la Clinical Institute Withdrawal Assessment from Alcohol-revised (CIWA-Ar), que además valora la necesidad de terapia farmacológica (hospitalaria o ambulatoria) y el estado del paciente.

Tabla 2: Clasificación de la severidad del SAA:

SEVERIDAD ABSTINENCIA	PUNTUACIÓN ESCALA CIWA-Ar
Leve	≤ 10 puntos
Moderada	10-20 puntos
Severa	≥20 puntos

El tratamiento farmacológico del SAA incluye:

- Benzodiacepinas

Utilizadas para reducir la sintomatología procedente del SAA, pues estimulan los receptores gabaérgicos, disminuyendo la actividad neuronal y produciendo relajación. Presentan actividad anticonvulsivante y son el tratamiento de elección del delirium tremens. Algunos metanálisis(14) han demostrado mayor eficacia frente a placebo o cualquiera de los fármacos considerados como alternativas terapéuticas, produciendo un perfil menor de efectos adversos (EA)(15).

No existen evidencias sobre el uso preferente de una benzodiacepina sobre otra. La elección puede ser tomada en función de una serie de consideraciones (12):

- Vida media larga (diazepam, clorazepatodipotásico): mayor eficacia en la prevención de convulsiones y favorecen una abstinencia con menor sintomatología.
- Vida media intermedia (lorazepam, oxazepam): recomendables en pacientes ancianos/ hepatópatas.
- Vida media corta (midazolam) : menor riesgo por exceso de sedación.

Tabla 3: Regímenes de tratamiento con benzodiacepinas para SAA (12):

Programa dosis fija	Régimen ambulatorio. Dosis inicial individualizada. Se disminuirá la dosis durante 7-10 días hasta su retirada.
Programa dosis de carga	En pacientes ingresados. Administrar a dosis altas al inicio del SAA hasta control de sintomatología/ sedación excesiva.
Programa basado en los síntomas	En pacientes ingresados. Administrar según puntuación obtenida en la escala CIWA-Ar.

La reducción de dosis para proceder a su retirada se realizará cuando se resuelva el cuadro.

- Clometiazol

Hipnótico y sedante, utilizado para la prevención y tratamiento del SAA(16), con menor grado de evidencia que las benzodiacepinas. No se recomiendan de manera ambulatoria dado el riesgo de depresión respiratoria al ingerirlo con alcohol, ni más de 10 días por su

capacidad de producir dependencia. Tampoco en personas con insuficiencia hepática o edad avanzada.

- Antiepilépticos

Eficaz en el control de síntomas con menor potencial de producir dependencia o potenciar los efectos depresores del alcohol. En monoterapia y politerapia ha demostrado una eficacia similar a las benzodiacepinas en el tratamiento y prevención del SAA de intensidad leve o moderada(9).

Otros anticonvulsivantes utilizados son la oxcarbamacepina, lamotrigina, topiramato, ácido valproico, gabapentina y pregabalina.

- Neurolépticos

Se utilizan conjuntamente con benzodiacepinas si aparece agitación psicomotriz o alucinaciones. Tiaprida, neuroléptico atípico, controla los síntomas menores de la abstinencia.

- Simpaticolíticos

Clonidina (actividad alfa2-adrenérgica) y atenolol (antagonista B adrenérgico) pueden utilizarse como coadyuvantes de las benzodiacepinas, pues reducen la hiperactividad del Sistema Nervioso Autónomo.

- Medidas de soporte: vitaminoterapia.

Los pacientes con dependencia al alcohol desarrollan déficits nutricionales. Es necesario corregir dichos déficits además de los desequilibrios hidroelectrolíticos.

Ante un paciente bebedor crónico, se debe instaurar una terapia vitamínica como tratamiento complementario al SAA asumiendo un posible déficit vitamínico del complejo B(17). El déficit de tiamina aparece con frecuencia, ocasionado por un aporte insuficiente, una absorción disminuida o una disminución de su utilización por las células(18). Este déficit puede desarrollar el SW-K, aunque la evidencia es limitada sobre estudios que avalen el uso de la tiamina, dosis, frecuencia y duración en esta patología. La tiamina debe administrarse vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM) al inicio del tratamiento, pues la vía oral (VO) presenta una absorción limitada. La dosis usual es de 100 mg IV seguido de 50-100 mg IM al día hasta que el paciente consuma una dieta equilibrada. En situación de urgencia(19), se administran 100-200 mg al día (hasta 1000 mg pueden ser necesarios durante las primeras 12 horas) vía IV lenta o IM durante tres días. Se continúa con 100 mg VO.

- Tratamiento de complicaciones del SAA:

- Crisis epilépticas

Deben tratarse con benzodiacepinas(20) para de evitar el desarrollo de delirium tremens.

- Delirium tremens

El tratamiento se realizará con benzodiacepinas IV a altas dosis en régimen de hospitalización para poder realizar una correcta monitorización clínica. Si el paciente no es controlado adecuadamente, se pueden utilizar conjuntamente neurolépticos (haloperidol). La dosificación debe individualizarse en cada paciente. Puede recurrirse a anestésicos (propofol) en pacientes refractarios (21).

2.3 Trastornos mentales inducidos por alcohol

Esquizofrenia

La clozapina es eficaz pero su perfil de EA da lugar a que el tratamiento agudo se realice con otros antipsicóticos. Los antipsicóticos clásicos están siendo relegados por los de segunda generación (risperidona, quetiapina, aripiprazol...), pues presentan mayor seguridad, eficacia y mejor perfil de toxicidad.

Depresión:

El consumo de alcohol induce la aparición de depresión. En cuanto al uso de antidepresivos, es necesario valorar las interacciones que podrían aparecer con el consumo de alcohol. A pesar de que los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) presentan escasas interacciones y un perfil de tolerabilidad y seguridad mejor que otras alternativas, en la mayoría de los estudios realizados los resultados fueron negativos. La opción de utilizar un antidepresivo con un perfil dual o dopaminérgico, podría resultar más eficaz, aunque se necesitan más estudios controlados(22). Los antidepresivos tricíclicos (AT) reducen el abuso de alcohol, aunque presentan mayores EA que los ISRS. Venlafaxina, agomelatina, reboxetina, mirtazapina y duloxetina pueden ser eficaces.

Trastorno bipolar (TB)

El TB puede ser considerado un factor de riesgo para presentar alcoholismo.

Los ensayos clínicos que estudian la eficacia de psicofármacos en pacientes con alcoholismo y TB son escasos. Existen determinadas características clínicas que llevan a

pensar que los pacientes con patología dual responden peor al litio en la fase no aguda que a anticonvulsivantes, aunque no ha sido demostrado.

El ácido valproico ha demostrado su eficacia en la mejora de sintomatología afectiva y disminución del uso de alcohol(23).

La utilización de oxcarbamazepina está más extendido que el de carbamazepina, por su mejor perfil de interacciones. Lamotrigina es eficaz en la disminución del consumo del alcohol y las puntuaciones en escalas de manía y depresión. Gabapentina ha demostrado la disminución del consumo en pacientes duales(23).

En la fase aguda del episodio maniaco se emplean antipsicóticos, priorizando los atípicos.

Trastorno de ansiedad

Debido a que los síntomas relacionados con el trastorno de ansiedad pueden ser producidos por el SAA, se recomienda realizar el diagnóstico e inicio del tratamiento tras 2-4 semanas de abstinencia. Los fármacos empleados deben presentar bajo potencial de abuso. Los ISRS son de elección. El uso de benzodiacepinas debe evitarse, pues induce abuso y dependencia. Los AT presentan un perfil de interacciones y EA peor que los ISRS y su utilización debe realizarse con precaución.

Trastornos de personalidad

Tabla 4: Fármacos utilizados en el trastorno de la personalidad:

Sintomatología	Fármaco
Irritabilidad	ISRS, antipsicóticos de segunda generación.
Impulsividad	Eutimizantes (topiramato, carbamacepina, gabapentina, lamotrigina)
Alteraciones del estado de ánimo	Anticomiciales (ácido valproico, lamotrigina)
Paranoia, psicosis, desorganización del pensamiento	Antipsicóticos de segunda generación (dosis bajas)

2.4 Deshabitución y prevención de recaídas

Los objetivos del tratamiento en esta etapa son el mantenimiento de la sobriedad, prevención de recaídas, abolición de la apetencia por el alcohol, adquisición de conciencia de dependencia, entre otros(8). El tratamiento farmacológico deberá ir acompañado de una intervención psico-social, así como del tratamiento de las comorbilidades médicas y psiquiátricas asociadas.

El abordaje terapéutico de esta etapa incluye:

- Fármacos anticraving: Naltrexona, nalmefeno, acamprosato. Evitan la apetencia del alcohol.
- Fármacos aversivos: Disulfiram, cianamida cálcica. Producen una reacción desagradable al consumirlos junto con el alcohol.

3. CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Varón de 59 años que ingresa en planta de Psiquiatría derivado de la Unidad de Conductas Adictivas para desintoxicación alcohólica por enolismo crónico de más de 30 años de evolución. El paciente cursó varios ingresos por intoxicación enólica. A su llegada refiere ingesta de alcohol en las últimas 24 horas y presenta signos de SAA y malnutrición. Parece motivado para el cambio.

3.2 Antecedentes personales

Enolismo severo.

Dislipemia

Esteatosis hepática crónica

Hepatopatía crónica alcohólica

Epilepsia secundaria a neurocisticercosis

Crisis epilépticas en el contexto de consumo de alcohol

Como tratamiento domiciliario lleva pautado levetiracetam 500 mg VO cada 12 horas, con mala adherencia al mismo.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Tras 48 horas del ingreso, presenta signos de SAA con cuadro de síndrome confusional y alteración de la marcha. Se realiza interconsulta al Servicio de Neurología.

Se inicia tratamiento con:

- Tiamina 100 mg IM cada 24 horas.
- Levetiracetam 500 mg VO cada 12 horas
- Lormetazepam 2 mg VO cada 24 horas.
- Lorazepam 1 mg cada 6 horas.
- Clorazepato dipotásico 25 mg IV cada 8 horas.
- Clometiazol 192 mg VO cada 6 horas.

Pruebas complementarias realizadas durante el ingreso:

-Analítica: Hemograma: VCM: 98,8fL. Bioquímica: Gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 259UI/L; ácido fólico 1.81ng/ml. Tiamina-B1 en sangre (determinación tras 48 horas del ingreso): 10.4mcg/ml. Resto dentro de la normalidad.

-Exploración neurológica: Somnoliento e inatento. Desorientado en espacio y tiempo. Alteración de la memoria de fijación. Pupilas mióticas normorreactivas. Nistagmus. Debilidad generalizada sin déficit motor. Estación y marcha no exploradas por ausencia de colaboración. Resto de exploración normal.

-Electromiograma (EMG)- electroneurografía (ENG): Estudio normal.

-Resonancia magnética cerebral (RMN): Estudio incompleto por escasa colaboración del paciente. Silla turca parcialmente vacía. Retracción córtico-subcortical difusa con predominio frontal y ventriculomegalia desproporcionada para el grado de atrofia. Leve leucoaraiosis periventricular.

Juicio diagnóstico:

- Sospecha de EW.
- Posible síndrome de Korsakoff sobreañadido.

Ante la sospecha de SW-K se modifica la pauta de tiamina (500 mg cada 8 horas IV durante 48h. Después, 250 mg IV cada 24 horas.)

Se suspende lorazepam y lormetazepam, iniciando tiaprida 100 mg IV si precisara.

Cambio de vía IV a VO de clorazepato dipotásico, modificando la pauta a 0,5 mg cada 8h.

Ante la mejoría clínica del paciente tras varios días de ingreso y sin cambios en la evolución, es dado de alta con tratamiento domiciliario;

- Disulfiram 250 mg VO cada 24 horas.
- Ácido fólico 5 mg VO cada 4 horas.
- Levetiracetam 500 mg VO cada 12 horas.

3.4 Discusión

Una de las complicaciones neurológicas relacionadas con el alcoholismo es el SW-K, que incluye EW y síndrome amnésico de Korsakoff, considerados ambos el mismo proceso patológico(24). La causa es el déficit de vitamina B1, cofactor enzimático que presenta un papel fundamental en el metabolismo energético(25). Este déficit es consecuencia de una dieta inadecuada u otros factores(26), pudiendo desencadenar daño neuronal. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque exploraciones complementarias pueden servir para excluir otras encefalopatías de presentación similar(26). El cuadro clínico viene definido por la triada clásica de alteraciones oculares, cuadro confusional y ataxia, triada presentada por nuestro paciente. Para el diagnóstico diferencial, se solicitó EMG-ENG para descartar Síndrome de Miller Fisher y polineuropatía alcohólica subyacente, complicación más frecuente en pacientes alcohólicos(27).

Se puede valorar la determinación de pruebas complementarias como la concentraciones en sangre de tiamina, aunque presenta limitaciones(28). Los niveles elevados en nuestro caso (10,4mcg/dl) hacen pensar en una extracción incorrecta. La determinación simultánea de VCM y GGT permite identificar a más del 75% de los bebedores excesivos. Los valores mayores de VCM de 96 FL se consideran indicativos de abuso de alcohol(10).

Por otro lado, la RMN es considerada la prueba complementaria de mayor utilidad que confirma el diagnóstico de EW(29). En nuestro caso, el estudio realizado fue incompleto por escasa colaboración del paciente.

Ante un paciente con enolismo crónico, es necesario instaurar una terapia vitamínica teniendo en cuenta su posible déficit. Ya que la EW se trata de una urgencia médica, el tratamiento debe instaurarse inmediatamente, sin esperar a la aparición de sintomatología. Se recomienda la vía IV o IM, pues la VO presenta escasa absorción. La Federación Europea de Sociedades de Neurología(30) recomienda que en pacientes alcohólicos se administren 500 mg de tiamina IV cada 8 horas, pues el daño cerebral derivado del

tratamiento insuficiente puede dar lugar a la muerte del 20% de pacientes o derivar a un daño cerebral irreversible del 75%(31).

Nuestro paciente comenzó con 100 mg IV cada 24 horas. La aparición de la sintomatología de EW tuvo lugar tras 48 horas, iniciándose la siguiente pauta recomendada por el Servicio de Farmacia (SF):

- Tiamina 500 mg IV en 250 ml de SSF, administrado en 30-60 minutos cada 8 horas durante 48 horas.

- Posteriormente, 250 mg IV en 250 ml de SSF, administrado en 30-60 minutos cada 24 horas.

Desde el SF se recomendó la dilución en SSF, pues la administración de soluciones glucosadas puede producir depleción de los niveles de tiamina, aumentando el riesgo de aparición de EW.

Con respecto al tratamiento para el SAA, durante el ingreso se inició clometiazol 192 mg VO cada 6 horas. Desde el SF se recomendó no administrar más de 10 días. Se instauró el programa de dosis de carga de benzodicepinas, utilizando estas a altas dosis (clorazepato, lorazepam y lormetazepam) al inicio. Además, se priorizaron las benzodicepinas de vida media intermedia por tratarse de un paciente hepatópata. Una vez controlada la sintomatología, se suspendió lorazepam y lormetazepam. La prescripción del clorazepato IV se realizó para la prevención del deliriums tremens. Una vez controlado, se pasó a VO. Además al ser de vida media larga, es más eficaz a la hora de prevenir convulsiones (antecedente del paciente).

Para la prevención de recaídas, se prescribió disulfiram 250 mg VO cada 24 horas al alta y ácido fólico para prevenir el déficit vitamínico B9.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Pastor, F., Guardia Serecigni, P. Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol, 2012.
2. CalvoBotella, H. Alcohol and neuropsychology. Trastornos Adictivos. 2003; 5(3):256-68.
3. ENCUESTA SOBRE ALCOHOL Y DROGAS EN ESPAÑA (EDADES) 2017/2018. Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
4. Vega Astudilla, P. Comorbilidad psiquiátrica. Patología dual. Evidencia y Herramientas para abordar al paciente con trastornos relacionados con el alcohol. Disponible en:

<https://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/adicciones/CursoAlcohol/INICIAR.html>

5. Galvin, R. et al. EFNS Guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*. 2010; 17: 1408-1418.
6. González López I. et al. Psicosis de Korsakoff, a propósito de un caso interesante. *Rev. Med Electrón [internet]*. 2017; 39 Supl 1:S772-780.
7. Pérez Urdániz, A. Curso básico de Psiquiatría. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. 2014. Disponible en: <http://www.sepsiq.org/file/Publicaciones/Curso%20B%C3%A1sico%20de%20Psiquiatr%C3%ADa%20Antonio%20P%C3%A9rez%20i.pdf>
8. Guardia J et al. Guía clínica alcoholismo. 1ª edición. Socidrogoalcohol; 2007.
9. Pascual Pastor, F., Guardia Serecigni, J., Pereiro Gómez, C., Bobes García, J. Alcoholismo. Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL basadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA. 3ª Ed. Barcelona: GRUPO SANED, 2013.
10. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5ª Ed. Madrid: Panamericana, 2014.
11. Carrascal L, Álvarez M. El consenso de la SEP sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras dependencias a examen. *Revista Española de Drogodependencias* 2002. (1): 5-21.
12. Tirado P. Guía clínica para el abordaje de trastornos relacionados con el consumo de alcohol. Consejería de igualdad y Bienestar Social. Junta de Andalucía; 2007.
13. Toquero F et al. Guía de Buena Práctica clínica en Uso y abuso de alcohol. Atención Primaria de Calidad. Madrid: Organización Médica Colegial de España. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
14. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 1997 Jul 9;278(2):144-51.
15. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ*. 1999 Mar 9;160(5):649-55.
16. Monte R, Rabuñal R. Guía de práctica clínica: Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, 2ª edición. *Galicia Clin*. 2011; 72 (2): 51-64
17. Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol*. 2006 Mar-Apr;41 (2):159-67.
18. Martin P et al. The Role of Thiamine Deficiency in Alcoholic Brain Disease. Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2003; 27(2):134-42.

19. Ficha Técnica Tiamina (BENERVA). AEMPS. [Consultado el 18.12.18] Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/17464/17464_ft.pdf
20. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs. 2003;17(14):1013-30.
21. Lorentzen K, Lauritsen AØ, Bendtsen AO. Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. Dan Med J. 2014 May;61(5):A4807.
22. Soler PA, Gascón J. (2012). Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales. Barcelona: Ars Médica, 4ª ed.
23. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry. 2005 Jan;62(1):37-45.
24. Planas-Ballvé A, Grau-López L, Morillas RM, Planas R. (2017) Neurological manifestations of excessive alcohol consumption. GastroenterolHepatol. Dec;40(10):709-717.
25. Victor M, Adams RD, Collins GH. En: Victor Maurice, Adams Raymond D, Collins George H, editores. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurological disorders due to alcoholism and malnutrition. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Davis;1989.
26. de la Cruz-Cosme C, Padilla-Parrado F, García-Casares N, Heras-Pérez JA, Sempere-Fernández J, Serrano-Castro V, Romero-Acebal M. [Miller Fisher syndrome as the presenting symptom of Wernicke's encephalopathy]. Rev Neurol. 2008 Apr 16-30;46(8):472-5.
27. Vittadini G, Buonocore M, Colli G, Terzi M, Fonte R, BiscaldiG. Alcoholic polyneuropathy: A clinical and epidemiological study. Alcohol Alcohol. 2001;36:393-400.
28. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: Preliminary findings. Alcohol ClinExp Res. 2001;25:112-6.
29. Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, Wszolek Z, Juleva S, Leone M. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: A review of CT/MRI confirmed cases. J NeurolNeurosurgPsychiatry. 2014;85:168-73.
30. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17:1408-18.
31. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. Alcohol. 2006;41:151.

8. TRASTORNOS DE INICIO EN LA INFANCIA, LA NIÑEZ O LA ADOLESCENCIA: TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Autores: Miguel Mallol Yañez, María Luque Jiménez, Bárbara Anguita Montenegro. .

Revisor: Pilar Vicente Sánchez. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno complejo, generalizado y multifactorial del desarrollo neurológico que da lugar a deficiencias en la comunicación e interacción social y a patrones de conducta, intereses o actividades restringidos y repetitivos¹.

La denominación y los criterios diagnósticos del TEA varían en función de la zona geográfica donde se diagnostique. El DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edición) usado en Estados Unidos recoge una única categoría denominada “Trastorno del Espectro del Autismo”², mientras que la CIE 10 (Clasificación Internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud 10ª edición) lo engloba dentro de “Trastornos generalizados del desarrollo” que abarca enfermedades como el autismo, síndrome de Reu y síndrome de Asperger entre otros³. No obstante, el borrador de la CIE 11 publicado en julio de 2018 incluye también estos trastornos como “Trastorno del Espectro del Autismo”⁴. Al igual que el DMS-5, la CIE-11 detalla pautas para diferenciar entre autismo con y sin discapacidad intelectual. A pesar de esto, términos como “Asperger” probablemente se sigan usando para mostrar pertenencia a un grupo particular dentro del espectro del autismo⁵.

1.1. Epidemiología

Una revisión de los estudios epidemiológicos publicados entre 1996 y 2001 indicó que la prevalencia estaría dentro del rango de 30 a 60 casos por cada 10.000⁶. En Estados Unidos la prevalencia de TEA ha aumentado sustancialmente en 20 casos por cada 10.000 en 1995, a 147 casos por cada 10.000 en 2010 en niños menores de 8 años⁷. Aunque este incremento puede ser debido a la modificación de los criterios diagnósticos. El TEA es más prevalente en hombres que en mujeres (proporción 4.2:1)⁸ y en personas que padecen síndromes monogénicos como el síndrome de Phelan-McDermid, el síndrome de X frágil y la esclerosis tuberosa⁹.

1.2. Etiología

El TEA se cree que es causado por factores genéticos que alteran el desarrollo cerebral, específicamente la conectividad neural. Estudios recientes han demostrado que hay

aproximadamente un 80% de heredabilidad en el TEA¹⁰. Asimismo, existe una serie de factores de riesgo que pueden favorecer su desarrollo¹¹:

- 1) Factores prenatales: la edad avanzada de los padres (tanto de la madre como del padre) y que la madre padezca infecciones, diabetes mellitus, obesidad o hipertensión. También la exposición uterina a agentes externos como ácido valproico, pesticidas y la contaminación del aire.
- 2) Perinatales: el bajo peso al nacer y el parto prematuro.

Se ha demostrado que no existe relación causal entre TEA y las vacunas que usaban el derivado mercurial (timerosal) como conservante¹².

1.3. Clínica

Aproximadamente la mitad de los niños con TEA tienen un desarrollo dentro de los límites normales hasta los dos años de edad aproximadamente. Pasado ese tiempo, se empiezan a detectar diferencias sutiles en el desarrollo típico, como la reducción de la comprensión del lenguaje y dificultad al comunicarse¹³.

En todos los casos se presentan manifestaciones clínicas centrales: alteraciones en la interacción social, en la comunicación verbal y no-verbal, restricción de intereses y comportamientos estereotipados y repetitivos, respuesta inusual a los estímulos, trastornos del comportamiento y habilidades especiales¹⁴. Las manifestaciones variarán en función del desarrollo y la edad cronológica de los niños. **Error! Marcador no definido..**

La irritabilidad, el comportamiento autoagresivo y las rabietas son algunos de los síntomas coexistentes más comunes en los niños con TEA, observados en alrededor del 85% de los niños tanto con o sin discapacidad intelectual¹⁵. La hiperactividad, el déficit de atención, las alteraciones del estado de ánimo y la ansiedad también son prevalentes en los niños con TEA¹⁶. El trastorno bipolar y los trastornos psicóticos son menos comunes en el TEA, pero ocurren en tasas superiores a las de los grupos de comparación¹⁷. En general, las personas con TEA padecen mayores tasas de afecciones tanto psiquiátricas como médicas en general. **Error! Marcador no definido..**

1.4. Diagnóstico

Un diagnóstico correcto es importante, ya que es probable que el diagnóstico temprano y un tratamiento apropiado mejoren el pronóstico a largo plazo¹⁸.

Los criterios diagnósticos según el DSM-5 son²:

A. Deficiencias persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos.

B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades que deben manifestarse en el periodo de desarrollo temprano.

C. Los síntomas deben presentarse desde periodo temprano del desarrollo.

D. La sintomatología causa deterioro clínico significativo en el área social, laboral o en otras áreas importantes para el funcionamiento habitual.

E. Las alteraciones no se explican mejor por una discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo.

2. TRATAMIENTO

Las personas con TEA tienen diversos grados de deterioro en la función social y conductual, por lo tanto su abordaje se debe de individualizar según el paciente¹⁹. Por este motivo, se requiere un enfoque multidisciplinar que consiga abordar las debilidades de cada individuo mediante las fortalezas del paciente.

No hay un tratamiento curativo de TEA²⁰. Sin embargo, existen intervenciones que pueden mejorar algunos de los síntomas, comportamientos y problemas comúnmente asociados con el TEA, y apoyar a las familias y cuidadores¹⁹.

2.1. Tratamiento no farmacológico

Dentro de las intervenciones no farmacológicas destaca el análisis aplicado de la conducta (ABA). El ABA es una intervención en la que se aplican los principios de la teoría del aprendizaje de una manera sistemática y medible para modificar determinadas conductas (lectura, habilidades académicas, habilidades sociales de comunicación y de la vida diaria)²¹.

El entrenamiento en ensayos separados (Discrete Trial Training) es uno de los métodos basado en el ABA y consiste en descomponer habilidades específicas en pequeños pasos, que se aprenden de una manera gradual.

Otro tipo de intervenciones basadas en el ABA son las EIBI (EarlyIntensiveBehaviouralInterventions). Estas intervenciones parecen proporcionar mejoría en las áreas de comportamiento adaptativo, coeficiente intelectual, comunicación, socialización y habilidades de la vida diaria, con mayores ganancias en el coeficiente intelectual y más pequeñas en socialización²².

El Consejo Nacional de Investigación sobre el Autismo (2001) recomienda que los padres participen activamente en el proceso educativo.²³

2.2. Tratamiento farmacológico

Los medicamentos se utilizan principalmente para tratar los síntomas asociados del TEA²⁴. La evidencia actual no respalda el uso rutinario de ningún tratamiento farmacológico para los síntomas centrales del TEA²⁵.

Entre los fármacos que se han postulado para tratar síntomas centrales destacan:

2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): no hay pruebas que respalden su uso en niños con TEA, pero si en las conductas repetitivas en los adultos²⁶. Fluoxetina parece ser el mejor tolerado, pero no se han realizado comparaciones directas con otros fármacos^{24,25}.

3. Antipsicóticos: los más usados son:

- 2.1 Risperidona: está aprobada por la EMA y FDA para el tratamiento de la irritabilidad en el TEA²⁵ y parece ser eficaz en el tratamiento de síntomas centrales como los patrones repetitivos y restringidos²⁴.

- 2.2 Aripiprazol: está aprobado por la FDA para la irritabilidad en el TEA, pero una reciente revisión sugiere que puede ser eficaz a corto plazo para algunos aspectos conductuales²⁶.

No obstante, los ensayos clínicos (EC) tanto de risperidona como aripiprazol que evaluaron la efectividad en el TEA fueron cortos y las diferencias observadas en comparación con el placebo fueron modestas. Así mismo, el nivel de beneficio clínico debido a la reducción de la irritabilidad no se determinó y todas las poblaciones de pacientes se seleccionaron debido a los altos niveles de irritabilidad, en lugar de los altos niveles de comportamientos repetitivos. Por tanto, teniendo en cuenta esto y el riesgo potencial de efectos adversos, no se recomienda que se utilicen de forma rutinaria para tratar comportamientos repetitivos.

4. Agentes glutaminérgicos: el tratamiento con esta clase de fármacos se fundamenta en la teoría del desequilibrio de neurotransmisores excitadores / inhibidores²⁷. Esta teoría propone que una pérdida de control inhibitorio altera las redes del cerebro y el procesamiento de la información sensorial, emocional y social, lo que a su vez reduce la capacidad de adaptación de los pacientes con TEA para procesar y responder a la estimulación ambiental²⁸.

3.1 Memantina: un pequeño estudio sugirió efectos prometedores, pero otro posterior realizado en niños con TEA no demostró eficacia²⁵. En general, la evidencia no apoya su uso rutinario.

3.2 D-cicloserina: fue superior al placebo para reducir las puntuaciones de la Escala de respuesta social en 22 semanas²⁹, pero no en 11 semanas³⁰. La evidencia actual no apoya su uso rutinario²⁵.

4. Agentes gabaérgicos: Los agonistas del receptor GABA_b como el arbaclofeno, activan el receptor e inhiben preclínicamente la liberación de glutamato. En teoría, esto debería restablecer el equilibrio de la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria en el TEA. En un estudio en niños y jóvenes con TEA, no hubo cambios significativos en cuanto al aislamiento social (variable de eficacia principal), pero hubo una mejoría estadísticamente significativa en la gravedad de la enfermedad (variable secundaria).³¹ En general, hay una falta de evidencia para recomendar el uso rutinario de arbaclofeno.²⁵

5. Metilfenidato: los síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se observan frecuentemente en el TEA. Esto ha llevado a grupos de investigadores a estudiar la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos para el TDAH en pacientes con TEA²⁴. En el EC más grande con metilfenidato en pacientes con TEA³², este fármaco mostró una mejoría en varias medidas de comunicación social y comportamiento afectivo. Por otro lado, la duración del EC fue corta, la muestra fue pequeña y se desconoce el mantenimiento en el tiempo de los beneficios aparentes.³² Asimismo, existe una falta de claridad sobre si estos resultados están mediados por una mejoría en los síntomas del TDAH. Además, actualmente no hay ninguna razón teórica para esperar que estos hallazgos se generalicen a las personas con TEA que no tienen altos niveles de síntomas de TDAH.²⁵

6. Oxitocina: estudios genéticos y preclínicos sugieren que desempeña un papel en el reconocimiento social, el apego y las conductas estereotipadas²⁵, pero el estudio más grande publicado hasta la fecha no encuentra beneficios claros. Además, se sabe poco acerca de los efectos secundarios de la exposición a largo plazo a la oxitocina.

Tratamiento farmacológico de afecciones y síntomas concomitantes en niños con TEA:

- Depresión: generalmente se emplean ISRS. Sin embargo, no se han realizado estudios rigurosos sobre el empleo de ISRS en el tratamiento de la depresión en niños con TEA y su uso se fundamenta en la extrapolación de los ensayos en pacientes sin TEA²⁵. Además, existe una mayor sensibilidad a los efectos secundarios de los ISRS en niños con TEA³³. Debido a esto, se recomienda que los

ISRS se usen en dosis bajas y se ajusten gradualmente controlando cuidadosamente los efectos secundarios.²⁵

- Ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo: el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad no se ha estudiado específicamente en el TEA, pero los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y la ansiedad si se han investigado en varios ensayos de evidencia limitada. Se suele emplear risperidona, citalopram, fluoxetina y clomipramina.^{24,25}
- Trastornos del sueño: un metaanálisis³⁴ apoya el uso de melatonina para el trastorno del sueño en el TEA, ya que la duración del sueño aumentó y la latencia del inicio del sueño disminuyó con el empleo de este fármaco.
- Irritabilidad: risperidona fue aprobada por la FDA y la EMA y aripiprazol por la FDA para el tratamiento de la irritabilidad en pacientes con TEA.
- TDAH: metilfenidato es el tratamiento más eficaz para el TDAH coexistente con TEA²⁵. Atomoxetina debe considerarse como una buena alternativa al metilfenidato. También hay evidencia prometedora de los agonistas del receptor $\alpha 2A$ (clonidina y guanfacina) y deben considerarse como alternativas.^{24,25}

Muchas veces el tratamiento de las enfermedades y síntomas asociados al TEA se guía por la extrapolación de los estudios existentes en personas sin esta enfermedad, debido a la escasa bibliografía científica existente. Como la respuesta al tratamiento y los perfiles de efectos secundarios en el TEA pueden diferir de la población general, el tratamiento guiado por extrapolación debe de hacerse con cautela.²⁵

Asimismo, los EC excluyen a las personas con TEA que tienen discapacidad intelectual.³⁵ Por lo que para ser representativos, los futuros estudios deben adoptar diseños que faciliten esta inclusión.²⁵

3. CASO CLÍNICO

3.1. Motivo de ingreso

Mujer de 17 años que acude al servicio de urgencias acompañada de sus padres derivada de otro hospital por descompensación de cuadro psicótico.

3.2. Antecedentes personales

Diagnosticada desde los dos años de trastornos del desarrollo, siendo diagnosticada años más tarde de trastornos del lenguaje, trastornos de déficit de atención sin hiperactividad (TDA), retraso mental ligero y trastorno de espectro autista (síndrome de Asperger). Hace un

año, la paciente comenzó a presentar sintomatología psicótica (desorganización conductual, alucinaciones auditivas inestabilidad de ánimo, delirios paranoides, bloqueos y difusión del pensamiento) debido a síntomas afectivos de tipo depresivo (anhedonia, abulia, labilidad emocional, irritabilidad, alteración del sueño), secundarios a problemas en la interacción social, especialmente con iguales y dificultad para conseguir un rendimiento escolar óptimo.

3.3. Evolución clínica y tratamiento

Tras los diagnósticos iniciales, la paciente fue tratada del síndrome de déficit de atención con metilfenidato y atomoxetina sin buenos resultados por los efectos adversos.

Con la aparición de los síntomas psicóticos fue tratada con risperidona haciéndose reajuste de dosis sucesivas debido a acatisia y suspendiendo finalmente por hiperprolactinemia. Inició con aripiprazol pero por efectos extrapiramidales (temblor, rigidez, movimiento en rueda dentada e inquietud) se disminuyó la dosis y se pautaron biperideno (para el tratamiento de estos efectos adversos) y lorazepam (en caso de ansiedad, insomnio o inquietud). Para la estabilización del ánimo se le prescribió sertralina con regular tolerancia y posterior suspensión por remisión de síntomas afectivos. Tras la persistencia de acatisia y fenómenos alucinatorios con los tratamientos descritos, se comenzó con quetiapina mejorando la organización conductual y del pensamiento pero continuando los fenómenos alucinatorios y delirantes. Se suspendió la quetiapina por mal control de los efectos adversos y se introdujo amisulpiride. Tras la consolidación del tratamiento, la paciente mostró mejoría pero manteniendo alucinaciones auditivas. Finalmente, tras varias recaídas, reajustes de dosis y falta de control de los síntomas, se valoraron otras opciones como terapia electroconvulsiva y asociación de otros antipsicóticos. Se decidió iniciar tratamiento con clozapina, pese a la reticencia de los padres debido a sus efectos adversos hematológicos. Actualmente continúa con este fármaco desde hace dos meses con aparente éxito, en eficacia y toxicidad.

FÁRMACO	DOSIS INICIALES (mg/día)	DOSIS MANTENIMIENTO (mg/día)	MOTIVO DE CAMBIO
Metilfenidato	40	36	Decaída de ánimo.
Atomoxetina	25	40	Cambio de tratamiento
Risperidona	1	2,5	Acatisia, hiperprolactinemia.
Aripiprazol	5	25	Efectos extrapiramidales
Quetiapina	100	300-350 (alcanzando hasta 500 mg/día)	Miedo a efectos adversos
Amisulpiride	50	200	Existencia de voces, sialorrea, hiperprolactinemia
Clozapina	25	200	Tratamiento actual

3.4 Discusión

No existe un tratamiento específico para el TEA, los pacientes son tratados en función de sus síntomas.

Fueron prescritos metilfenidato y atomoxetina para controlar los síntomas asociados al TDA, indicados para este tipo de trastornos según diferentes guías clínicas.³⁶ Pueden aparecer efectos adversos como disminución del apetito, vértigos o cefaleas y efectos sobre el crecimiento, por lo que se recomienda hacer un seguimiento de la talla y el peso, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.³⁶

Posteriormente, tras presentar síntomas psicóticos e incluso ser diagnosticada de esquizofrenia, empezó a ser tratada con risperidona y aripiprazol, los antipsicóticos más utilizados en TEA.^{36,37}

Durante el tratamiento con risperidona, la paciente presentó hiperprolactinemia y acatisia.

El control de los niveles de prolactina es importante en el seguimiento de estos pacientes ya que valores altos pueden estar relacionados con ginecomastia, galactorrea, alteraciones

menstruales, reducción de la libido y problemas sexuales. En este caso clínico, tras presentar niveles altos de prolactina (136 ng/ml) se decidió el cambio a aripiprazol, siendo uno de los antipsicóticos con menor probabilidad de producirla (incluso de disminuirla).³⁷ Con ello, la paciente consiguió disminuir los niveles de prolactina.

La acatisia, que se define como “incapacidad de mantenerse quieto” es uno de los efectos adversos de tipo extrapiramidal más común de los antipsicóticos.³⁷ En este caso clínico se pautó biperideno para paliarlo con dudable eficacia.

Tras reevaluar aripiprazol y retirarse del tratamiento, los antipsicóticos utilizados en las siguientes líneas fueron quetiapina y amisulpiride, volviendo a presentar valores altos de prolactina (171 ng/ml), con este último. Se decidió de nuevo prescribir aripiprazol, esta vez a dosis bajas (5 mg) y de forma simultánea con amisulpiride, como estrategia para la disminución de la prolactina.³⁷

La paciente también manifestó sialorrea o aumento de la secreción salivar que es otro de los efectos adversos comunes de este grupo de fármacos.

Por último, inició tratamiento con clozapina, fármaco utilizado en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Debido al riesgo de presentar agranulocitosis y neutropenia es característico del tratamiento con clozapina es importante monitorizar el recuento leucocitario, tanto antes de iniciar el tratamiento como una vez administrado. En las dieciocho primeras semanas deben hacerse controles semanalmente y posteriormente cada cuatro semanas. Incluso una vez finalizado el tratamiento deben hacerse controles, al menos durante cuatro semanas después.

La paciente ha presentado valores normales en todos los controles analíticos realizados hasta el momento. Actualmente está siendo controlada por su médico de atención primaria y su hospital de referencia.

Otros aspectos a monitorizar en pacientes en tratamiento con antipsicóticos son valores analíticos como la glucemia, hemoglobina A1C y perfil lipídico al inicio del tratamiento, a los tres meses y de forma anual.³⁷ Esta paciente presentó valores normales durante su ingreso.

Se recomienda iniciar con dosis bajas de antipsicóticos y realizar cambio gradual de dosis debido a la mayor probabilidad de aparición de reacciones adversas en pacientes que inician con el primer fármaco antipsicótico. La respuesta de la mayoría de los antipsicóticos es lenta por lo que se recomienda valorar la eficacia tras su uso varias semanas.³⁷

Sin embargo, nuestra paciente ya ha mostrado mejoría tras el cambio de tratamiento.

Como conclusión, destacar la importancia del farmacéutico de hospital en la monitorización de los efectos adversos comentados y adecuación de la posología. Además el tratamiento no farmacológico debe ser simultáneo para obtener resultados clínicos favorables.

5. BIBLIOGRAFÍA:

1. Ousley, O., &Cermak, T. (2014). Autismspectrumdisorder: definingdimensions and subgroups. *Currentdevelopmentaldisordersreports*, 1(1), 20-28.
2. American PsychiatricAssociation. Autismspectrumdisorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, FifthEdition, American PsychiatricAssociation, Arlington, VA 2013.
3. The ICD-10 Classification of Mental and BehaviouralDisordersDiagnosticcriteriaforresearchdisponibleen<https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf> (consultada el 7 de diciembre de 2017)
4. The ICD-11 Classification of Mental and BehaviouralDisordersDiagnosticcriteriaforresearchdisponibleen<https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (consultada el 7 de diciembre de 2017)
5. Bejerot, S.,Nordin, V. (2014). AutismspektrumsyndromersätterAspergerssyndromochautism. *Lakartidningen*, 111.
6. Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., &Guastella, A. J. (2017). Anoverview of autismspectrumdisorder, heterogeneity and treatmentoptions. *Neurosciencebulletin*, 33(2), 183-193.
7. Syed, S., Moore, K. A., &March, E. (2017). A review of prevalencestudies of AutismSpectrumDisorderbylatitude and solar irradianceimpact. *Medical hypotheses*, 109, 19-24.
8. Fombonne, E. (2002). Epidemiologicaltrends in rates of autism. *Molecular psychiatry*, 7(S2), S4.
9. Ghosh, A., Michalon, A., Lindemann, L., Fontoura, P., &Santarelli, L. (2013). Drugdiscoveryforautismspectrumdisorder: challenges and opportunities. *NaturereviewsDrugdiscovery*, 12(10), 777.
10. Ronald, A., &Hoekstra, R. A. (2011). Autismspectrumdisorders and autistictraits: a decade of new twinstudies. *American Journal of Medical GeneticsPart B: NeuropsychiatricGenetics*, 156(3), 255-274.
11. Sanchack, K. E., & Thomas, C. A. (2016). AutismSpectrumDisorder: PrimaryCarePrinciples. *American familyphysician*, 94(12).
12. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vacunas para sarampión, parotiditis y rubéola en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4.

- Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley& Sons, Ltd.).
13. Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Faherty, A. (2013). Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Childdevelopment*, 84(2), 429-442.
14. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos del Espectro Autista en Atención Primaria. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL. 2009. Disponible en http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_462_Autismo_Lain_Entr_compl.pdf
15. Mayes, S. D., Calhoun, S. L., Murray, M. J., Ahuja, M., & Smith, L. A. (2011). Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 474-485.
16. Bruin, E. I., Ferdinand, R. F., Meester, S., de Nijs, P. F., & Verheij, F. (2007). High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *Journal of autism and developmental disorders*, 37(5), 877-886.
17. Croen, L. A., Zerbo, O., Qian, Y., Massolo, M. L., Rich, S., Sidney, S., & Kripke, C. (2015). The health status of adults on the autism spectrum. *Autism*, 19(7), 814-823.
18. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vacunas para sarampión, parotiditis y rubéola en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley& Sons, Ltd.).
19. Maglione, M. A., Gans, D., Das, L., Timbie, J., & Kasari, C. (2012). Nonmedical interventions for children with ASD: Recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*, 130(Supplement 2), S169-S178.
20. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum: NICE guideline. NICE. Clinical guideline 170. August 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/chapter/Introduction>
21. Mulas, F., Ros-Cervera, G., Millá, M. G., Etchepareborda, M. C., Abad, L., & Téllez de Meneses, M. (2010). Modelos de intervención en niños con autismo. *Rev Neurol*, 50(3), 77-84.
22. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009260. DOI: 10.1002/14651858.CD009260.pub3

23. Matos-Freden, R., Lang, R., & Koegel, R. (2012). Interventions for children with autism spectrum disorders in inclusive school settings. *Cognitive and Behavioral practice*, 19(3), 401-412.
24. DeFilippis, M., & Wagner, K. D. (2016). Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology bulletin*, 46(2), 18.
25. Howes, O. D., Rogdaki, M., Findon, J. L., Wichers, R. H., Charman, T., King, B. H., ...& Povey, C. (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 32(1), 3-29.
26. Williams, K., Wheeler, D. M., Silove, N., & Hazell, P. (2011). Cochrane review: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 6(4), 1044-1078.
27. Ching, H., & Pringsheim, T. (2012). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews*, (5).
28. Kuo, H. Y., & Liu, F. C. (2018). Molecular Pathology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder-Like Phenotypes using Rodent Models. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 422.
29. Wink, L. K., Minshawi, N. F., Shaffer, R. C., Plawecki, M. H., Posey, D. J., Horn, P. S., ...& Swiezy, N. B. (2017). D-Cycloserine enhances durability of social skills training in autism spectrum disorder. *Molecular autism*, 8(1), 2.
30. Minshawi, N. F., Wink, L. K., Shaffer, R., Plawecki, M. H., Posey, D. J., Liu, H., ...& Erickson, C. A. (2016). A randomized, placebo-controlled trial of D-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Molecular autism*, 7(1), 2.
31. Veenstra-VanderWeele, J., Cook, E. H., King, B. H., Zarevics, P., Cherubini, M., Walton-Bowen, K., ...& Carpenter, R. L. (2017). Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology*, 42(7), 1390.
32. Jahromi, L. B., Kasari, C. L., McCracken, J. T., Lee, L. S., Aman, M. G., McDougle, C. J., ...& Ritz, L. (2009). Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(3), 395-404.
33. King, B. H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Bregman, J. D., ...& Hirtz, D. (2009). Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of general psychiatry*, 66(6), 583-590.

34. Rossignol, D. A., &Frye, R. E. (2011). Melatonin in autismspectrumdisorders: a systematicreview and meta-analysis. *Developmental Medicine &ChildNeurology*, 53(9), 783-792
35. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. (2012). Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. *Morbidity and MortalityWeeklyReport: SurveillanceSummaries*, 61(3), 1-19.
36. Echarri E., Fraguas D. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editor. Curso de Salud Mental. 2018
37. Cirujeda Ranzemberger, C. Esquizofrenia. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editor. Curso de Salud Mental. 2018.

9. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Autores: Ana Domínguez Barahona, Raúl López Álvarez.

Revisor: Elena Navas Armero. Hospital Virgen de la Salud (Toledo).

1. INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una señal de alerta que advierte sobre un peligro y permite adoptar las medidas necesarias para enfrentarse a él sin considerarse patológica. Cuando esta ansiedad supera la capacidad adaptativa de la persona, pasa a ser patológica, provocando síntomas que afectan tanto física, como psicológica y conductualmente.

Según la clasificación de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría de los Trastornos Mentales (DSM-V), el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) se engloba dentro de los trastornos de ansiedad¹.

El TAG es un trastorno crónico y para su diagnóstico el paciente debe presentar una duración mínima de la preocupación y ansiedad de 6 meses¹. Su curso tiende a ser fluctuante y crónico con fases de mejoría/empeoramiento que generalmente se relacionan con situaciones de estrés.

1.1 Epidemiología

Los trastornos de ansiedad, entre los trastornos psiquiátricos, son los más frecuentes. Son infradiagnosticados y poco tratados. Se estima que alrededor del 33,7% de los adultos a nivel mundial sufren un trastorno de ansiedad en algún momento de su vida².

En el TAG la prevalencia-año es de un 2,9% y la prevalencia a lo largo de la vida es de un 6% según un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos. Suele aparecer en la edad adulta temprana (edad media 21 años).

1.2 Etiología

La etiología del TAG es multifactorial y engloba factores biológicos, psicológicos y sociales. Existe evidencia de que los factores genéticos, adversidades en la niñez y situaciones de estrés pueden predisponer a las personas a los trastornos de ansiedad³.

Otros factores de riesgo son:

- Sexo: mayor prevalencia en mujeres
- Factores socioeconómicos:
 - nivel de estudios bajo

- bajos ingresos económicos
- situación de viudedad, separación
- Factores médicos:
 - padecer una enfermedad crónica
 - factores genéticos
 - padecer otros trastornos psiquiátricos

1.3 Fisiopatología

Estudios bioquímicos y de neuroimagen indican que la fisiopatología de los trastornos de ansiedad está asociada a diferentes áreas del cerebro (amígdala, locus coeruleus e hipotálamo) y al funcionamiento anormal de varios sistemas de neurotransmisión (norepinefrina, GABA, serotonina, factor liberador de corticotropina y colicistoquinina)⁴.

1.4 Comorbilidad y riesgo de suicidio

En un alto porcentaje los pacientes con TAG presentan asociados otros trastornos psiquiátricos, siendo los más frecuentes la depresión y el abuso del alcohol y de otras sustancias^{1,5,6}. Esto se asocia con una peor respuesta al tratamiento, peor pronóstico, mayor discapacidad asociada y síntomas más persistentes⁷, así como una peor calidad en enfermos con patologías cardiovasculares y coronarias, entre otras.

Los pacientes con TAG tienen mayor riesgo de suicidio en comparación con la población general, siendo aún mayor si coexisten trastornos del estado de ánimo (depresión, trastorno bipolar)⁷.

1.5 Criterios diagnósticos

Utilizando el DSM-V los criterios para el diagnóstico del TAG son¹:

A. Excesiva ansiedad y preocupación durante al menos 6 meses y dificultad para controlar la preocupación.

B. Presentar al menos 3 de los siguientes síntomas:

1. Inquietud o sensación de estar nervioso.
2. Fácilmente fatigado.
3. Dificultad para concentrarse.
4. Irritabilidad.
5. Tensión muscular.

6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, sueño inquieto e insatisfactorio).

C. La ansiedad, preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o dificultades en el ámbito social, laboral.

D. La causa de la ansiedad y preocupación no es debido a sustancias (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afectación médica (p. ej., hipertiroidismo, feocromocitoma).

E. El foco de ansiedad y preocupación no está causado por otro trastorno psiquiátrico.

Existe un gran número de escalas muy útiles para identificar los diferentes trastornos de ansiedad, medir la severidad de los síntomas y evaluar la respuesta a distintos tratamientos. Para el TAG las más utilizadas son el Cuestionario de Ansiedad Generalizada de 7 ítems (GAD-7 GeneralizedAnxietyScale) y la Escala Hamilton de Ansiedad (HAM-A).

2 TRATAMIENTO

Las principales guías de práctica clínica para el tratamiento del TAG son las Guías de la American Psychiatric Association¹, British Association for Psychopharmacology⁸ y Canadian Psychiatric Association and National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁹.

El objetivo a corto plazo del tratamiento es disminuir la severidad y duración de los síntomas y mejorar la discapacidad global consiguiendo a largo plazo la remisión de estos síntomas y evitar recaídas.

El tratamiento inicial incluye la terapia farmacológica, la psicológica o la combinación de ambas. Los dos tipos de terapia han demostrado ser efectivos, aunque no hay evidencia científica para recomendar la combinación de ambas con mayor eficacia que la monoterapia^{7, 10, 11}.

Cuando hay poca respuesta al tratamiento psicológico se puede intentar el tratamiento farmacológico y viceversa, o bien la combinación de ambas cuando no se consigue una respuesta total con la monoterapia^{6, 7, 9}.

2.1 Tratamiento no farmacológico

- Psicoeducación: informar al paciente sobre su patología (etiología, síntomas, opciones de tratamiento).
- Promover hábitos saludables: evitar o disminuir el consumo de cafeína, nicotina y alcohol; hacer ejercicio, higiene del sueño.
- Programas de autoayuda: biblioterapia y programas on line.

Entre las terapias psicológicas, la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) es la más eficaz y la recomendada como primera opción. Se ha demostrado que a largo plazo los beneficios de la TCC son más duraderos que con la farmacoterapia cuando se suspende el tratamiento.

2.2 Tratamiento farmacológico

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) son los tratamientos considerados de primera elección.

La mayoría de las guías coinciden en considerar el uso de benzodiazepinas a corto plazo (2-4 semanas) en combinación con un antidepresivo cuando se necesita un control rápido de los síntomas mientras se espera la respuesta del antidepresivo^{6,7,9,10}.

Si los síntomas persisten tras 8-12 semanas en tratamiento a dosis máximas toleradas, las guías clínicas recomiendan cambiar a otro ISRS o IRSN.

Se considera que los antidepresivos tricíclicos tienen la misma eficacia que los ISRS y los IRSN, pero al ser peor tolerados por producir más efectos adversos, serían una alternativa tras el fracaso o intolerancia a los anteriores.

Si los síntomas persisten, también se puede considerar la combinación con antipsicóticos de segunda generación o atípicos, hidroxicina o anticonvulsivantes, dependiendo de las comorbilidades que presente el paciente.

•Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Tienen un periodo de latencia de 2-4 semanas hasta el comienzo del efecto ansiolítico, con respuesta completa a partir de las 12 semanas. Escitalopram, paroxetina (ISRS), venlafaxina y duloxetina (IRSN) son los que tienen la indicación aprobada para el tratamiento de TAG en España. La elección de uno u otro dependerá de la **tolerancia y/ o efectos adversos del paciente, así como de sus preferencias y la existencia de otras comorbilidades**

ISRS	Dosis inicial (mg/día)	Aumento dosis (mg/día)	Dosis rango (mg/día)
Escitalopram	10	5-10 cada 1-2 semanas	10-20
Paroxetina	10-20	10 cada semana	20-50
IRSN			
Venlafaxina	37,5	37,5-75 cada 1-2 semanas	75-225
Duloxetina	30	30 cada 1-2 semanas	60-120

No presentan tolerancia ni dependencia y tienen menos efectos secundarios que los antidepresivos tricíclicos (ADT). Son seguros en caso de sobredosificación y son de elección en pacientes con conductas suicidas.

Se debe empezar con dosis bajas y se debe aumentar gradualmente para evitar o reducir los efectos secundarios.

Efectos adversos más frecuentes^{12,13}:

- (ISRS/IRSN): Náuseas, diarrea, somnolencia, ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, cambios de peso y disfunción sexual. La mayoría son transitorios (2 semanas), sin embargo, el aumento de peso y la disfunción sexual pueden permanecer durante el tratamiento y son los más limitantes.
- Los ISRS en la primera semana de tratamiento pueden generar ansiedad paradójica, (aumento de la ansiedad, agitación, inquietud e insomnio). Para evitar o disminuir este efecto, se puede disminuir la dosis o administrar una benzodiazepina durante 2-4 semanas y en caso de contraindicación, la hidroxicina puede ser una opción.
- Los ISRS pueden producir hiponatremia y aumentar el riesgo de hemorragia sobre todo en personas de edad avanzada y con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina y Warfarina.

Interrupción del tratamiento:

Están asociados con síntomas de retirada si se suspenden bruscamente, por lo que se debe realizar gradualmente durante 4 semanas.

Debe monitorizarse el riesgo de suicidio al inicio del tratamiento y cuando se cambia la dosis en los menores de 30 años y los que presentan síntomas depresivos.

•Antidepresivos tricíclicos

El fármaco más estudiado de este grupo es la imipramina. La aparición de efectos adversos es más frecuente que con los ISRS y los IRSN, por lo tanto, se recomienda el uso de estos últimos, salvo que no sean tolerados o no se haya conseguido respuesta. La latencia hasta el comienzo de la acción es de entre 2 y 6 semanas.

Efectos adversos:

- Especialmente al inicio del tratamiento se pueden presentar aumento de peso, disfunción sexual, ansiedad, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos (precaución en glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática y retención urinaria), arritmias y sedación.
- Riesgo de suicidio: deben monitorizarse semanalmente las primeras semanas en paciente con depresión comórbida y menores de 25 años.

Interrupción del tratamiento:

No debe hacerse de forma brusca para evitar el síndrome de retirada. Se hará una retirada gradual durante 2-4 semanas.

•Benzodiazepinas (BZD)

Producen un alivio rápido inicial de los síntomas de ansiedad (30-60 min) pero su uso crónico puede causar depresión o agravar una ya existente.

Deben empezarse a administrar con una dosis inicial baja e ir aumentándola gradualmente cada 3-4 días o cada semana dependiendo de la benzodiazepina.

Efectos secundarios:

- Tolerancia, Dependencia, Abuso: No se deben administrar en pacientes con antecedentes de abuso del alcohol y de otras sustancias. Diazepam y alprazolam son las BZD que más causan abuso por su inicio de acción más rápido.
- Amnesia anterógrada, Sedación y alteraciones psicomotoras.
- Riesgo de deterioro cognitivo, del aprendizaje y de la atención.
- Reacciones paradójicas (reacciones de desinhibición): excitación aguda y alteración del estado mental con agravamiento de los estados de ansiedad, hiperactividad, desinhibición sexual, hostilidad e ira.

Retirada de las benzodiazepinas:

La suspensión brusca puede dar lugar a un efecto rebote, recaídas y síndrome de abstinencia. Se recomienda realizar la retirada muy lentamente, aproximadamente una reducción de un 10% de la dosis cada una o dos semanas.

•Hidroxicina

Antagonista competitivo de la histamina a nivel de los receptores H₁. Por su efecto sedante y tener un inicio de acción rápido (30 min) es utilizado para tratar el insomnio asociado al TAG, y cuando las BZD están contraindicadas. No se considera de primera elección por sus posibles efectos anticolinérgicos y por no ser eficaz en tratar los síntomas depresivos.

•Antipsicóticos de segunda generación o atípicos(SGA)

La quetiapina es el SGA con más evidencia en el TAG, aunque no tiene la indicación aprobada. Sus efectos secundarios (aumento de peso, diabetes, dislipemias y efectos extrapiramidales) limitan su utilización.

•Anticonvulsivantes

La pregabalina es el que ha demostrado ser eficaz en el TAG y es el que tiene la indicación en España. Algunas guías lo consideran como medicamento de primera elección^{6,11}. Su efecto ansiolítico aparece en la primera semana. Ha demostrado eficacia en el tratamiento del insomnio y en la disminución de síntomas depresivos presentes frecuentemente en los pacientes con TAG.

Dosificación: Empezar con una dosis de 150 mg repartido en 3 tomas y aumentar gradualmente (150 mg cada semana) hasta alcanzar la respuesta adecuada (300-600 mg). En insuficiencia renal se debe ajustar dosis.

Efectos adversos:

- Mareos, náuseas, somnolencia, sequedad de boca. Aunque es poco frecuente, se han notificado casos de abuso, dependencia, tolerancia y síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento.

2.3 Evaluación de la respuesta

Se considera respuesta al tratamiento la remisión, mejoría o la respuesta parcial de los síntomas a las 4-6 semana⁷.

Durante estas semanas los pacientes deben ser evaluados cada 1-2 semanas y después cada mes para monitorizar los efectos secundarios y la frecuencia y severidad de los síntomas⁷.

Si tras este periodo a dosis máximas tolerada no ha habido al menos una respuesta parcial, se debe considerar el cambio de tratamiento^{8, 14}.

2.4 Duración del tratamiento

Si la respuesta al tratamiento es adecuada, se recomienda continuar al menos durante 12-24 meses para evitar recaídas y porque se observa una mejoría en la remisión de los síntomas. Dependiendo de la severidad de los síntomas, comorbilidades y recaídas previas se puede recomendar el tratamiento crónico^{5, 7, 14}.

2.5 Información al paciente

Antes de prescribir cualquier medicación se deben presentar las diferentes opciones terapéuticas al paciente, explicando los potenciales beneficios de la medicación, cuál es el objetivo que se quiere alcanzar con el tratamiento y posibles efectos secundarios.

Se deben revisar los fármacos/plantas medicinales que el paciente tome para evitar interacciones y explicarle cómo tomarlo (horario, con/sin comida), además de la importancia de la adherencia, el periodo de latencia del tratamiento y que no debe interrumpir el tratamiento a pesar de la remisión de los síntomas como prevención de recaídas.

3 CASO CLÍNICO

3.1 Motivo del ingreso

Mujer de 61 años que acude en repetidas ocasiones a Urgencias de Psiquiatría por síntomas de ansiedad y bajo ánimo. La paciente está consciente y orientada en las tres esferas, abordable y colaboradora. Inquietud psicomotriz con temblor generalizado, angustia neurótica, tendencia al llanto. Discurso espontáneo aunque poco fluido, coherente, centrado en los cambios de medicación. Impresiona de fuerte dependencia a la medicación como única búsqueda de seguridad, sin actitud de movilización al cambio. Sin trastornos en la esfera psicótica ni alteraciones sensorio-perceptivas. Conductualmente adecuada, con ideas de muerte pasivas pero sin intención de hacerse daño por sus creencias religiosas. Ritmos biológicos conservados. En todos los casos se decide ingreso voluntario.

3.2 Antecedentes personales

Paciente sin alergias medicamentosas conocidas, con nódulo tiroideo sin tratamiento e hipercolesterolemia en tratamiento con simvastatina. Se encuentra en tratamiento psiquiátrico desde hace más de 25 años, inicialmente por cuadros depresivos de predominio estacional. Paciente con buena tolerancia y adherencia al tratamiento. La paciente tiene antecedentes familiares de depresión mayor.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

En el primer ingreso se analiza el tratamiento de la paciente. La paciente procede de otra comunidad autónoma y lleva en tratamiento desde hace más de 25 años. Actualmente toma vortioxetina a dosis máxima (20mg), un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina, agomelatina a dosis máxima (50mg), antidepresivo agonista melatoninérgico, ácido valproico de liberación retardada como estabilizador del humor, propranolol para el tratamiento de la sintomatología periférica de la ansiedad, un antipsicótico atípico como olanzapina y dos benzodiacepinas (clonazepam y lormetazepam).

Durante el ingreso, y ante una nueva recaída de su cuadro de ansiedad que demuestra falta de respuesta al tratamiento que venía tomando, se decide un cambio de grupo de antidepresivos, se interrumpe el tratamiento con vortioxetina y agomelatina y se incluye en el tratamiento un antidepresivo tricíclico como la clomipramina. Además, se añade otro antipsicótico atípico, aripiprazol, manteniendo olanzapina y clonazepam y se disminuye la dosis de propranolol y lormetazepam.

A los nueve meses se produce el segundo ingreso y se modifica el tratamiento intercambiando clonazepam por lorazepam y aumentando progresivamente las dosis de clomipramina (225mg/día) y ácido valproico de liberación retardada (1300mg/día).

Tras cinco meses tiene lugar el tercer ingreso. La paciente refiere una respuesta parcial con lo que se decide un nuevo ajuste de tratamiento. Se añade el antiepiléptico pregabalina que tiene la indicación aprobada para el trastorno de ansiedad generalizada y se disminuye progresivamente la dosis de ácido valproico y propranolol. Se mantiene el tratamiento con clomipramina.

Tras seis meses asintomática, se decide ajustar la medicación para simplificar el régimen farmacoterapéutico. Se comienza con una pauta descendente de olanzapina y pregabalina hasta su total retirada y disminución de la dosis de ácido valproico, quedando el tratamiento con clomipramina, aripiprazol, ácido valproico a dosis bajas, propranolol y lormetazepam. Tras este último ajuste, la paciente experimenta un empeoramiento progresivo que

desemboca en un nuevo ingreso. Se considera que la paciente no responde a este último tratamiento con lo que se debe volver a ajustar la medicación. Durante este último ingreso se añade de nuevo olanzapina, se retira aripiprazol y se aumenta la dosis de ácido valproico. Tratamiento al alta: clomipramina, olanzapina, ácido valproico a dosis altas, propranolol y lormetazepam.

Finalmente, en los últimos ingresos se intercambia olanzapina por quetiapina (antipsicótico atípico con mayor evidencia en trastornos de ansiedad generalizada) con progresivo aumento de su dosis, se añade al tratamiento el antiepiléptico carbamazepina a dosis de 600mg y se reintroduce pregabalina a dosis baja.

El diagnóstico clínico de nuestra paciente es trastorno de ansiedad generalizada junto con trastorno depresivo persistente (distimia).

3.4 Discusión

Los episodios depresivos están ligados en el 90% de los casos a trastornos de ansiedad generalizada (TAG). Inicialmente la paciente fue diagnosticada de trastorno depresivo recurrente y comenzó con tratamiento antidepresivo. Tanto en el caso de los trastornos depresivos como en el caso de trastorno de ansiedad generalizada, las guías clínicas¹ recomiendan como primera elección los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

En nuestro caso nos encontramos frente a una paciente claramente resistente al tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Ha sido tratada con varias líneas de tratamiento sin respuesta tras alcanzar dosis máximas y durante el tiempo adecuado. La paciente tolera bien la medicación en todo momento, sin experimentar efectos secundarios que hayan podido limitar la dosis. De hecho, todos los cambios de tratamiento han tenido lugar por falta de respuesta.

Al comienzo del tratamiento en su lugar de origen, la paciente inició con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), tal y como indican las guías de práctica clínica¹, sin mejoría a largo plazo. Finalmente, se decide el cambio a un antidepresivo tricíclico como la clomipramina, aunque el fármaco de elección es imipramina, con el que se consigue una mejor respuesta terapéutica.

Los antidepresivos tricíclicos se recomiendan en segunda línea tras la falta de respuesta o cuando no se toleran los ISRS e IRSN. Los antidepresivos tricíclicos han demostrado eficacia frente a los trastornos de ansiedad generalizada pero poseen un perfil de efectos

adversos desfavorable frente a los ISRS e IRSN¹⁵. En el caso de nuestra paciente, tolera bien la clomipramina y no experimenta ningún efecto adverso que limite la dosis con buena respuesta a estos antidepresivos.

Ante la falta de respuesta, y considerando a la paciente resistente al tratamiento, hay que avanzar un escalón en la farmacoterapéutica. En este caso, se recomienda añadir al tratamiento antipsicóticos atípicos, antiepilépticos como estabilizadores del humor y benzodiazepinas, tal y como se lleva a cabo en el presente caso que, tras varios ajustes de dosis y modificación de los principios activos, consiguen una respuesta satisfactoria en la paciente.

Respecto al uso de benzodiazepinas, se recomienda su uso a corto plazo junto con los antidepresivos para un control rápido de los síntomas por el riesgo de tolerancia, dependencia y abuso¹⁵. En la práctica clínica habitual se mantienen a largo plazo en la mayoría de los casos y en nuestro caso, la paciente está en tratamiento con varias benzodiazepinas durante todo el proceso. En ningún momento se valora la posibilidad de retirar estos fármacos.

El TAG es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuente y, a menudo, infradiagnosticado y poco tratado. Un correcto abordaje farmacoterapéutico es fundamental para el control de esta patología. El farmacéutico, junto con el resto de profesionales sanitarios, debe hacer un seguimiento para garantizar que el paciente cumple correctamente el tratamiento.

4 BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA. Asociación Americana de Psiquiatría, 2013. <http://elcajondekrusty.com/wp-content/uploads/2016/06/Guía-criterios-diagnósticos-DSM-V.pdf>.
2. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015 17(3): 327–335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610617/>.
3. Chu DA, Williams LM, Harris AW, Bryant RA, Gatt JM. Early life trauma predicts self-reported levels of depressive and anxiety symptoms in non clinical community adults: Relative contributions of early life stressor types and adult trauma exposure. *J Psychiatr Res*. 2013;47: 23–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020924>.

4. Melton S, Kirkwood C. Anxiety disorders: Generalized Anxiety, Panic, and Social Anxiety disorders. In: Dipro J. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill Education; 2017. p. 1079-1098.
5. International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). GAD Algorithm Notes and References and Flowchart 2006. <http://www.ipap.org/gad/index.php>.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. NICE Clinical Guideline 159. May 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg159>.
7. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guideline for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC psychiatry 2014; 14 (Suppl 1): S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
8. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A review of the 2005 guidelines of the British Association for Pharmacology. J Psychopharmacol, 2014; 28(5): 403-439. https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Anxiety.pdf.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. NICE Clinical Guideline 159. May 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg159>.
10. Swinson R, Antony M, Bleau P, Chokka P, Craven M, FalluA, et al. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry, 2006; 51: 9S-91S. http://www1.cpaapc.org/Publications/CJP/supplements/july2006/anxiety_guidelines_2006.pdf.
11. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller H-J, Zohar J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision. World J Biol Psychiatry. 2008; 9 (4): 248-312. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622970802465807>.
12. Craske M, Bystritsky A. Approach to treating generalized anxiety disorder in adults. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March, 2018.). <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-generalized-anxiety-disorder-in-adults>
13. Tratamiento de la depresión en Atención Primaria: Cómo y Con Qué. Boletín INFAC. Osakidetza. 2017, 25 nº

1. https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/IN- FAC-Vol-25-n-1antidepresivos.pdf. (Acceso en Mayo 2018)
14. Southern Health NHS Foundation Trust. Wells J. Anxiety Treatment Guidelines: For people over the age of 18 years SH CP 91. Versión: 4.October 2017. <http://www.southernhealth.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=42517&type=full&servicetype=Inline>.
15. Psychiatric Pharmacotherapy Review 16/17. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists, cpnp 2016.

10. TRASTORNOS PSICÓTICOS INDUCIDOS POR FÁRMACOS: PSICOSIS SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Autores: Inés Mendoza Acosta, Ángel Manuel Yuste Gutiérrez, Patricia Tardáguila Molina

Revisor: Jose Ángel Gila Azañedo. Hospital General Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

Psicosis es un término genérico que engloba una multitud de trastornos de distinto origen, pero que de manera común presentan fundamentalmente alteraciones del pensamiento (como son los delirios) y de la sensopercepción (como es el caso de las alucinaciones), aunque suele afectar a muchas otras esferas psicopatológicas. En la práctica clínica habitual el síndrome psicótico es uno de los cuadros más importantes y una urgencia psiquiátrica frecuente.

Diversas enfermedades médicas, tóxicos, alcohol y sustancias/medicamentos pueden producir cuadros psicóticos secundarios, muchas veces indistinguibles de las psicosis primarias¹.

El trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos se caracteriza por un cuadro de alteraciones sensoperceptivas (como son las alucinaciones) y/o ideas delirantes debido a los efectos directos de una sustancia. Existen muchas sustancias desencadenantes, como el alcohol, las anfetaminas, el cannabis, la cocaína, los alucinógenos, los opioides, algunos sedantes/hipnóticos o antiparkinsonianos. La psicosis constituye el problema psiquiátrico más comúnmente relacionado con el tratamiento dopaminérgico, con una prevalencia aproximada del 18%².

El uso temprano de antidopaminérgicos (AD) en la enfermedad de Parkinson (EP), antes de levodopa, ha conseguido retrasar la aparición de los síntomas motores de la enfermedad como la discinesia, aunque aumenta la probabilidad de efectos adversos neuropsiquiátricos como: psicosis, alucinaciones, síndrome de desregulación dopaminérgica, trastornos compulsivos o alteraciones del estado de ánimo entre otros. Estos efectos pueden ser tanto o más incapacitantes que los síntomas motores y pueden afectar de manera importante a la calidad de vida de los pacientes^{4,5}.

La rotigotina es un AD no ergolínico utilizado para el tratamiento de los signos y síntomas de la EP y síndrome de piernas inquietas.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto de rotigotina en el síndrome de piernas inquietas, la activación de los receptores D3, D2 y D1 del caudado-putamen en el cerebro producen un efecto favorable en la EP³.

1.1 Etiología y patogenia

La aparición de síntomas psicóticos en pacientes que se encuentran en tratamiento con AD para la EP se explica por una excesiva estimulación de las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas⁶. Aunque la correlación entre los niveles de dopamina en sangre y la aparición de síntomas psicóticos no está claramente determinada, se conoce que la disminución de dosis en los pacientes que presentan psicosis después de empezar un tratamiento con AD produce una mejoría clara de los síntomas⁷.

Algunos de los factores de riesgo para que se produzcan estos síntomas son la susceptibilidad genética, alteraciones psiquiátricas previas, estrés psicosocial, gran duración de la enfermedad o pacientes con estadíos avanzados de EP^{8,9}.

1.2 Clínica

La psicosis inducida por AD se manifiesta con ideas delirantes y alucinaciones, de predominio visual, que pueden asociarse a un síndrome confusional con alteración de la conciencia, déficit grave de la atención, orientación, memoria, razonamiento, trastorno del sueño y agitación. Se presenta de forma episódica y reversible².

Las alucinaciones pueden ser simples o acompañarse de delirio. Son predominantemente visuales y, en general, recurrentes para cada paciente, con temas relacionados con personas próximas, animales domésticos o insectos. Son más frecuentes al atardecer y no suelen provocar temor. Suelen asociarse a trastornos del sueño. Las alucinaciones auditivas y táctiles son mucho menos frecuentes¹⁰.

Las ideas delirantes son falsas creencias irrefutables por cualquier argumentación lógica. Se asocian a trastornos del sueño, pesadillas y alucinaciones visuales.

Suelen ser poco estructuradas, con contenido paranoide y persecutorio¹¹.

Otros síntomas no psicóticos relacionados con el tratamiento con AD¹²:

- Trastornos sexuales
- Trastornos afectivos
- Ansiedad
- Trastornos del sueño
- Trastornos cognitivos

1.3 Diagnóstico

Características diagnósticas

La característica esencial del trastorno psicótico inducido por sustancias es la presencia de alucinaciones o ideas delirantes que se consideran efectos fisiológicos directos de alguna sustancia.

A veces, los trastornos psicóticos inducidos por sustancias no se resuelven con rapidez al retirar el agente que los causa.

Entre los medicamentos que más síntomas psicóticos producen, se incluyen anestésicos y analgésicos, agentes anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, antihipertensivos y medicamentos cardiovasculares, antimicrobianos y antiparkinsonianos, corticosteroides, medicamentos gastrointestinales, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos y disulfiram.

Diagnóstico diferencial

Según el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-V), para el diagnóstico diferencial es necesario cumplir los siguientes criterios:

- Los síntomas no se explican mejor por un trastorno psicótico (esquizofrenia, bipolar, etc.) que no esté inducido por medicamentos.
- Evidencia del examen médico, resultados de laboratorio e historial del paciente de que los síntomas psicóticos se desarrollaron durante el uso de sustancias, o dentro del mes posterior a la retirada de una sustancia que se sabe que causa síntomas psicóticos.
- Presencia de delirios y / o alucinaciones.
- Los síntomas están causando deterioro significativos en la vida diaria y la capacidad para funcionar del paciente.

2 TRATAMIENTO¹²⁻¹⁴

En el tratamiento de la psicosis secundaria a sustancias lo primero es realizar una valoración individual de cada caso y suprimir los posibles factores desencadenantes.

Dentro del tema que nos ocupa y en los casos que la sustancia sea uno o varios fármacos antiparkinsonianos, deben retirarse los que no sean estrictamente necesarios para el control motor. El orden de retirada es el siguiente: anticolinérgicos, selegilina o rasagilina, amantadina y agonistas dopaminérgicos. Es importante valorar la respuesta del paciente cada vez que se suspende un fármaco. Si el paciente se encuentra en tratamiento con levodopa sería necesario reducir la dosis y en casos más graves puede suspenderse durante un tiempo en función de la valoración riesgo beneficio.

En los casos que la suspensión del fármaco no mejore los síntomas psicóticos, es necesario el tratamiento con antipsicóticos (APs). Los APs atípicos serían de elección ya que mejoran este tipo de trastornos con un menor empeoramiento de los síntomas parkinsonianos que los APs típicos.

El mecanismo de acción a nivel receptorial de los APs atípicos es sumamente complejo, sin embargo, estos fármacos los podemos definir como clase farmacológica, en parte debido a su antagonismo serotonina-dopamina, frente al bloqueo casi exclusivo dopaminérgico de los convencionales. En la actualidad, el papel de receptores dopaminérgicos, al igual que la participación de otros sistemas de neurotransmisión (colinérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, etc.) se postulan en el complejo mecanismo de acción de los APs. Es necesario recordar que el perfil receptorial, así como la intensidad de la interacción con el receptor es una identidad del fármaco concreto que manejemos y que algunos de los efectos adversos van ligados a este perfil, por lo que se hace necesario tenerlo en cuenta para el manejo de los efectos adversos.

A diferencia de los APs típicos, tienen menos efectos extrapiramidales debido que antagonizan los receptores de la serotonina con más intensidad que los receptores D2 de dopamina. Los medicamentos más frecuentes son:

La **olanzapina** mejora la calidad del sueño y tiene un riesgo bajo de efectos extrapiramidales en pacientes esquizofrénicos; sin embargo, en los pacientes con EP se describe el empeoramiento de la función motora. Deben usarse dosis bajas ante la posibilidad de somnolencia e hipotensión ortostática, sobre todo en pacientes mayores

y con deterioro cognitivo. Los principales efectos adversos son: alteraciones hematológicas (eosinofilia, leucopenia y/o neutropenia), aumento de peso, somnolencia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, artralgias, cansancio y/o alteraciones del perfil hepático¹⁶.

La **quetiapina** también tiene un efecto antagonista serotoninérgico y dopaminérgico. Produce pocos efectos extrapiramidales y es efectivo en la psicosis secundaria a AD a dosis bajas (entre 50 y 100 mg/día) en una sola dosis por la noche. Los efectos adversos más frecuentes descritos en ficha técnica son: anemia, alteración del perfil lipídico, mareo y somnolencia y/o sequedad de boca.

La **risperidona** tiene efectos antagonistas serotoninérgicos, dopaminérgicos (D2) y adrenérgicos, pero no sobre los receptores colinérgicos. Como inconveniente produce más efectos extrapiramidales que los anteriores, aunque en menor medida que los neurolépticos clásicos.

La **clozapina** es estructuralmente similar a la olanzapina. Es un antagonista serotoninérgico, dopaminérgico (D2 y D4 principalmente), muscarínico, colinérgico, adrenérgico e histaminérgico. Está indicado en psicosis secundaria al tratamiento antiparkinsoniano en los casos en los que haya fracasado el tratamiento estándar, debido a su perfil de efectos adversos graves (agranulocitosis <1%, somnolencia y/o sedación) requiere una estrecha monitorización. La dosis recomendada es más baja que la indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. La dosis inicial no debe superar los 12,5 mg/día, tomados por la noche. Posteriormente, se aumentará en incrementos de 12,5 mg, con un máximo de dos incrementos a la semana hasta un máximo de 50 mg, que no deben alcanzarse hasta el final de la segunda semana. La cantidad diaria total deberá tomarse en una única dosis, preferiblemente por la noche. La dosis media efectiva se encuentra entre 25 mg y 37,5 mg/día y nunca debe excederse la dosis máxima de 100 mg/día¹⁵. Puede reducir el temblor, mejorar la calidad del sueño, aliviar la ansiedad, la depresión y la hipersexualidad en pacientes con EP.

En el caso de la agitación secundaria al tratamiento por AD, hay que ajustar el tratamiento, y retirar, primero la rasagilina y después los AD. Si, a pesar de la retirada, persisten los síntomas motores será necesario el uso de benzodiacepinas como alprazolam 0,5-3 mg/día o loracepam en dosis de 0,5-6 mg/día. Si el paciente no mejora con benzodiacepinas pueden utilizarse antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos con baja actividad anticolinérgica), no se recomienda usar antidepresivos TRICICLICOS en pacientes que

presente alteraciones cognitivas.

3 CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Varón de 73 años remitido a consulta externa de Neurología por alteración de la marcha de 3 meses de evolución, que la explica como mayor tendencia a ir hacia adelante y dificultad para iniciarla. También comenta sensación de "cansancio generalizada" y "acorchamiento" en miembro superior derecho. Se ha asociado pérdida de fuerza subjetiva con torpeza en el manejo de dicho miembro. Tiene dificultad para escribir y firmar. Su mujer le nota más "parado".

El paciente es diagnosticado de EP grado I-II de Yahr de predominio derecho. Se inicia tratamiento con rotigotina (agonista dopaminérgico) y rasagilina.

- Rotigotina: un parche de 2 mg/día, durante una semana. Después un parche de 4 mg/día durante una semana. Después un parche de 6 mg. cada día durante una semana. Después un parche de 8 mg. y seguir con esta dosis.

- Rasagilina 1mg: un comprimido en desayuno.

3.2 Antecedentes personales:

- No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas.
- Hepatitis B a los 35 años.
- Hepatitis C en seguimiento por Digestivo.
- Episodio depresivo en la juventud
- No tratamientos previos

Exploración Física:

Funciones corticales normales

Marcha con disminución del braceo en el lado derecho y discreta disminución de la longitud del paso. No descomposición de los giros. Variantes normales, tándem posible. Adecuados reflejos posturales. Se levanta de una silla sin ayuda.

Romberg Barany negativos.

Fuerza y Trefismo normales. Rigidez grado I-II de Yahr en extremidades derechas, con sincinesia contralateral.

RCP flexores sin clonus ni Hoffmann SM glabellar inagotable.

Destreza digital, movimientos alternos y zapateo grado I-II de Yahr en extremidades derechas.

Hipomimia grado I-II de Yahr, con disminución de la frecuencia del parpadeo.

Pupilas reactivas e iguales

3.3. Evolución clínica y tratamiento

Desde inicio del tratamiento con rotigotina y rasagilina presenta molestias digestivas, con náuseas y epigastralgia que ceden con un inhibidor de bomba de protones.

A los 20 días iniciado el tratamiento coincidiendo con la subida de dosis de rotigotina de 6 a 8 mg, acude a urgencias por aumento de la ansiedad, heteroagresividad, ideación delirante de ruina, ánimo depresivo e insomnio, anhedonia y apetito irregular. Ocasionalmente cuando va solo tiene la sensación de que le siguen, hace crítica de ello. Alucinaciones auditivas y ocasionales deseos de muerte sin ideación autolítica.

La esposa refiere oscilaciones del estado de ánimo desde euforia contenida a estados de ánimo bajo.

En urgencias bajan la dosis de rotigotina a 6 mg e inician tratamiento con benzodiacepinas.

Posteriormente presenta varias visitas a urgencias por el mismo motivo siendo valorado por Psiquiatría que diagnostica de trastorno mixto ansioso depresivo e inicia tratamiento con sertralina 100 mg (1-0-0), clonazepam 0,5 mg (1-1-2) y baja lorazepam 0-0-1.

El sueño y la ansiedad mejoran discretamente, pero persiste la alteración del ánimo, la ideación delirante y alucinaciones. Presenta deterioro funcional importante.

Tratamiento y manejo del paciente:

El paciente es remitido a consulta externa de Geriatría. Se realiza valoración geriátrica integral sin detectarse déficit cognitivo.

Con la sospecha de reacción adversa a AD se suspenden rotigotina y rasagilina.

Se solicita TAC craneal (sin alteraciones relevantes) y analítica completa con vitamina B12, ácido fólico y TSH (en rango normal).

Tras la suspensión desaparecen los síntomas psicóticos, mejorando el estado anímico y la ansiedad. Asimismo, desaparecen los síntomas digestivos.

Posteriormente se inicia tratamiento con levodopa/carbidopa, con buena tolerancia, y mejoría funcional.

El paciente acude a Terapia Ocupacional en la unidad de Día de Geriatría con mejoría de la marcha. Al alta Barthel 100.

JC:

- Enfermedad de Parkinson grado I-II de Yahr
- Intolerancia digestiva a agonistas dopaminérgicos
- Cuadro Psicótico en relación a tratamiento con agonistas dopaminérgicos
- Trastorno ansioso depresivo reactivo agravado por el tratamiento con rasagilina
- Deterioro funcional secundario

3.4. Discusión

La aparición de psicosis es muy común en EP. El uso de fármacos es uno de los factores externos más comunes que produce estos síntomas, en concreto, el uso de AD ha demostrado ser el causante en el 18% de los casos.

En el caso que discutimos en este capítulo, los fármacos implicados en el cuadro psicótico son rasagilina y rotigotina. Aunque tienen un mecanismo de acción diferente, rasagilina es un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa-B (MAO-B) mientras que rotigotina actúa como agonista dopaminérgico en los receptores D₁, D₂ y D₃. Ambos actúan aumentando la actividad de la dopamina en el sistema nervioso central. Algunos factores de riesgo (susceptibilidad genética, estrés psicosocial) hacen que se vea incrementada la actividad dopaminérgica de las vías mesolímbica y mesocortical produciendo la sintomatología psicótica. De los factores de riesgo descritos en la bibliografía solamente el hecho de presentar un episodio depresivo en la juventud pudo afectar a la aparición del cuadro.¹⁷.

La posología recomendada para EP en estadios iniciales es una dosis inicial de 2 mg/día seguido de incrementos semanales de 2 mg diarios hasta una dosis máxima de 6 mg en función de eficacia y tolerancia del paciente. Aunque la dosis máxima recomendada por el fabricante es de 6 mg diarios, hay evidencia de dosis de 8 mg

diarios. Debido a que este paciente mostró una mala tolerancia digestiva al fármaco desde el inicio del tratamiento, lo indicado hubiera sido mantener la dosis constante hasta que desapareciera los EA digestivos. En la tercera semana de tratamiento el paciente presenta un cuadro psicótico relacionado con la subida de dosis a 8 mg.

Los síntomas descritos por el paciente y familiar coinciden con la descripción de un cuadro psicótico secundario a sustancias. Las alucinaciones auditivas son menos frecuentes que las visuales en este tipo de cuadros, pero están descritas en la bibliografía.

Presenta ideas delirantes, en este caso persecutorias que confirman el diagnóstico de cuadro psicótico en relación a tratamiento con AD. A diferencia de las guías consultadas, el paciente no presentó síndrome confusional.

Además, el paciente presenta otros trastornos psiquiátricos típicos del tratamiento antiparkinsoniano como: trastornos del sueño, ansiedad.

El manejo del paciente en Urgencias es el adecuado según las guías, ya que se reduce primero la dosis de rasagilina y se instaure el tratamiento con benzodiacepinas debido al primer cuadro de ansiedad que sufrió el paciente.

Tras ser evaluado por Psiquiatría, se diagnostica un trastorno mixto ansioso depresivo y se pauta tratamiento antidepresivo con ISRS (sertralina) y derivados de benzodiacepinas (clonacepam). Se redujo la dosis de loracepan y rotigotina. Aunque se produce una mejoría discreta del insomnio y de la ansiedad, persiste las alteraciones del ánimo, la ideación delirante y las alucinaciones.

El paciente es derivado a la consulta externa de Geriátrica en la que se diagnostica un cuadro psicótico secundario a agonistas dopaminérgicos y deterioro funcional importante. Se suspenden rotigotina y rasagilina y desaparecen los síntomas psicóticos y ansiedad. **El paciente ha respondido a una primera línea de tratamiento frente a un cuadro psicótico inducido por fármacos sin necesidad de tratamiento con neurolépticos.** Se instaure tratamiento con levodopa/carbidopa. El paciente acude a terapia ocupacional en el hospital de día de Geriátrica con una mejoría al alta del estado funcional (Barthel=100).

La evaluación de este caso según el algoritmo del sistema español de Farmacovigilancia, uno de los más empleados en la ponderación de efectos adversos medicamentosos, nos da una puntuación de 6; lo que califica como “probable” la adjudicación de nuestro caso de psicosis a los efectos de los AD^{18,19}.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Psicosis | Medicine [Internet]. [citado 15 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.medicineonline.es/es-psicosis-articulo-X0304541211256264>
2. Celesia GG, Barr AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. Arch Neurol. septiembre de 1970;23(3):193-200.
3. FT_05331008.pdf [Internet]. [citado 15 de enero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/05331008/FT_05331008.pdf
4. Aarons S, Peisah C, Wijeratne C. Neuropsychiatric effects of Parkinson's disease treatment. Australas J Ageing. septiembre de 2012;31(3):198-202.
5. Bertolín JM, Sáez R, Morant Y. Delusional psychosis induced by dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease: four clinical cases. Actas Esp Psiquiatr. 2017;45(2):79-88.
6. Kalat JW. Biological psychology. 11th ed. Belmont, CA: Wadsworth, Cengage Learning; 2013. 577 p.
7. Signorelli MS, Battaglia E, Costanzo MC, Cannavò D. Pramipexole induced psychosis in a patient with restless legs syndrome. BMJ Case Rep. 18 de septiembre de 2013;2013.
8. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. CNS Spectr. octubre de 2016;21(5):355-9.
9. Nagy H, Levy-Gigi E, Somlai Z, Takáts A, Bereczki D, Kéri S. The effect of dopamine agonists on adaptive and aberrant salience in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology. marzo de 2012;37(4):950-8.
10. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. Neurology. 25 de julio de 2000;55(2):281-8.
11. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc. julio de 1991;39(7):708-16.
12. Castro-García A, Sesar-Ignacio A, Ares-Pensado B. [Psychiatric complications of Parkinson's disease: their symptoms and treatment]. Rev Neurol. 1 de octubre de 2004;39(7):646-50.
13. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. J Pharmacol Exp Ther. octubre de 1989;251(1):238-46.
14. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. Mov Disord. marzo de 2000;15(2):201-11.
15. FICHA TECNICA NEMEA 25 mg COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citado 29 de enero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71546/FT_71546.html

16. FICHA TECNICA OLANZAPINA CINFA 10 mg COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citado 29 de enero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68830/FT_68830.html#4-8-reacciones-adversas
17. 1.1-CONOCE-LA-ENFERMEDAD-Párkinson-causas-diagnóstico-y-evolución.pdf [Internet]. [citado 21 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2017/10/1.1-CONOCE-LA-ENFERMEDAD-P%C3%A1rkinson-causas-diagn%C3%B3stico-y-evoluci%C3%B3n.pdf>
18. Buenas prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. :36.
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. agosto de 1981;30(2):239-45.

11. TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS: ANFETAMINAS O DE ACCIÓN SIMILAR (ALUCINÓGENOS, COCAÍNA Y CANNABIS)

Autores: Francisca Sánchez Rubio¹, Cristina del Pozo Carlavilla¹, Belén Serna Serrano¹, Patricia Romero Rodenas².

Revisor: Rebeca Aldaz Francés¹. ¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Salud Mental. Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El consumo de drogas ilegales (derivados del cannabis y éxtasis, cocaína, anfetaminas y alucinógenos) es menos frecuente que el de las drogas legales (alcohol y tabaco). En España, la droga legal más consumida y aceptada en adultos jóvenes (15-34 años), es el alcohol. La prevalencia del consumo de drogas ilegales es mayor en varones que en mujeres: cannabis y derivados (23,1% vs 11%), cocaína (4,6% vs 1,5%), éxtasis (1,9% vs 0,7%) y anfetaminas (1,4% vs 0,6%)¹. En los últimos diez años el consumo de cannabis y cocaína se ha incrementado por varios motivos: la actitud tolerante de la sociedad frente al consumo recreativo, la baja percepción del riesgo, la mayor accesibilidad y la mejora económica².

1.2 Etiología y patogenia

El uso de psicoactivos ha estado presente en la humanidad desde el principio de los tiempos. Se han utilizado por distintas culturas con múltiples fines (terapéuticos, recreativos y religiosos) con la intención de alterar el estado de conciencia de quienes los consumen³. Sin embargo, las drogas de abuso hoy en día son parte de la cultura recreativa de la sociedad, donde distintos colectivos se identifican con un determinado estilo de vida, consumo e incluso tipo de música. Antes de los 60, predominaba el consumo de drogas psicoactivas en colectivos marginales, sin embargo, el uso de estas también ha evolucionado con la sociedad. En los años 60, con la cultura del *rock and roll* y la música *pop*, predominaba el consumo de la marihuana y la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), a mediados de los 60, con el nacimiento de la cultura *reggae*, predominaba el cannabis y a finales de los 80 y principios de los 90, con la cultura *rave* y *techno*, el éxtasis².

1.3 Clínica

Dependiendo de la droga consumida, la clínica es muy variada⁴. El *National Health Service* de Reino Unido clasifica las drogas ilegales en tres clases (A, B y C) según el grado de peligrosidad para la salud del que las consume⁵:

Trastornos por uso de sustancias:
Anfetaminas o de acción similar (alucinógenos, cocaína y cannabis)

- Clase A (las más peligrosas): cocaína, dipipanona, heroína, LSD, éxtasis y setas alucinógenas.
- Clase B: anfetaminas, codeína y barbitúricos.
- Clase C (las menos nocivas): cannabis, esteroides anabolizantes, ketamina y ácido gammahidroxibutírico.

En líneas generales, además de todos los cambios morfológicos que sufre la estructura cerebral, los síntomas y riesgos para la salud que causa el consumo de drogas ilegales son⁵:

- Cocaína: paranoia extrema, depresión, insomnio, pérdida de peso e impotencia en los hombres.
- Heroína: pérdida de apetito, estreñimiento agudo, insuficiencia cardíaca, inconsciencia y coma. Dependiendo de la forma de administración, venas colapsadas, VIH, VHB, VHC (al compartir agujas).
- LSD: alucinaciones, delirios y problemas de salud mental. Los llamados episodios *flashbacks* (un recuerdo repentino de una mala experiencia con el LSD) pueden ocurrir después de muchos años.
- Éxtasis: a corto plazo deshidratación, náuseas y episodios de inconsciencia y a largo plazo, depresión. Rara vez puede causar coma y muerte.
- Anfetaminas: mareos, alucinaciones, insomnio y depresión.
- Cannabis: a corto plazo mareos, vómitos, pánico, paranoia, pérdida de coordinación y a largo plazo, problemas de salud mental, respiratorios, de esterilidad y cardiopatías.

1.4 Diagnóstico

La herramienta fundamental para el diagnóstico es la entrevista clínica. Una correcta anamnesis (preguntas claras y concisas con objetivos definidos) evitando juicios de valor y estereotipos, cuidando los aspectos básicos del entorno, la escucha activa, la privacidad, la empatía y el lenguaje no verbal entre otros, son aspectos clave para abordar el problema de las drogas de abuso y por ello es necesario contextualizar al individuo, la sustancia y el entorno³.

Para el diagnóstico de “trastorno por consumo de sustancias” se tienen que cumplir al menos dos de los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edición (DSM-V) en un periodo de 12 meses^{4,6}:

1. La sustancia específica, a menudo, se consume en cantidades superiores o durante un periodo de tiempo más prolongado de lo previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de abandonar o controlar el consumo de la sustancia.
3. Se invierte una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener, consumir o recuperarse de los efectos de la sustancia.
4. Ansia o fuerte deseo de consumir la sustancia (*craving*).
5. El consumo recurrente de la sustancia deriva en incumplimiento de las principales obligaciones en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Continúa el consumo de la sustancia a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de la sustancia provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas.
8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. El uso de la sustancia continúa a pesar del reconocimiento de que se tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente que, probablemente, haya sido causado o exacerbado por la sustancia.
10. Tolerancia.
11. Abstinencia.

2 TRATAMIENTO

2.1 Objetivos del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la adicción a sustancias es el de interrumpir el consumo compulsivo mediante medidas restrictivas y de soporte, para después, lograda una abstinencia estable durante varios meses, pasar a prevenir las recaídas a largo plazo.

El tratamiento de la adicción debe ser integral, abarcando los aspectos psicológicos, biomédicos y sociales, en un proceso secuencial que consta de dos fases:

2.1.1 Fase inicial de desintoxicación o interrupción del consumo: el tratamiento en esta fase suele realizarse a nivel ambulatorio, aunque existen circunstancias que aconsejan la hospitalización. El tratamiento farmacológico en este periodo es mayoritariamente sintomatológico, orientado a tratar el síndrome de abstinencia, permitiendo así evitar el consumo.

2.1.2 Fase de deshabituación: el objetivo es evitar la recaída en el consumo, reducir riesgos, así como prevenir daños derivados del consumo y promover la reincorporación social. Las técnicas basadas en el trabajo motivacional y la psicoeducación ofrecen buenos resultados, siendo necesarias para reforzar la determinación en el mantenimiento de la abstinencia y afrontar el *craving* intenso deseo de consumo^{7,8}.

2.2 Recomendaciones de guías clínicas

La falta general de un tratamiento farmacológico específico y efectivo en todos los casos ha llevado a utilizar una amplia gama de psicofármacos destinados a contrarrestar los efectos neurológicos producidos por el consumo crónico. No obstante, más allá del tratamiento farmacológico, habría que recalcar que todo tratamiento de deshabituación precisa de una terapia psicológica de apoyo⁷.

2.2.1 Cannabis

El principal problema relativo de esta sustancia es que existe muy poca demanda de tratamiento en los centros de atención a las adicciones por la dependencia de cannabis por sí sola, ya que existe la percepción de que esta droga es una sustancia inocua, siendo habitual el policonsumo y la resistencia de los consumidores a ser tratados¹.

Con frecuencia, el tratamiento se inicia cuando se ha manifestado alguna complicación psiquiátrica grave del consumo, como puede ser un episodio psicótico⁸.

En cuanto a su tratamiento podemos distinguir entre:

- **Intoxicación aguda:** la intoxicación por cannabis habitualmente no requiere un tratamiento específico, excepto si existen síntomas de ansiedad, pudiéndose administrar benzodiacepinas (diazepam, clorazepato dipotásico o lorazepam)⁸.

Si la ingesta ha sido vía oral, y nos encontramos en los 30-60 minutos tras su consumo, es aconsejable administrar carbón activo⁹.

- **Consumo crónico:**

- a) Tratamiento farmacológico: en muchos casos la levedad del cuadro clínico del síndrome de abstinencia no requiere intervención farmacológica específica, y sólo será preciso el tratamiento sintomático en presencia de cuadros más graves, usando benzodiacepinas si predomina la ansiedad. Es recomendable no exceder el periodo de 2-4 semanas, ajustando la dosis según la intensidad de los síntomas (clorazepato dipotásico entre 15 y 45 mg/día), evitando su uso prolongado⁸.

b) Tratamiento psicológico: entre las estrategias psicológicas utilizadas en el tratamiento de deshabituación, destaca la terapia cognitivo-conductual; con ella se aumenta la conciencia del problema y se motiva al paciente para abandonar definitivamente el consumo^{8,10}.

c) Tratamiento de las complicaciones psiquiátricas: en presencia de una complicación psicótica, se recomienda la utilización de antipsicóticos atípicos. Entre ellos, la clozapina es la que presenta un perfil más favorable puesto que mejora los síntomas psicóticos y puede favorecer el descenso en el consumo de cannabis. Sin embargo, los controles hematológicos frecuentes, la posología compleja y la presencia de otros efectos secundarios (sedación, aumento de peso o sialorrea) hace que habitualmente se opte por la administración de otros antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, amisulprida o aripiprazol a dosis similares a las usadas en otros cuadros psicóticos⁸.

2.2.2 Cocaína

Las demandas de tratamiento por adicción a cocaína en los centros específicos y las intervenciones de urgencias por complicaciones relacionadas con esta droga han sufrido un incremento exponencial situándose, en la actualidad, a la cabeza de la asistencia en drogodependencias⁸.

En cuanto a su tratamiento podemos distinguir entre:

- **Intoxicación aguda:** la ausencia de un antídoto específico nos obliga a realizar un tratamiento sintomático y de soporte vital¹¹.

- **Consumo crónico:** de los múltiples ensayos clínicos realizados con psicofármacos para el tratamiento de la dependencia a la cocaína, vamos a referirnos sólo a los que han demostrado algún beneficio, aunque sea mínimo, al menos referente a la disminución del consumo¹¹.

Para tratar la sintomatología física, afectiva o psicótica se han utilizado los siguientes grupos farmacológicos y/o fármacos:

1. **Agonistas dopaminérgicos:** se han realizado ensayos en base a la hipótesis de que la hipofunción del sistema dopaminérgico secundaria a la interrupción del consumo de cocaína conllevaría nuevos consumos con fines compensatorios. Los más estudiados han sido la amantadina, bromocriptina, pergolida y mazindol¹. Su uso en el tratamiento de la dependencia de cocaína no presenta, hasta el momento, evidencias suficientes de eficacia y tolerabilidad^{8,11}.

2. **Antagonistas dopaminérgicos:** bloquean el refuerzo positivo que se siente con el consumo: antipsicóticos atípicos (evitándose los clásicos por potenciar el *craving*, aumentar la hipertermia y las reacciones extrapiramidales)¹¹ como la risperidona y la olanzapina. Solo están indicados si existe sintomatología psicótica o esquizofrenia, bipolaridad, etc.
3. **Disulfiram:** utilizado para el tratamiento del alcoholismo, al inhibir la dopa- β -hidroxilasa aumenta la concentración de dopamina en el sistema nervioso central (que, por un lado, disminuiría el *craving* y, por otro, produciría efectos displacenteros y de aversión a la cocaína). La dosis recomendada es de 250 mg/día. Su indicación es clara en el caso de pacientes con dependencia a cocaína y a alcohol concomitante^{12,13}.
4. **Antidepresivos:** no están indicados para reducir el consumo en pacientes con dependencia a cocaína que no tengan un diagnóstico de depresión asociado¹¹.
5. **Fármacos eutimizantes (antiepilépticos, anticonvulsivantes o normotímicos):** son agonistas del ácido γ -aminobutírico (reducen los efectos reforzantes de la cocaína) e inhibidores glutamatérgicos (evitan la estimulación cuando el paciente se expone a señales relacionadas con la cocaína). Aunque se han obtenido resultados variables, en la práctica clínica está extendido el uso del topiramato para el control de impulsos⁸.
6. **Opiáceos:** naltrexona, aprobada para el tratamiento de las adicciones a opiáceos y a alcohol, se ha ensayado también en el tratamiento del abuso a cocaína, ya que las vías opiérgicas podrían tener un papel importante en la euforia cocaínica y su bloqueo podría disminuirla. La buprenorfina ha sido utilizada con éxito en la disminución del consumo en pacientes heroínómanos que consumen cocaína⁵. Sin embargo, los estudios realizados son muy heterogéneos, no pudiéndose recomendar su uso para reducir el consumo de cocaína^{8,13}.
7. **Inmunoterapia:** línea de tratamiento, aún en investigación^{9,13}. Se ha propuesto la formulación de vacunas para estimular la formación de anticuerpos específicos que, al unirse a la cocaína, no permitan atravesar la barrera hematoencefálica, anulándose así los efectos euforizantes y de refuerzo de la sustancia⁸.

3 CASO CLÍNICO

3.1 Motivo de ingreso

Varón de 31 años derivado desde su Centro de Salud (CS) para valoración por posible descompensación psicótica.

3.2 Antecedentes personales

AP médico-quirúrgicos: No alergias medicamentosas conocidas. No antecedentes de interés.

AP biográficos: Natural de Marruecos.

AP psiquiátricos: Varios ingresos previos con distintos diagnósticos: esquizofrenia paranoide, trastorno psicótico agudo polimorfo y psicosis tóxica por uso/abuso de cocaína y alcohol, y dependencia a cannabis. Seguimiento en un centro especializado en rehabilitación (última revisión mayo de 2017).

Tratamiento actual:

- Olanzapina 10 mg: 1-0-3
- Flurazepam 30 mg: 0-0-1 antes de acostarse (AA)
- Levomepromazina 100 mg: 0-0-1 AA
- Haloperidol 10 mg: 1/2-0-2
- Valproato sódico 500 mg retard: 1-1-1

3.3 Evolución clínica y tratamiento

Ingresa de forma voluntaria urgente para estabilización. Se solicita la prueba de detección de tóxicos en orina para verificar consumo actual.

Exploración psicopatológica:

Consciente y orientado en las tres esferas. Tranquilo, abordable y colaborador. Discurso fluido y disgregado. Algunas pararrespuestas. No clínica afectiva mayor ni ansiedad durante la entrevista (le han administrado diazepam 10 mg sublingual en su CS), pero sí aumento referido en los últimos días. Ideación paranoide de persecución previa que niega en la actualidad, múltiples interpretaciones delirantes. Niega alucinaciones auditivas. No ideación autolítica. No auto ni heteroagresividad actual. Juicio de realidad parcialmente alterado.

Resultado de drogas de abuso en orina:

Positivo: benzodiacepinas.

Negativo: anfetaminas, cocaína, morfina y cannabis.

Evolución en planta:

Al ingreso se pauta su tratamiento domiciliario y se añade paliperidona 6 mg (0-1-0) con intención de introducir la forma depot dada la constatada mala adherencia a los tratamientos anteriores.

Los primeros días relata múltiples vivencias delirantes con algún episodio de agresividad. Se pauta clonazepam 0,5 mg (1-1-1), se suspende valproato sódico y levomepromazina, y se dejan rescates con 5 gotas de haloperidol, el cual precisa durante las tardes.

Continúa con clínica psicótica. Relata en meses anteriores abandono de consumo de cocaína manteniendo el de cannabis por un tiempo; así como abandono del tratamiento farmacológico. Se aumenta dosis de paliperidona a 9 mg (0-1-0) y se reduce dosis de clonazepam a 0,25 mg (1-1-1).

El 4º día de ingreso, se administra la primera dosis de paliperidona IM 150 mg. Refiere buena tolerancia al tratamiento, por lo que se administra una nueva dosis de 100 mg el 8º día de ingreso y se deja pautado haloperidol 5 gotas (1-1-1).

Progresivamente presenta normalización conductual con desaparición de clínica delirante, llegando incluso a presentar bajo ánimo por lo que se reduce dosis de antipsicótico oral (olanzapina 15 mg 0-0-1). El paciente vive los últimos días de ingreso angustiado, por lo que pide medicación de rescate (se indican 10 gotas de haloperidol y diazepam 5 mg).

Finalmente, cuando se consigue estabilidad sintomática se decide el alta médica.

Plan terapéutico al alta:

1. Tratamiento psicofarmacológico:

- Paliperidona 150 mg IM cada 30 días.
- Olanzapina 15 mg 0-0-1 AA.
- Haloperidol 2 mg/ml: 10 gotas si ansiedad elevada o agitación.

2. Seguimiento psiquiátrico de forma ambulatoria.

3. Supervisión familiar.

3.4 Discusión

El enfoque del tratamiento de los problemas relacionados con el abuso de sustancias es diferente en cada caso¹⁴. El objetivo es suprimir por completo a los pacientes del consumo de tóxicos. A menudo es muy difícil conseguirlo, por lo que los programas de rehabilitación resultan relevantes. Nuestro paciente fue derivado a un centro especializado para el tratamiento integral de las personas con trastornos adictivos, pero dejó de acudir por voluntad propia.

Al ingreso, el paciente no presentaba los síntomas propios del síndrome de abstinencia a cocaína¹⁴. Por otro lado, la abstinencia al cannabis ha sido una entidad clínica muy discutida puesto que no todos los pacientes la sufren por la lenta eliminación del tetrahidrocannabinol (THC)¹⁵. Se solicitó la prueba de detección de drogas de abuso en orina. El THC es detectable hasta 4 o 5 semanas después del último consumo, especialmente en usuarios crónicos¹⁵. La prueba fue negativa para ambas sustancias, sin embargo, el paciente presentaba síntomas psicóticos mucho tiempo después del abandono del consumo.

La psiquiatra, revisando ingresos previos así como su relato, destaca que los síntomas psicóticos son de aparición en la abstinencia; ya que, en fase aguda de intoxicación, el paciente refiere efectos físicos propios de la intoxicación. El paciente cumplía criterios diagnósticos de¹⁶:

- Trastorno mental y del comportamiento secundarios al consumo de múltiples sustancias (cannabis, cocaína), en abstinencia en la actualidad.
- Esquizofrenia paranoide (ya diagnosticada en un ingreso anterior).

Se ha demostrado que más del 25% de los adultos que padecen un problema de abuso de sustancias también presenta un problema de salud mental grave, incluyendo:

- Depresión
- Esquizofrenia
- Trastornos de ansiedad
- Trastornos de la personalidad

El termino patología dual¹⁷ se refiere a la coexistencia de dos psicopatologías, por un lado, la drogodependencia, y por otro, la psicopatología psiquiátrica. Tiene su causalidad por 2 vías:

- Personas con trastorno psiquiátrico previo que inician el consumo de tóxicos, para aliviar y/o con el fin de mejorar y regular sus síntomas.

Trastornos por uso de sustancias:
Anfetaminas o de acción similar (alucinógenos, cocaína y cannabis)

- Personas sin trastorno mental previo, pero que debido al consumo de sustancias y a su vulnerabilidad individual, desarrollan una psicopatología.

El tratamiento de la abstinencia es sintomático, y se suelen asociar benzodicepinas. Nuestro paciente tomaba como tratamiento domiciliario flurazepam, y ha precisado durante el ingreso diazepam.

En la esquizofrenia paranoide¹⁴, el tratamiento no farmacológico se basa en programas de rehabilitación psicosocial; mientras que el tratamiento farmacológico se realiza con antipsicóticos de primera generación o típicos (FGA), y de segunda generación o atípicos (SGA). El tratamiento de mantenimiento de nuestro paciente durante el ingreso y al alta se basa en la combinación de FGA (haloperidol), y SGA (olanzapina y paliperidona).

La administración de paliperidona IM puede ser utilizada sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados. Nuestro paciente recibió paliperidona oral de forma escalonada durante los días previos a la administración depot con buena tolerancia. Según ficha técnica, paliperidona IM se inicia con una dosis de 150 mg seguida de otra dosis de 100 mg una semana después de la primera. En nuestro caso, la segunda dosis se administró al 4º día para prevenir que el paciente se encontrara conductualmente mal de manera secundaria a la psicosis, como forma de buscar el efecto más rápido. La tercera dosis se debe administrar a los 30 días desde la segunda dosis¹⁸.

En conclusión, la relación entre el abuso de sustancias y los trastornos psiquiátricos es muy estrecha. El farmacéutico de hospital debe ser competente en el manejo farmacoterapéutico, donde el tratamiento farmacológico es complementario a otras terapias, como la utilización de técnicas psicoterapéuticas y la educación sanitaria al paciente.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Publications Office of European Union. España: informe del país sobre drogas 2017. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías [Internet] 2017 [acceso 12 de noviembre de 2018]; 1-21. DOI 10.2810/022366. Disponible en: http://publications.europa.eu/resource/ellar/a727fa89-57bd-11e7-a5ca-01aa75ed71a1.0002.03/DOC_1
2. Amador Calafat MJ. De la etiología a la prevención del uso y abuso de drogas recreativas. Adicciones revista versión online [Internet] 2003 [acceso 12 de noviembre de 2018]; 15(2): [261-87]. ISSN0214-4840. Disponible en: <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/465>
3. CaudevillaGálido F. Drogas: conceptos generales, epidemiología y valoración del consumo. Grupo de Intervención en Drogas semFYC [Internet] 2008 [acceso 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/CursoDrogodependencias/Drogas, conceptos generales, epidemiologia y valoracion del consumo.pdf>
4. Celdrán Hernández MA. Trastorno por consumo de sustancias 1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet] 2018 [acceso 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/>
5. National Health System. Drug abuse. National Institute on Drug Abuse easy to read Drug Facts [Internet] 2018 [acceso 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://easyread.drugabuse.gov/>
6. Diagn C. Guía de consulta de los criterios diagnóstico del DSM-V.
7. Markez I, Iñigo C. Guía. Atención y tratamientos en prisión por el uso de drogas. [Internet]. OMEditorial; 2012. Disponible en: https://ome-aen.org/files/libros/Libro_6.pdf
8. Pereiro Gómez C, Fernández Miranda J. Guía de adicciones para residentes en formación. Valencia: Socidrogalcohol; 2018.
9. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I (2009) Drogodependencias: Farmacología, patología, psicología, legislación., 3ª ed. Editorial medica Panamericana, Madrid.

10. National Institute on Drug Abuse en español (NIDA). La Ciencia de la adicción: las drogas, el cerebro y el comportamiento. Washington: U. S. Government Printing; 2008.
11. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de la dependencia de la cocaína. Guía de práctica clínica basada en la literatura científica del tratamiento de la dependencia de la cocaína. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Barcelona: Departamento de Salud, 2011.
12. Caballero Martínez L. Adicción a cocaína: Neurobiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Madrid: Rumagraf, S.A.; 2005, 236 p.
13. Guía-Protocolo de Actuación en Personas con Trastorno por Consumo de Cocaína. Plan Integral de Drogodependencias y otras Conductas Adictivas (PIDCA 2008-20012). Servicio de Extremadura de Salud. Mérida, 2011.
14. Dipiro Joseph, Talbert Robert L, Yee Gary C. Bazaldua O V. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10 e.
15. Martínez MJ, Varo JR, Aguinaga M, Calcedo A. Consumo de cannabis y alcohol como factores pronósticos en la evolución a corto plazo de la esquizofrenia. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr 1995; 23: 189-92.
16. Organización Panamericana de la Salud (2003). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión. Volumen 3. Índice alfabético. OPS. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume3.pdf>
17. Szerman N, Martínez-Raga J, Baler R, Roncero C, Vega P, Basurte I, Grau-López L, Torrens M, Casas M, Franco C, Spinnato G. Declaración conjunta sobre patología dual: Adicciones y otros trastornos mentales. Salud mental. 2017 Dec;40(6):245-7.
18. Ficha técnica de Xeplion® (Citado el 15 de diciembre de 2018). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/11672004/IPE_11672004.pdf

12. TRASTORNOS POR CONSUMO DE OPIÁCEOS

Autores: María Eugenia Pérez Margallo, Beatriz de la Calle Riaguas

Revisor: Beatriz García Esteban. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno por consumo de opiáceos (TCO) implica un autoconsumo compulsivo de opiáceos a largo plazo para fines no médicos¹. Es una enfermedad crónica y recurrente asociada con un aumento de la morbilidad elevada; sin embargo, con el tratamiento y el seguimiento adecuados, se puede alcanzar una remisión sostenida a largo plazo².

Los fármacos opiáceos constituyen un grupo de fármacos, que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opiáceos (RO) centrales y periféricos¹ inhibiendo la transmisión de la entrada nociceptiva y la percepción del dolor, pero también pueden ser objeto de abuso debido a sus efectos de euforia y bienestar. Los opiáceos con más riesgo de abuso son: codeína, fentanilo, heroína, morfina, opio, metadona, oxicodona e hidrocodona³.

Según la afinidad/eficacia sobre los RO, estos fármacos pueden clasificarse en⁴:

- **Agonistas puros:** opiáceos agonistas, fundamentalmente del receptor mu, con elevada actividad intrínseca
- **Agonistas-antagonistas mixtos:** agonistas del receptor kappa y agonistas parciales o incluso antagonistas mu. Cuando se administran junto a un agonista mu puro pueden antagonizar sus efectos y pueden reducir o suprimir su efecto analgésico.
- **Agonistas parciales:** actúan sobre receptores mu con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro.
- **Antagonistas puros:** poseen afinidad por los receptores pero no presentan actividad intrínseca. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos.

Tabla 1: Clasificación de los principales analgésicos opiáceos⁵

Agonistas puros
<i>Opiáceos menores:</i> <i>De potencia analgésica débil:</i> - <u>De semivida corta</u>: codeína y dihidrocodeína - <u>De semivida larga</u>: dextropoxifeno <i>De potencia analgésica moderada:</i> - <u>De semivida larga</u>: tramadol <i>Opiáceos mayores:</i> <i>De potencia analgésica elevada:</i> - <u>De semivida corta</u>: morfina, hidromorfina, oximorfina, diamorfina, meperidina o petidina, oxicodona, fentanilo, tapentadol - <u>De semivida larga</u>: metadona, levorfanol
Agonistas parciales:
- <u>De semivida corta</u>: Buprenorfina
Agonistas-Antagonistas:
- <u>De semivida corta</u>: Pentazocina, Nalorfina, Butorfanol, Nalbufina
Antagonistas puros:
- <u>De semivida corta</u>: Naloxona, Naltrexona, - <u>De semivida larga</u>: Nalmefeno

*Semivida larga, igual o superior a 6 h.

1.1 Epidemiología

El TCO es un problema creciente de salud pública. La prevalencia europea de TCO es de 0,4% en personas de 15 a 64 años (mayor prevalencia en varones y un pico a los 25-29 años)⁶, lo que supone 1,3 millones de consumidores. Tres cuartas partes de los consumidores de opiáceos de alto riesgo estimados en la Unión Europea se concentran en cinco países (Alemania, España, Francia, Italia y Reino Unido)⁷. El consumo de opiáceos en España ha pasado de 7.25 DHD en el año 2008 a 13.31 DHD en el año 2015 lo que supone un incremento del 83.59%. Por principios activos, el más utilizado es el tramadol, solo o en combinación seguido del fentanilo y la buprenorfina³

1.2 Etiología

El TCO depende en gran medida de factores familiares y ambientales. Por otra parte, hay estudios que indican que la influencia genética contribuye al riesgo de trastornos por uso de sustancias e influye en el 50% del riesgo de adicción, sugiriéndose la asociación a genes específicos del receptor μ ⁷.

Los síndromes de dolor crónicos no cancerosos tratados con terapia opiácea a largo plazo también se han relacionado con un aumento de TCO. Más recientemente, el uso de opiáceos recetados se ha relacionado con un conjunto distinto de características demográficas: edades jóvenes (20 a 29 años), etnia blanca y mejor estatus socioeconómico con menos comorbilidad de enfermedad mental^{7,8}.

1.3 Fisiopatología

Los opiáceos activan receptores específicos: μ , κ y δ . La activación de los receptores μ aumenta la actividad del sistema mesolímbico - dopaminérgico liberando así la dopamina en él, produciendo sentimientos de euforia y bienestar. La estimulación de los receptores κ disminuye la actividad del sistema mesolímbico, lo que resulta en disforia^{7,9}.

Las adaptaciones celulares por la estimulación crónica del RO consisten en desensibilización de los receptores (disminución de la respuesta) y regulación a la baja (disminución del número de receptores), lo que genera **tolerancia** a los opiáceos. Asimismo, cuando estos fenómenos ya se han dado y desaparece total o parcialmente la estimulación opiácea aparece un fenómeno de hipersensibilización (aumento en la respuesta del receptor), que se corresponde con el **síndrome de abstinencia**. El síndrome de abstinencia produce signos y síntomas de hiperactividad del SNC (midriasis, piloerección, escalofríos, insomnio, diarrea, náuseas, vómitos, dolores musculares) que son variables en cuanto a su gravedad y duración (de 1 a 14 días), dependiendo del tipo, la dosis, y la duración de acción del opiáceo¹⁰.

El uso recurrente de opiáceos puede llegar a producir **adicción**, provocando déficit físico e interpersonal, tolerancia, abstinencia, deseo y búsqueda del opiáceo, cambios del humor y alteraciones de la personalidad. Una vez que se desarrolla, se convierte en una enfermedad crónica que no remite con la interrupción del opiáceo y tendrá un alto riesgo de recaída si no se realiza un seguimiento continuo^{7,10}.

1.4 Clínica y diagnóstico

El diagnóstico de TCO es fundamentalmente clínico, siendo la herramienta principal para su detección la historia clínica del paciente¹², seguida de una adecuada exploración clínica. El médico debe buscar signos específicos de uso de opiáceos, que dependerán de si el paciente está intoxicado de forma aguda, tiene un problema crónico, ha tenido una sobredosis o si está en proceso de retirada⁷.

Tabla 2. Signos específicos de uso de opiáceos^{7,13}

Signos específicos
- <u>Intoxicación por opiáceos</u> : miosis, sedación, confusión, dificultad para hablar, deterioro de la memoria, hipotensión o respiración lenta.
- <u>Trastorno por uso de opiáceos</u> : miosis, sedación o evidencia de marcas de agujas, cicatrices o necrosis de la piel en los sitios de inyección
- <u>Sobredosis de opiáceos</u> : pérdida del conocimiento, pupilas puntiagudas, apnea (<10 respiraciones por minuto) o pulso muy lento (<40 latidos por minuto).
- <u>Retirada de opiáceos</u> : pupilas dilatadas, transpiración excesiva o lagrimeo, rinorrea, inquietud, piloerección, comportamiento agresivo, taquipnea o respiración laboriosa, hipertensión, taquicardia, bradicardia u otras arritmias cardíacas

Se deben realizar pruebas de orina para la detección de opiáceos y pruebas de laboratorio complementarias: hemograma completo, función hepática, hepatitis B, C, VIH, infecciones de transmisión sexual y tuberculosis^{2,7,14}.

El diagnóstico debe incluir siempre una evaluación psicopatológica detallada y la valoración de otras patologías y comorbilidades. De manera complementaria se recomienda que el clínico utilice escalas psicométricas reconocidas para completar la entrevista clínica. Entre las más empleadas se encuentran: escalas diagnósticas generales y de evaluación de la dependencia como la **PRISM** (PsychiatricResearch Interview forSubstance and Mental Disorders) y la **MINI** (Mini International Neuropsychiatric Interview), escalas de evaluación de

los problemas relacionados con el consumo, escalas de medición de la gravedad clínica de la dependencia y escalas de valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos^{7,12,15}.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales considera el diagnóstico del TCO si el patrón de uso provoca un deterioro o un malestar significativo que se manifiesta por la presencia de ≥ 2 de los siguientes síntomas durante un período de 12 meses¹⁶:

1. Consumir opiáceos en cantidades mayores o por más tiempo de lo previsto
2. Desear de manera persistente o intentar sin éxito disminuir el uso de opiáceos
3. Ocupar mucho tiempo para obtener la bebida, embriagarse o recuperarse de los opiáceos
4. Necesidad de consumir opiáceos
5. Incapacidad repetitiva de cumplir con las obligaciones en el trabajo, el hogar o la escuela a causa de los opiáceos
6. Continuación del uso de opiáceos a pesar de tener problemas sociales o interpersonales recurrentes debido a estas sustancias
7. Renunciar a importantes funciones sociales, el trabajo o las actividades recreativas a causa de los opiáceos
8. Uso de opiáceos en situaciones físicamente peligrosas
9. Continuación del uso de opiáceos a pesar de tener un trastorno físico o mental causado o agravado por los opiáceos
10. Que tiene tolerancia a los opiáceos (no un criterio cuando el uso es médicamente apropiado)
11. Presentar síndrome de abstinencia característico de los opiáceos o por consumir opiáceos (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

La gravedad del TCO se clasifica como leve (presencia de 2-3 síntomas), moderada (4-5 síntomas) o grave (6 o más síntomas).

2 TRATAMIENTO

2.1 Tratamiento de trastornos por consumo de opiáceos

La elección del tratamiento debe ser una decisión compartida entre el clínico y el paciente, considerando las preferencias del paciente, historial de tratamiento y su entorno¹⁷.

Se dispone de fármacos opiáceos agonistas puros y parciales, especialmente metadona y buprenorfina, y antagonistas tales como naloxona y naltrexona.

A. Sobredosis de opiáceos

El tratamiento de la sobredosis requiere apoyo de las funciones vitales, incluida la intubación en caso necesario y la administración del antagonista opiáceo naloxona.

El objetivo del tratamiento es revertir la depresión respiratoria y no administrar una cantidad excesiva de naloxona que precipite un síndrome de abstinencia. Debido a que el efecto de la naloxona dura pocas horas y el de la mayoría de los opiáceos es mucho más prolongado, dicho fármaco se administra con frecuencia por perfusión intravenosa (mediante goteo y vigilancia estrecha) para proporcionar un nivel continuo de antagonismo durante 24-72 horas, según sea el opiáceo que se utilizó en la sobredosis⁹.

Por lo general, se administra de 0,4 a 2 mg de naloxona IV ó IM. Si inmediatamente después de su administración no se obtiene mejoría de la depresión respiratoria, puede repetirse a intervalos de 2-3 minutos. Si con 10 mg de naloxona no se produce una mejoría significativa, esto sugiere que la depresión es causada completa o parcialmente por otras afecciones o sustancias activas distintas de los opiáceos¹⁸.

El apoyo de las funciones vitales incluye administración de oxígeno y ventilación con presión positiva, administración de líquidos intravenosos, aplicación de vasopresores para tratar la hipotensión, y vigilancia cardíaca. La administración de carbón activado y el lavado gástrico pueden ser útiles en casos de ingestión, pero si el paciente está soporoso, se le debe intubar⁹.

B. Desintoxicación y mantenimiento:

Existe una amplia evidencia que apoya la combinación de tratamientos farmacológicos con el tratamiento psicosocial para una gestión óptima del TCO⁷.

- Desintoxicación:

La desintoxicación o retirada de opiáceos es necesario en pacientes dependientes fisiológicamente a opiáceos. Se considera el paso inicial a un tratamiento a largo plazo para promover la abstinencia. Se puede realizar de forma ambulatoria o mediante hospitalización, dependiendo de los síntomas de intoxicación y abstinencia, presencia de comorbilidades y cuestiones de seguridad⁷.

Se trata de una interrupción brusca o gradual del consumo del opiáceo del que ha desarrollado una dependencia física, utilizando para ello un conjunto de medidas farmacológicas e higiénico-dietéticas que alivian la sintomatología de la abstinencia¹⁹.

Existen dos estrategias de desintoxicación: agonistas opiáceos (metadona y buprenorfina) y el uso de agonista alfa-adrenérgico (clonidina) con o sin naltrexona⁷.

La metadona y la buprenorfina son opciones de primera línea. La elección dependerá del fármaco que será seleccionado para la terapia de mantenimiento. La clonidina se considera como fármaco de segunda línea^{7,20}.

1. Mantenimiento:

Continuar con el tratamiento después de finalizar la desintoxicación es esencial debido al alto riesgo de recaída. Aunque esta fase puede llevarse a cabo sin el uso de agonistas opiáceos, la evidencia disponible recomienda continuar con el tratamiento en la mayoría de los pacientes con TCO. Éste debe continuarse siempre y cuando el paciente continúe beneficiándose de él, siga en riesgo de recaída y no presente efectos adversos (EA) graves⁷.

El plan de mantenimiento debe individualizarse según: preferencias del paciente, historia de respuesta al tratamiento y evaluación de los EA a corto y largo plazo^{7,19}.

La terapia de mantenimiento con buprenorfina puede reducir el abuso de opiáceos en comparación con el placebo. Sin embargo, una revisión de la Cochrane encontró que la terapia de mantenimiento con metadona a dosis 60-120mg es más eficaz que buprenorfina⁷.

2.2 Fármacos utilizados en TCO

Agonistas opiáceos:

Los agonistas opiáceos actúan mediante la unión a los RO, proporcionando tres efectos dosis-dependientes: reducción/eliminación del síndrome de abstinencia, reducción/eliminación del deseo de consumo y bloqueo de los efectos euforizantes de otros opiáceos. Estos efectos son la base de los tratamiento de síndrome de abstinencia, desintoxicación y mantenimiento²¹.

- **Metadona:**

Agonista opiáceo de acción prolongada, se une y ocupa los receptores opiáceos mu, previniendo los síntomas de abstinencia durante 24 horas o más, reduce el deseo de los opiáceos y los efectos eufóricos del uso ilícito de opiáceos²¹.

La metadona se considera primera línea de tratamiento de mantenimiento y como alternativa en desintoxicación^{7,20}.

La dosis inicial es de 20-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, se puede aumentar hasta 40-60 mg/día en 1-2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento es de 60-100 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos²².

La metadona se absorbe por vía oral y sufre biotransformación hepática. La cantidad de metadona excretada por orina es pH dependiente: aumenta cuando esta es acidificada ya que es una base débil¹⁹.

Los EA destacados son: estreñimiento, somnolencia leve, sudoración excesiva y edema periférico. El uso de metadona, tanto en dosis terapéuticas como en sobredosis, se ha asociado con prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, que en algunos casos ha sido mortal²¹.

La metadona tiene una serie de interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo del sistema de isoenzimas del citocromo P450, específicamente 3A4. Existe evidencia de que CYP2D6 y CYP2B6 también pueden desempeñar funciones importantes en el metabolismo de la metadona. El uso concomitante de fármacos que inducen o inhiben estas isoenzimas puede afectar a los niveles séricos de metadona, pudiendo producir abstinencia o intoxicación o requerir un ajuste de la dosis diaria²¹.

- Buprenorfina:

Agonista parcial de opiáceos mu, reduce el uso ilícito de opiáceos cuando se usa en el tratamiento a largo plazo de pacientes con dependencia a opiáceos (TCO de moderado a grave)²¹.

La buprenorfina se considera primera línea en el tratamiento de desintoxicación y como alternativa en el mantenimiento⁷.

Dado que la buprenorfina es un agonista parcial de opiáceos mu con alta afinidad, puede desplazar los opiáceos agonistas completos del receptor y precipitar la abstinencia de opiáceos²¹.

Al iniciar la buprenorfina se recomienda que el paciente se abstenga de tomar otros opiáceos durante un período suficiente, para ingresar en un estado de abstinencia de opiáceos de leve a moderado. Este período variará en función de la vida media del opiáceo

utilizado por el paciente (por ejemplo, la abstinencia de heroína puede aparecer de 6 a 12 horas después de la última dosis, mientras que la abstinencia de la metadona será mucho más prolongada)^{7,21}.

La dosis inicial es 2-4 mg/día (generalmente 2 mg para aprovechar su capacidad agonista). Posteriormente, se puede incrementar a 4 mg el segundo día y 8 mg el tercero, siendo esta la dosis de mantenimiento^{17,19}.

Buprenorfina se asocia a naloxona para reducir el riesgo de su uso recreativo, ya que su utilización intravenosa provoca un cuadro de abstinencia inmediato en los adictos a opiáceos, además ha demostrado disminuir significativamente las tasas de recaída^{6,23}.

La retirada de buprenorfina debe hacerse gradualmente, normalmente 2 mg cada 1-2 semanas. Si es necesario un ajuste rápido (antes de una cirugía electiva o encarcelamiento), la dosis se puede reducir en 2 mg cada 1-3 días²¹.

Después de suspender la buprenorfina, sus concentraciones séricas disminuyen gradualmente, por lo que no se debe administrar otro opiáceo en las 24 horas posteriores a la retirada de buprenorfina²³.

Las características farmacocinéticas de la buprenorfina son: administración sublingual sin riesgo de sobredosis, primer paso hepático inactiva el 80% de producto absorbido por vía oral, rápida absorción, duración de acción prolongada, metabolismo hepático sin riesgo de acumulación y eliminación principalmente digestiva¹⁹.

Los EA de la buprenorfina incluyen: sedación, dolor de cabeza, náuseas, estreñimiento e insomnio.²¹.

La buprenorfina parece tener un menor potencial de sobredosis letal en comparación con la metadona. Se han notificado muertes por depresión respiratoria e hipoxia en caso de sobredosis de buprenorfina, principalmente en combinación con benzodiacepinas y alcohol o el abuso IV de dosis altas de buprenorfina.²¹.

Antagonistas opiáceos:

El tratamiento con antagonistas opiáceos evita que el paciente experimente intoxicación por opiáceos o dependencia fisiológica con el uso posterior y, por lo tanto, refuerza la abstinencia.

- Naltrexona:

Antagonista opiáceo con nula actividad agonista. Sus efectos derivan de un mecanismo competitivo con los RO del SNC. Presenta una alta afinidad por los RO, que supera en 150 veces a la morfina. En pacientes con TOC la naltrexona produce un bloqueo completo, reversible, de los efectos farmacológicos de los opiáceos, anulando la mayoría de sus efectos objetivos y subjetivos, incluyendo la depresión respiratoria, la miosis y la euforia¹⁹.

La naltrexona es efectiva como coadyuvante en el tratamiento del TOC junto con un programa de rehabilitación estructurado¹⁹.

La dosis total recomendada en la terapia de deshabituación es de 350 mg/semana, según varios esquemas posológicos, siendo los más recomendados.¹⁹

- 50 mg de naltrexona al día.

- 100 mg de naltrexona, lunes y miércoles y 150 mg el viernes.

También está disponible una formulación de depósito intramuscular de administración mensual. Su uso puede considerarse en pacientes con problemas de adherencia¹⁷.

Antes de comenzar con naltrexona es importante asegurarse de que no exista dependencia física residual a opiáceos. El periodo antes de instaurar el tratamiento con naltrexona dependerá de la vida media del opiáceo que estaba consumiendo el paciente. Puede realizarse el denominado “test de la naloxona” para verificar la abstinencia a opiáceos¹⁹.

La naltrexona se absorbe de forma rápida y completa tras su administración oral. Su efecto se produce en 15-30 minutos tras la administración oral y persiste un mínimo de 24 horas, pudiendo proporcionar bloqueos por 48 horas o más¹⁹.

La naltrexona se metaboliza principalmente a nivel hepático (glucoronización y conjugación) y la vía principal de eliminación es urinaria aunque existe una mínima eliminación por heces¹⁹.

Los EA a nivel digestivo (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, etc.) son los más habituales. Otros posibles EA de menor frecuencia son: cefalea, pérdida de apetito, vértigos, nerviosismo, fatiga, ansiedad, somnolencia, irritabilidad, erupciones cutáneas, eyaculación retardada, escalofríos, congestión nasal, dolor torácico, sudoración y lagrimeo. Para la evaluación de EA está indicada la realización de una analítica de sangre que incluya parámetros de función hepática y renal¹⁹.

- **Naloxona**

Antagonista opiáceo potente, pero de semivida corta, por lo que su uso se limita al tratamiento de la intoxicación por agonistas opiáceos.

Su corta semivida determina que pueda ser necesario repetir su administración para que no aparezcan de nuevo los síntomas.

Sólo se usa por vía parenteral a causa de su baja biodisponibilidad por vía oral.

Agonista α 2- adrenérgico:

Los agonistas alfa-2- adrenérgicos, clonidina y lofexidina alivian la abstinencia de opiáceos y logran la desintoxicación mediante la supresión de la actividad noradrenérgica central^{7,9}.

La clonidina se pauta en dosis inicial de 0,1 mg vía oral cada 4 - 6 horas y podrá ser aumentada hasta 0,2 mg según la tolerancia. Sus EA son: hipotensión y somnolencia, y su abstinencia puede precipitar inquietud, insomnio, irritabilidad, taquicardia y cefalea¹.

3 CASO CLINICO

3.1 Motivo el ingreso

Diciembre de 2014: Varón de 42 años que acude a urgencias por estado de agitación

3.2 Antecedentes personales

- **Antecedentes somáticos:**

- No alergias medicamentosas conocidas
- Crisis de probable etiología epiléptica. Quistes aracnoideos temporales.
- Protrusiones lumbares discales: L4-L5 y L5-S1.

Trastornos por uso de sustancias: anfetaminas o de acción similar (alucinógenos, cocaína y cannabis)

- Tórax en quilla, escoliosis. Dolor lumbar crónico en tratamiento con morfínicos, de los que realiza uso errático y abusivo.
- Hiperreactividad bronquial.
- Ex adicto a drogas por vía parenteral
- Virus Hepatitis B y C positivas
- Intervenido de fractura en peroné en 2010

– Antecedentes en Salud Mental:

Paciente en seguimiento por la Unidad de Conductas Adictivas y Salud Mental desde 1994. Múltiples ingresos en Unidad de Hospitalización Breve (UHB), por consumo de cocaína, cannabis y heroína; conductas antisociales, disruptivas y de carácter facticio.

Deterioro psicoorgánico por consumo prolongado de drogas. Consume opiáceos y benzodiazepinas de forma errática.

En 2013 ingresa para iniciar deshabituación a los opiáceos, aunque no completa el tratamiento.

– Tratamiento actual:

- Fentanilo parches 75 mcg cada 72 horas.
- Ácido valproico 1500 mg cada 24 horas vía oral
- Flufenazina IM,
- Paliperidona 6mg cada 12 horas, vía oral
- Diazepam: 5mg - 5mg - 15mg, vía oral,
- Quetiapina 100mg en la noche, vía oral
- Salmeterol/fluticasona 50/500 mcg si precisa.

3.3 Evolución clínica y tratamiento

A su llegada a urgencias, el paciente presenta agitación psicomotora, se muestra consciente pero sin cooperar en el interrogatorio. Sin posibilidad de contención física, por lo que requiere sujeción mecánica.

En la exploración física, se extrae un parche de fentanilo de la cavidad oral. Presenta estrabismo del ojo derecho, pupilas mióticas, resto de pares conservados y fuerza conservada. Latido cardíaco rítmico de buen tono, sin soplos ni disnea ni estertores. No presenta dolor abdominal.

El paciente es diagnosticado de intoxicación aguda por ingestión de parches de fentanilo.

Se decide como tratamiento dos ampollas de naloxona 0,4 mg IV, seguido de perfusión de naloxona durante 10 horas.

El paciente muestra mejoría clínica tras administración de naloxona. Se encuentra tranquilo y no recuerda lo sucedido. Niega intención autolítica, no presenta clínica depresiva mayor ni clínica psicótica activa. Buen estado general, lenguaje claro y bien estructurado. Sin otra semiología en ese momento sin psicopatología grave y/o urgente en el momento de actual, se le da el alta y posterior seguimiento por Salud Mental, manteniendo su tratamiento habitual.

Octubre de 2015: en seguimiento por la Unidad de Conductas Adictivas se realiza control de tóxicos (opiáceos, cocaína y cannabinoides) con resultado negativo y se incluye en el tratamiento buprenorfina/naloxona 8/2mg cada 8 horas, previa suspensión de parches de fentanilo. En noviembre se cambia de nuevo a parches de fentanilo por falta efectividad.

3.4 Discusión

El TCO es producido por un autoconsumo compulsivo de opiáceos a largo plazo. Este trastorno se presenta si el patrón de uso de opiáceos provoca un deterioro o un malestar significativo que se manifiesta por la presencia de ≥ 2 de los síntomas incluidos en guía DSM-5 durante un período de 12 meses. Según recoge la historia clínica del paciente presenta un deterioro psicoorgánico por el consumo crónico de opiáceos y presenta 9 de los síntomas recogidos en la guía DSM-5¹⁶.

SÍNTOMAS (DSM-5)	
x	Consumir opiáceos en cantidades mayores o por más tiempo de lo previsto
x	Desear de manera persistente o intentar sin éxito disminuir el uso de opiáceos
	Ocupar mucho tiempo para obtener la bebida, embriagarse o recuperarse de los opiáceos
x	Necesidad de consumir opiáceos
x	Incapacidad repetitiva de cumplir con las obligaciones en el trabajo, el hogar o la escuela a causa de los opiáceos
x	Continuación del uso de opiáceos a pesar de tener problemas sociales o interpersonales recurrentes debido a estas sustancias
x	Renunciar a importantes funciones sociales, el trabajo o las actividades recreativas a causa de los opiáceos
x	Uso de opiáceos en situaciones físicamente peligrosas
x	Continuación del uso de opiáceos a pesar de tener un trastorno físico o mental causado o agravado por los opiáceos
	Que tiene tolerancia a los opiáceos (no un criterio cuando el uso es médicamente apropiado)
x	Presentar síntomas de abstinencia de opiáceos o que recibir opiáceos debido a una abstinencia

El paciente inició el tratamiento con opiáceos con fines analgésicos para su dolor de lumbalgia, que junto al historial de antecedentes de consumo a múltiples sustancias como heroína, cannabinoides y cocaína, le ha desencadenado un TCO.

Al ingreso, estaba en tratamiento para el dolor con fentanilo, uno de los opiáceos con más riesgo de abuso.

El paciente acude a urgencias por ingesta de fentanilo presentando la sintomatología propia de una intoxicación aguda por opiáceos: miosis, confusión, dificultad para hablar, deterioro de la memoria, conservando su función cardiovascular.

Para revertir los EA característicos de la intoxicación de opiáceos se prescribe naloxona IV como antagonista puro de los receptores opiáceos. La dosis administrada al paciente es 0.8 mg IV, consiguiendo así el control de los síntomas sin requerir dosis adicionales. Para el diagnóstico de sospecha de sobredosis o intoxicación aguda por opiáceos se inicia con una dosis de 0.4 a 2 mg y si no se obtiene mejoría se puede repetir cada 2-3 minutos hasta un máximo de 10 mg. Si a estas dosis no se consigue mejoría, deben valorarse otras afecciones o sustancias activas distintas de los opiáceos¹⁸.

La naloxona puede administrarse vía IV o IM. La administración IV permite un efecto más rápido y por ello se recomienda en los casos agudos. En caso de administración IM, su acción aunque más lenta, tiene un efecto más prolongado. La duración de acción depende de la dosis y vía de administración oscilando entre 45 minutos y 4 horas. Además, debe tenerse en cuenta que las dosis IM son generalmente más altas que las dosis IV, y que deben adaptarse a cada paciente individualmente¹⁸.

La duración del efecto de algunos opiáceos es más prolongada que la del bolo intravenoso de naloxona. Por lo tanto, en los casos en los que se haya comprobado que la depresión ha sido inducida por dichas sustancias o si existe algún motivo para suponerlo, deberá administrarse como perfusión continua. La velocidad de perfusión se determina según cada paciente individualmente, dependiendo de la respuesta del paciente al bolo intravenoso y de la reacción del paciente a la perfusión intravenosa. Debe considerarse cuidadosamente el uso de la perfusión intravenosa continua y, si fuera necesario, debe emplearse asistencia respiratoria¹⁸.

Tras el ingreso por intoxicación aguda de opiáceos, el paciente es seguido por la UCA. Se realiza un intento de terapia de desintoxicación con buprenorfina/naloxona 8/2 mg cada 8 horas, previa suspensión del parche de fentanilo. Aunque las guías clínicas recomiendan el uso de metadona como agonista opiáceos de primera elección para la deshabituación frente a buprenorfina, esta elección debe basarse según beneficio y riesgo del paciente.

Al tratarse de un paciente con polimedicación psiquiátrica, existe riesgo de interacciones farmacológicas que afecten a los niveles en sangre de metadona y, por tanto, su efecto. Por ello, debe realizarse una adecuada revisión de interacciones farmacológicas. La administración concomitante de metadona y quetiapina está contraindicada ya que ambos presentan un alto riesgo de prolongación del intervalo QT. Sin embargo, la buprenorfina/naloxona no presenta dicha contraindicación.

Antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona se debe interrumpir el tratamiento con fentanilo escalonadamente. Las concentraciones de fentanilo decaen gradualmente tras su retirada disminuyendo al 50% en un periodo mínimo de 20 horas²⁴.

Para evitar que se precipite la abstinencia, la inducción con la asociación de buprenorfina y naloxona o solo buprenorfina debe realizarse cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia²⁵.

Sin embargo la combinación de buprenorfina/naloxona resulta ineficaz, a pesar de ser pautado a la dosis máxima reflejada en ficha técnica, 24mg/día.

Este paciente podría haberse beneficiado del efecto de la metadona como agonista opiáceo para el tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos, sin embargo el paciente no aceptó incluirse en el programa.

Por ello se decide continuar con la prescripción de fentanilo vía transdérmica.

Es importante valorar la relación beneficio/riesgo a la hora de iniciar el tratamiento con opiáceos en el dolor crónico en pacientes con antecedentes desencadenantes de TCO y llevar a cabo una atención integral y un seguimiento continuo en este tipo de pacientes. Se deben incorporar estrategias para mitigar los riesgos (incluso administrar naloxona) cuando existan factores de riesgo elevado de sobredosis, como antecedentes de trastorno por uso de sustancias, dosis elevadas o uso concomitante de benzodiacepinas.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. O'Malley GF, Jefferson T, O'Malley R. Trastorno por abuso de opiáceos y rehabilitación. Manual MSD. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/temas-especiales/drogas-recreativas-y-tóxicas/trastorno-por-abuso-de-opiáceos-y-rehabilitación>
2. Strain E. Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis. Uptodate. Disponible en: <https://www.uptodate.com>. Consultado: 06/11/2018.
3. Informe de utilización de medicamentos opiáceos en España durante el periodo 2008-2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opiáceos-2008-2015.pdf>

4. Muriel C, Santos J, Sánchez FJ. Farmacología de los analgésicos opiáceos. Máster del dolor. vol.7:9. Disponible en: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf>
5. Velázquez P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana. 18 Ed. 215. 2009
6. Bujedo B. Dependencia y deshabituación de opiáceos. Manual de Medicina Del Dolor: Fundamentos, evaluación y tratamiento. Sociedad Española Del Dolor. 2016 Jul. Cap 15: 131-144.
7. Ashwin A, Jonathan C, Douglas M. Opioid use disorder. BMJ Best practice. APR 2018. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200>.
8. Sharma B, Bruner A, Barnett G, Fishman M. Opioid Use Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2016 Jul;25(3):473-87
9. Kaasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19ª edición. Capítulo 468.
10. Henche Ruiz A.I. El auge de la analgesia opioide. Problemas relacionados con su uso a largo plazo. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. Vol 17 (3): 3-5. 2016.
11. Alvarez, Y. Farmacología de los opiáceos. Adicciones. 2005; 17. Supl 2: 25.
12. Arbonés E, Montes A. Riesgos asociados al abuso de opiáceos. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya. Vol. 14, núm.4 Oct-Dic 2011
13. Mustone L, Keahey D, Dixon K. Opioid use disorder: A public health emergency. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 31(10):47-52, Oct 2018
14. G Mateu, M Astals, M Torrens. Comorbilidad psiquiátrica y trastorno por dependencia de opiáceos del diagnóstico al tratamiento. Adicciones Vol. 17: 111-122. 2005.
15. Fernández JJ, Pereiro C. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Junta Directiva de Socidrogalcohol. 2007
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013

17. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid use. J Addict Med. Volume 9, Number 5, September/October 2015.
18. Ficha técnica de naloxona. Disponible en : <https://cima.aemps.es/cima>
19. Fernández Miranda JJ, Pereiro Gómez C. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. I.S.B.N.: 978-84-9333094-1
20. UNODC-WHO International Standards for the Treatment of Drug Use Disorders. March 2017
21. Pharmacotherapy for opioid use disorder. Uptodate. Disponible en: <https://www.uptodate.com>. Consultado: 06/11/2018.
22. Ficha técnica de metadona. Disponible en : <https://cima.aemps.es/cima>
23. Ficha técnica de buprenorfina. Disponible en : <https://cima.aemps.es/cima>
24. Ficha técnica de Durogesic®. Disponible en : <https://cima.aemps.es/cima>
25. Ficha técnica de Suboxone®. Disponible en : <https://cima.aemps.es/cima>