

N06A. antidepresivos

Se acepta en general que la depresión está relacionada con la reducción de la transmisión del impulso nervioso en zonas específicas del SNC, reducción motivada por un déficit de neurotransmisores en la sinapsis.

Pero, sin abandonar esta hipótesis fundamental, se ha discutido e investigado mucho si el neurotransmisor deficitario es la *serotonina* o la *noradrenalina*. Hasta el momento no hay una teoría coherente que relacione cuadros clínicos específicos de depresión con un tipo determinado de mediador químico del impulso nervioso.

El desarrollo de medicamentos específicos para un tipo de neurotransmisor (ejemplo: los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina) no han clarificado el problema ya que, como veremos más adelante, no hay diferencia significativa en los resultados respecto a los antidepresivos no específicos o a los que actúan preferentemente sobre otro tipo de neurotransmisor.

Es probable que la depresión sea una manifestación común de distintas alteraciones neurobioquímicas donde subyace un déficit de uno u otro neurotransmisor, de una combinación de ellos, y muy posiblemente de otros factores no identificados.

tipos de antidepresivos

Todos los antidepresivos actúan aumentando la concentración de aminas neurotransmisoras en la sinapsis.

Una vez producido el impulso nervioso, el 95% de aminas liberadas son vueltas a recaptar por la neurona presináptica en preparación del siguiente impulso. El 5% no recaptado es destruido por el enzima *mono-amino-oxidasa* (MAO). Las pérdidas de neurotransmisores son repuestas a partir de precursores metabólicos.

Hay por consiguiente tres posibilidades de aumentar la concentración sináptica de mediadores de la transmisión:

1.- Inhibir su recaptación por la neurona presináptica.

Este es el mecanismo de acción de los **antidepresivos tricíclicos y afines**, que son el tratamiento de elección en la actualidad.

2.- Impedir su destrucción por la MAO.

Los **inhibidores de la mono-amino-oxidasa** (MAO) se usan sobre todo en casos resistentes a los medicamentos anteriores y en las denominadas *depresiones atípicas*.

3.- Administrar precursores de aminas neurotransmisoras.

Estos precursores deben ser capaces de atravesar la barrera hematorraquídea. Sólo se ha conseguido eficacia antidepresiva con precursores de serotonina. Se ha usado el **L-triptófano** y en España está disponible el **5-hidroxitriptófano**.

El papel de los precursores de serotonina en el tratamiento de la depresión no está bien establecido. Se suelen considerar como fármacos a ensayar en cuadros refractarios, usualmente combinados con la medicación convencional.

N06A1A. Antidepresivos tricíclicos y afines

N06A3A. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los medicamentos de este grupo se suelen subdividir en *tricíclicos*, *heterocíclicos* e *inhibidores específicos de la recaptación de serotonina*.

Los *antidepresivos tricíclicos* son los fármacos clásicos del grupo. Se denominan así porque la molécula está formada por tres anillos carbonados.

Posteriormente fueron apareciendo medicamentos a los que no es aplicable tal calificativo porque están constituidos por cuatro ciclos, dos, uno, o bien carecen de estructura cíclica. Se suelen denominar, con notoria impropiedad química, *heterocíclicos* o *antidepresivos de segunda generación*. Incluiremos aquí, a efectos de discusión, el **alprazolam** (ver grupo N05B1B), una benzodiazepina con efectos antidepresivos equivalentes a los de los fármacos clasificados propiamente como tales.

Los *inhibidores selectivos de recaptación de serotonina* son un grupo disgregado del anterior, que ha adquirido entidad propia por tener propiedades farmacológicas uniformes y por la aceptación entre los prescriptores.

La clasificación es bastante artificial, y no sólo por el hecho de mezclar criterios de estructura química y de acción farmacológica. El grupo es más homogéneo de lo que la subdivisión anterior pudiera dar a entender. Todos los medicamentos actúan por inhibición de la recaptación de neurotransmisores. Bloquean la recaptación de noradrenalina, serotonina o más raramente dopamina. La inhibición puede ser general o selectiva hacia un determinado tipo de neurotransmisor.

Las diferencias en selectividad hacia los transmisores no se traducen en diferencias de eficacia terapéutica. Todos los fármacos del grupo tienen aproximadamente la misma eficacia y el mismo tiempo de latencia antes de manifestarse la acción. Hay enfermos que responden mejor a unos que a otros, pero hasta el momento no se han podido correlacionar subtipos de depresión con tratamientos específicos. La metodología de tratamiento es ensayar sucesivamente medicamentos hasta obtener resultados satisfactorios.

En cambio hay diferencias en el perfil de efectos secundarios, y este es el principal criterio de selección. Es importante tener en cuenta que sólo una parte de los efectos indeseables de los antidepresivos tricíclicos están relacionados con la inhibición de la recaptación de neurotransmisores. Hay también efectos que se deben al bloqueo de receptores de otros tipos de mediadores bioquímicos (acetilcolina, histamina, etc.), y estos efectos son perfectamente separables de la acción farmacológica principal. En el cuadro I se desarrolla este concepto.

cuadro i. principales efectos secundarios de los antidepresivos triciclicos y afines

relacionados con la accion antidepresiva
Por inhibición de la recaptación de noradrenalina • Taquicardia • Temblor • Ansiedad/agitación
Por inhibición de la recaptación de serotonina • Náuseas
no relacionados con la accion antidepresiva
Por bloqueo de receptores de acetilcolina

– Efectos anticolinérgicos (Sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria...)

Por bloqueo de receptores de histamina

- Sedación/somnolencia

Por bloqueo de receptores α -adrenérgicos

- Hipotensión ortostática

Los antidepresivos tricíclicos clásicos presentan toda la panoplia de efectos indeseables descritos en el Cuadro I (en menor o mayor medida, según el fármaco de que se trate). Los antidepresivos heterocíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina no tienen acción sobre receptores anticolinérgicos. La acción sobre otros receptores no involucrados en la depresión va de intensa a nula, según el medicamento. Por consiguiente no producen efectos anticolinérgicos y la incidencia e intensidad de la sedación o de la hipotensión ortostática son variables. En cambio presentan efectos que no se ven con la medicación clásica, a veces graves, pero siempre con incidencia muy baja. En el Cuadro II se detallan los antidepresivos principales del grupo y sus efectos adversos. La incidencia de sedación se correlaciona bastante bien con la de hipotensión ortostática (salvo en el caso del alprazolam) y se han refundido en la misma columna. Los efectos no deseables derivados de la inhibición de la recaptación de neurotransmisores tienen que aceptarse como acompañantes inevitables de la acción farmacológica. Así la inhibición de la recaptación de serotonina suele producir una incidencia relativamente alta de náuseas y vómitos. Sin embargo es un efecto más benigno que las consecuencias de la inhibición de la noradrenalina, a las que se atribuye la toxicidad cardíaca en los cuadros fatales de sobredosis. La posibilidad de ingestión masiva con fines de suicidio debe siempre tenerse presente al evaluar la seguridad de los antidepresivos.

cuadro ii. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS antidepresivos

medicamento	acción sedante o hipotensión	efectos anticolinérgicos	otros efectos adversos
TRICICLICOS			
Amitriptilina	+++	+++	Temblor. Trastornos del ritmo y la conducción cardíaca. Por lo general peligrosos en sobredosis.
Clomipramina	+	++	
Doxepina	+++	++	
Imipramina	++	++	
Lofepramina	+	+	
Nortriptilina	+	+	
Trimipramina	+++	+++	
HETEROCICLICOS			
Alprazolam	+++	"	Acción sedante por ser una benzodiazepina , pero no produce hipotensión ortostática. Riesgo de dependencia a benzodiazepinas.
Amoxapina	++	++	Tiene acción antidopaminérgica: raramente galactorrea, reacciones extrapiramidales o disquinesia tardía.
Maprotilina	++	++	Raramente convulsiones o erupciones cutáneas. Peligrosa en sobredosis.
Mianserina	+++	"	Discrasias sanguíneas (raramente neutropenia). Relativamente seguras en sobredosis.
Mirtazapina	+++	"	
Trazodona	+++ / +	"	

Nefazodona			Priapismo muy raro (en especial, con nefazodona). Relativamente seguras en sobredosis.
Venlafaxina	+	+	Náuseas. Puede producir hipertensión. Relativamente segura en sobredosis.
Viloxazina	+	+	Náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales frecuentes. Relativamente seguras en sobredosis.
Reboxetina			
INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACION DE SEROTONINA (ISRS)			
Citalopram	"	"	Frecuentemente náuseas, cefaleas o insomnio. Relativamente seguros en sobredosis.
Fluoxetina	"	"	
Fluvoxamina	"	"	
Paroxetina	"	"	
Sertralina	"	"	
Venlafaxina			

Como puede comprobarse del cuadro II, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina apenas tienen otros efectos adversos que las náuseas inherentes a su mecanismo de acción. Son también relativamente seguros en casos de sobredosificación. Esta es la razón de su actual popularidad.

Sin embargo los antidepresivos tradicionales siguen siendo una alternativa válida y los efectos secundarios no son en general insoportables. La sedación es un efecto secundario relativo: en enfermos excitados o con insomnio puede ser interesante elegir un medicamento de alto poder sedante, mientras que en inhibidos o retraídos conviene que la medicación tenga la mínima acción depresora central posible.

La acción anticolinérgica es siempre indeseable, pero hay grandes diferencias de susceptibilidad individual y es frecuente el acostumbamiento al continuar el tratamiento. La hipotensión ortostática puede ser un problema importante en ancianos y deben evitarse en lo posible los medicamentos que la produzcan.

tratamientos alternativos

Con cualquiera de los medicamentos citados, hay que esperar entre un 9% y un 40% de respuesta inadecuada. Antes de dictaminar un fracaso terapéutico es importante repasar las causas corregibles de respuesta insatisfactoria, especialmente:

- Tiempo desde comienzo del tratamiento. Casi todos los antidepresivos tardan de 2 a 3 semanas en hacer efecto.
- Cumplimiento de las instrucciones sobre medicación por parte del enfermo o sus familiares. Si no toma el medicamento por razones psicológicas, culturales, etc., será poco útil cambiar. Si las razones de no cumplimiento son los efectos secundarios, el cambio de medicamento puede solucionar el problema.
- Dosificación adecuada. Existe una gran variabilidad en la respuesta a cada antidepresivo. Los niveles sanguíneos a una dosis determinada pueden variar hasta por un factor de 30. Parece claro que los niveles sanguíneos se correlacionan con el efecto, pero no se han podido aún establecer reglas aplicables a la práctica clínica corriente. En general debe recurrirse al ajuste individual tomando como criterios limitativos la aparición de la respuesta o de efectos secundarios intolerables. Las dosis deben elevarse escalonadamente, esperando una o dos semanas antes de evaluar el efecto de cada nivel de dosificación.
- El diagnóstico es correcto. Hay subtipos de depresión que responden mal a los antidepresivos tricíclicos y requieren otra medicación. Tal es el caso de la depresión atípica (es mejor usar IMAO) o las depresiones

psicóticas (usar una combinación antidepresivo/antipsicótico, o ensayar la amoxapina).

Una vez establecido que la medicación es ineficaz, hay que ensayar un tratamiento alternativo. No parece existir ningún criterio específico sobre este aspecto. Hay quien recomienda pasar a un antidepresivo heterocíclico si se estaba usando un tricíclico, y viceversa, pero dada la variabilidad de propiedades dentro de ambos grupos, posiblemente sea igual de eficaz seguir el criterio de menor incidencia de efectos adversos.

Si se estima que existe una falta general de respuesta a este grupo terapéutico pueden ensayarse IMAO o **5-hidroxitriptofano**. Un medicamento potencialmente útil en casos refractarios es la **carbamazepina** (ver grupo N03A1A).

Otra alternativa son los tratamientos combinados. No se aconseja asociar dos tricíclicos (o tricíclico + heterocíclico) en caso de falta de respuesta a uno solo. Añadir un IMAO a un tratamiento con tricíclicos (procurar no invertir el orden) estuvo en tiempos contraindicado, pero hoy se acepta que es una combinación manejable y que puede resolver cuadros resistentes a terapia monofármaco. Es un tratamiento que debería reservarse a unidades especializadas, por el potencial de interacciones.

Existe bastante evidencia de que la adición de **litio** (manteniendo niveles plasmáticos de 0,5–0,8 mmol/l) puede mejorar en unas tres semanas al 50–60% de los pacientes que no responden a antidepresivos tricíclicos y afines. Otra posibilidad algo más controvertida es añadir al tricíclico una dosis diaria de 20–40 mcg de **liotironina** (ver grupo H03A1A). También se usa a veces la **bupiriona**

tratamientos de mantenimiento y profilácticos

Una vez resuelto el episodio agudo, el tratamiento se mantiene durante seis meses (algunas veces se prolonga hasta un año). Se suele recomendar usar la misma dosis que resolvió la fase aguda, pero muchos clínicos la reducen. Transcurrido el período de mantenimiento, el tratamiento se suspende reduciendo la dosis progresivamente en una semana.

En casos recurrentes, debe considerarse un *régimen profiláctico*. Hay todavía muchas incertidumbres en la profilaxis de la depresión. No se sabe si unos medicamentos son más eficaces que otros, la dosis óptima o la duración adecuada. Por el momento son aplicables las siguientes reglas:

- Son candidatos a profilaxis los pacientes que hayan tenido más de un episodio de depresión severa, o que hayan sufrido varios episodios depresivos en los últimos cinco años.
- Usar preferentemente un medicamento que haya mostrado ser eficaz y bien tolerado en el paciente. La dosis debería ser la más próxima posible a la terapéutica que no produzca efectos secundarios molestos.
- Por los datos actuales, un régimen profiláctico correcto no pierde eficacia durante dos años o más de tratamiento continuado.

tabla iii. usoS DE LOS antidepresivos

Indicación	Antidepresivo	Comentarios
Primera elección en general	Tricíclicos: <i>nortriptilina</i> , <i>lofepramina</i> ISRS	La nortriptilina y la lofepramina se consideran los más seguros de los tricíclicos. Los inhibidores de recaptación de serotonina tienen ahora mucha aceptación, sobre todo en tratamiento de ancianos.
Depresión con agitación, insomnio o ansiedad marcadas	Doxepina	Tiene la reputación de ser el más sedante de todos los antidepresivos.
Distimia	ISRS	

	Tricíclicos IMAO	La distimia es una alteración depresiva de carácter crónico aunque de menor intensidad que la depresión mayor. La eficacia de los diferentes tipos de antidepresivos en esta indicación es muy semejante, aunque estadísticamente el porcentaje de pacientes respondedores es algo más alto con los IMAO y ISRS, que con los tricíclicos. Además, estos últimos son peor tolerados que los anteriores.
Depresión asociada a enfermedades orgánicas	Tricíclicos ISRS	Se estima que el 25% de los pacientes con depresión asociada a cáncer, diabetes, esclerosis, infarto, responden de forma completa al tratamiento con antidepresivos. En general, los tricíclicos producen resultados algo mejores, pero también más efectos adversos.
Cuadros marcados de fobias u obsesión (neurosis obsesivo-compulsivas)	Tricíclicos: <i>clomipramina</i> ISRS	La clomipramina y los inhibidores de recaptación de serotonina tienen porcentajes parecidos de eficacia, pero hay diferencias individuales de respuesta y pueden ensayarse sucesivamente en caso de fracaso. Por lo general los índices de eficacia son inferiores a los obtenidos en depresión. Pueden tardar 10 o 12 semanas en hacer efecto.
Cuadros concurrentes de enfermedad cardíaca	Mianserina Alprazolam ISRS	Mejor evitar totalmente los antidepresivos, si fuese posible.
Antecedentes de enfermedad convulsiva	Trazodona/Nefazodona Viloxacina/Reboxetina	Evitar especialmente maprotilina a dosis altas.
Hipertensión severa	Como enfermedad cardíaca	La mayoría de los antihipertensivos usuales (diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas de calcio, etc.) no interaccionan con los antidepresivos. Sólo hay que tener cuidado en la selección del antidepresivo en pacientes bajo tratamiento con derivados de la guanetidina o con clonidina.
Obesidad	ISRS Trazodona	La mayor parte de los antidepresivos pueden producir aumento de peso. Cuando esto es un problema, los de menor incidencia son los de la columna precedente.
Tratamiento de enuresis nocturna	Tricíclicos	Es el más experimentado es la imipramina , aunque otros tricíclicos pueden ser eficaces, como es el caso de amitriptilina, clomipramina, viloxazina y desipramina, pero no la mianserina. Su eficacia es equiparable a la de la desmopresina, pero producen más efectos adversos que ésta. La respuesta terapéutica finaliza con el tratamiento y a largo plazo no se conoce bien cómo evoluciona. Evitar el tratamiento en menores de 6 años.

SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS

La supresión radical del tratamiento con fármacos antidepresivos puede conducir a la aparición de una serie de efectos adversos potencialmente graves. Este fenómeno, que ya tiene importantes implicaciones en el tratamiento de la depresión, se ve realzado por el hecho de la creciente prescripción de antidepresivos para cuadros no depresivos (trastornos obsesivo-compulsivos, crisis de angustia – ataques de pánico–, etc).

La incidencia de este tipo de efectos varía notablemente, aunque son más comunes e intensos tras períodos prolongados de tratamiento. Como ejemplo de esto, un estudio doblemente ciego ha encontrado que dos semanas después de suspender un tratamiento de 12 semanas con paroxetina, se produjeron eventos adversos

(mayoritariamente leves o moderados) en el 35% de los pacientes, frente a un 14% en los controles.

Las reacciones de supresión no están relacionadas con un simple caso de recurrencia del cuadro depresivo, ya que comienzan habitualmente de forma brusca al cabo de pocos días tras la suspensión del tratamiento (o tras un cambio de dosificación), resolviéndose también en poco tiempo (entre un día y tres semanas). Por el contrario, la recaída en la depresión raramente se produce durante la primera semana tras el abandono del tratamiento, tendiendo a desarrollarse de forma gradual y a hacerse crónica.

Los síntomas de supresión varían notablemente según el tipo de antidepresivo utilizado. Sin embargo, existe una pléyade de síntomas comunes para todos los antidepresivos. Entre ellos pueden citarse alteraciones gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal, diarrea), alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas), distrés somático general (sudación, letargo, cefalea), así como alteraciones afectivas (bajo estado de ánimo, ansiedad, irritabilidad).

Con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) los síntomas más comunes es el vértigo y la fotofobia, así como diversas formas de parestesia (a veces experimentadas como sensación de descarga eléctrica).

Aunque estos síntomas pueden solaparse con manifestaciones de ansiedad y depresión, la mayoría de los síntomas de supresión son claramente diferenciables, entre otros motivos porque desaparecen rápidamente (un día) tras la reinstauración del tratamiento. Por el contrario, las recaídas depresivas responden más lentamente.

Aunque pudiera parecerlo, los síntomas de supresión brusca del tratamiento no implican la existencia de dependencia farmacológica, ya que esta última se caracteriza por la presencia de tolerancia, incapacidad para controlar el uso del medicamento y otras manifestaciones farmacológicas y psicológicas específicas que no se producen en los cuadros de supresión.

Las reacciones de supresión brusca de antidepresivos son importantes porque en algunos casos pueden conducir a cuadros severos que incluso pueden cronificarse. Pero sobre todo, son importantes porque frecuentemente no son adecuadamente diagnosticadas y conducen a tratamientos inadecuados e incluso abiertamente contraproducentes.

La norma más común para suspender un tratamiento antidepresivo que haya durado más de ocho semanas consiste en ir reduciendo la dosis a lo largo de un período no inferior a un mes. En cualquier caso, es especialmente importante informar a los pacientes acerca de esta cuestión.

N06A2A. Inhibidores de la *monoamino oxidasa* (IMAO)

Los IMAO se introdujeron en terapéutica al mismo tiempo que los antidepresivos tricíclicos clásicos, pero el potencial de interacciones con otros medicamentos y con alimentos ricos en tiramina los ha relegado al papel de medicamentos que se usan en los casos en que los antidepresivos tricíclicos y afines no estén indicados o no sean eficaces.

La eficacia general de los IMAO es comparable a la de los antidepresivos tricíclicos, pero hay subgrupos de pacientes que suelen responder mejor a ellos, como son la llamada depresión atípica o la acompañada de ansiedad intensa o fobias.

La mono-amino-oxidasa es un enzima ampliamente distribuida en el organismo. En la actualidad se acepta que hay al menos dos variantes (isoenzimas) de la MAO que se designan como MAO-A y MAO-B. Se diferencian en la distribución en el organismo y en el sustrato que catalizan (la MAO-A es selectiva hacia la noradrenalina y la serotonina, entre otros) pero las diferencias son muy relativas. La mayoría de los órganos tienen mezcla de las dos isoenzimas (en proporciones diferentes) y las dos pueden catalizar el metabolismo de

las mismas aminas biógenas (unas quince): la selectividad se pierde al aumentar la concentración del sustrato.

Los IMAO tradicionales son inhibidores inespecíficos e irreversibles de la MAO, que mantienen el efecto hasta que vuelve a generarse el enzima (unas dos semanas). Más recientemente se han desarrollado inhibidores selectivos y reversibles, de forma que ahora nos encontramos en el mercado con los siguientes tipos de medicamentos:

- *No selectivos e irreversibles (IMAOS clásicos):* **Tranilcipromina**
- *Inhibidores reversibles de MAO-A:* **Moclobemida**
- *Inhibidores irreversibles de la MAO-B:* **Selegilina**

El único IMAO clásico que permanece en el mercado es la **tranilcipromina**. No es precisamente el más deseable: tiene un incidencia bastante alta de crisis hipertensivas y una acción estimulante de tipo anfetamínico que puede inducir al abuso.

La **moclobemida** es un inhibidor específico y reversible de la MAO-A. Por consideraciones teóricas y experimentales, el hecho de ser reversible (no la especificidad) hace que sean menos probables las reacciones adversas por interferencia con alimentos y medicamentos, pero de momento no se puede asegurar que esté libre de ellas. La moclobemida es un fármaco poco experimentado y su papel en terapéutica no está definido aún. La eficacia parece semejante a la de los demás antidepresivos.

Los inhibidores selectivos de la MAO-B tienen acción antidepresiva muy débil. La **selegilina** se usa sobre todo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (ver grupo N04A).

CRISIS HIPERTENSIVAS CON IMAO

La capacidad de los IMAO de inhibir de forma total y no selectiva la monoaminoxidasa favorece la acumulación en el organismo de aminas vasopresoras exógenas pudiendo dar lugar a crisis hipertensivas. Es posible esta interacción con muchos medicamentos y con alimentos ricos en tiramina. La incidencia y gravedad del fenómeno es menor de lo que se creyó en otros tiempos, pero el paciente debe ser cuidadosamente instruido sobre los medicamentos y alimentos que debe evitar. Se resumen a continuación los más importantes:

Medicamentos

Levodopa, 5-hidroxitriptofano, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas y anorexígenos tipo anfetamínico, cafeína en grandes dosis. Simpaticomiméticos (efedrina, fenilefrina, etc.: cuidado con los medicamentos sin receta para afecciones respiratorias).

Alimentos:

Quesos fermentados, incluyendo los suizos (Gruyere, Emmenthal), Brie, Camembert, etc.

Salazones, embutidos curados, extractos y concentrados de carne, pasas e higos secos, habas, chocolate, cerveza, vinos aromáticos (especialmente jerez) y vinos tintos. Gran cantidad de café o té.

La interacción puede producirse hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento.

N06A4A. Medicamentos contra depresiones bipolares

El medicamento de elección contra la enfermedad maniaco-depresiva es el **litio**, usualmente en forma de carbonato. El mecanismo de acción es desconocido, pero es capaz de mejorar tanto la fase maníaca como la

depresiva.

La eficacia en manía es del orden del 70–80%, comenzando el efecto a la una o dos semanas del inicio del tratamiento. La sintomatología relacionada con el humor es la que mejor responde, la agitación y la hiperactividad se tratan mejor con neurolépticos.

En la fase depresiva de la depresión bipolar, la acción es semejante a la de los antidepresivos clásicos, tanto en índice de eficacia como en tiempo de comienzo de acción (dos a cuatro semanas). Sin embargo en depresión unipolar la eficacia del litio es inferior a la de los antidepresivos. Sólo se utiliza como terapia aditiva en caso de fracaso del tratamiento principal (ver el apartado *Tratamientos alternativos* en el grupo N06A1A).

La terapia de mantenimiento con litio permite la estabilización del humor de los pacientes, pero los síntomas revierten con rapidez al suspender el tratamiento. Las posibles pérdidas de control se resuelven añadiendo un neuroléptico o benzodiazepina en episodios de manía o un antidepresivo en las fases depresivas, sin suspender la medicación de base.

El principal inconveniente del litio es que el margen terapéutico es muy estrecho. Tiene una importante panoplia de efectos adversos que dependen de los niveles plasmáticos del ión. La dosificación se establece controlando niveles plasmáticos y hay que estar siempre alerta ante posibles interacciones medicamentosas que puedan modificar los parámetros farmacocinéticos (diuréticos, antiinflamatorios, etc.). Es prudente reservar el tratamiento a unidades especializadas.

Las alternativas al litio son poco satisfactorias. La **carbamazepina** (ver grupo N03A1A) tiene acción estabilizante del humor, pero parece perderla en tratamientos continuados. El **valproato sódico** puede ser efectivo en episodios agudos de manía.

N03. antiepilepticos

Los medicamentos incluidos en este apartado actúan reduciendo el ritmo acelerado de descarga neuronal inductor de las convulsiones, pero no afectan a la etiología.

Tradicionalmente el grupo se ha basado más en la experiencia clínica que en el conocimiento farmacológico. Por ello se han dividido en antiepilepticos *efectivos en ataques tónicos-clónicos* (gran mal) y los efectivos en *ataques de ausencia* (pequeño mal). Pero en la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento de los fenómenos electrofisiológicos que intervienen en la transmisión del impulso neuronal y del mecanismo de acción de los anticonvulsivantes.

En el mecanismo de despolarización/repolarización de la neurona intervienen principalmente los iones *sodio* y *cloruro*, que atraviesan la membrana celular por canales específicos. La despolarización mediada por el ión *calcio* sólo parece ser importante en las estructuras talámicas donde se originan los cuadros generalizados.

La transmisión del impulso nervioso a nivel sináptico está mediada por dos neurotransmisores principales: el **ácido glutámico**, que actúa como excitador favoreciendo la despolarización de la neurona al abrir los canales iónicos de Na⁺, y el **GABA** que ejerce papel inhibitor al inducir la apertura de canales de Cl⁻. Los anticonvulsivantes pueden actuar por tanto a dos niveles: *inhibiendo la acción de ácido glutámico o favoreciendo la acción del GABA*. Por otra parte el mecanismo de acción puede centrarse en la liberación del neurotransmisor a nivel presináptico o en la acción sobre los canales iónicos a nivel postsináptico.

En la Tabla I clasificamos los medicamentos comercializados de acuerdo con estos criterios. Como puede verse, el único hueco farmacológico es que en estos momentos no hay fármacos que inhiban directamente la liberación presináptica de ácido glutámico. Todas las demás posibilidades están cubiertas por uno o varios medicamentos. El **ácido valproico** es una molécula con multiplicidad de acciones y por tanto difícil de

clasificar.

Los criterios farmacológicos permiten hacer una clasificación más racional de los medicamentos, e incluso sacar algunas conclusiones prácticas importantes, pero como norma general van a tener poca influencia en la selección de la terapia apropiada, que sigue teniendo mucho de empírica y donde es importante la respuesta individual y los efectos adversos los medicamentos. La Tabla III recoge las recomendaciones generales de tratamiento para los tipos principales de epilepsia.

inicio del tratamiento

Una cuestión en debate es la conveniencia de iniciar el tratamiento tras el primer ataque. Un porcentaje variable (las estimaciones van del 16 al 62%) de los pacientes que sufren un episodio convulsivo no vuelve a tener otro aunque no haya sido medicado. Por consiguiente, la norma general es esperar al segundo ataque antes de iniciar el tratamiento.

En adultos puede ser difícil aplicar esta regla por las repercusiones laborales, en la conducción de automóviles, etc. En cualquier caso la decisión de introducir una terapia antiepiléptica crónica sobre la base de un único episodio debe ser sopesada cuidadosamente teniendo en cuenta los factores de riesgo de recurrencia (electroencefalograma anormal, historia familiar de epilepsia, lesión neurológica previa, etc.).

Ensayos controlados han establecido que un 60% de los pacientes responden bien al primer fármaco ensayado y un 55% de los restantes terminan respondiendo a la monoterapia mediante cambio de medicación. Sólo un 10% de los pacientes obtienen mayor beneficio de una combinación de medicamentos que de un régimen monoterápico. Este concepto ha cambiado el enfoque del tratamiento antiepiléptico, que tradicionalmente se basaba en un régimen escalonado aditivo que desembocaba rápidamente en la politerapia. La idea prevalente en la actualidad es el cambio de medicación hasta encontrar el adecuado.

En cualquier caso, la clave del tratamiento antiepiléptico reside en buscar un equilibrio entre la eficacia y los efectos colaterales. La dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente. Ayuda bastante un buen conocimiento de las características farmacocinéticas y en muchos casos es útil la determinación de niveles plasmáticos (ver tabla II).

En particular es importante tener en cuenta el *tiempo que tarda cada medicamento en alcanzar niveles plasmáticos estables*, porque un cierto número de fracasos de la terapia son atribuidos al abandono prematuro del fármaco por no obtener respuesta en un plazo corto.

tabla i. clasificacion de ANTIEPILÉPTICOS

INHIBIDORES DE LA EXCITACIÓN	
Bloquean los canales de Na⁺. <i>Los bloqueantes puros de sodio son efectivos en ataques parciales y secundariamente generalizado, y en cuadros generalizados tónico-clónicos, pero no lo son en cuadros de ausencia: en algunos casos (carbamazepina) pueden agravarlos.</i>	
Carbamezapina	Muchos clínicos la consideran de primera elección en epilepsias parciales o secundariamente generalizadas.
Fenitoína Fosfenitoína	Posiblemente el antiepiléptico más experimentado. La eficacia es semejante a la de carbamazepina pero el margen terapéutico es muy estrecho. Es importante controlar los niveles plasmáticos. La fosfenitoína es un profármaco hidrosoluble de la fenitoína, cuyo objetivo terapéutico es sustituir las inyecciones IV de fenitoína, permitiendo una administración más rápida.
Lamotrigina	El mejor estudiado de los nuevos antiepilépticos, pero aun falta algo de experiencia. La eficacia parece semejante a los dos anteriores, la tolerancia general es mejor. Puede

	producir erupciones cutáneas que a veces obligan a suspender el tratamiento. Es útil en cuadros parciales o generalizados resistentes a la terapia tradicional, y se acepta ya como primer tratamiento. Hay evidencia anecdótica de que puede ser eficaz en ausencias, pero no hay ensayos concluyentes.
Acido Valproico	Tiene un mecanismo de acción múltiple y como consecuencia es el antiepiléptico de mayor amplitud de acción disponible, especialmente útil en cuadros mixtos. Su aplicación está limitada por los problemas de hepatotoxicidad (muy raros, pero graves) que aparecen generalmente en niños menores de dos años bajo politerapia, sobre todo si tienen otras patologías concurrentes.
Topiramato	Actúa a un triple nivel, lo que justifica en parte la amplitud de su espectro: • Modula el funcionamiento de los canales iónicos del sodio (Na^+) dependientes del voltaje, implicados en la producción y propagación del potencial de acción epileptógeno. • Favorece la acción neuroinhibitoria del GABA, al incrementar la respuesta a éste por los receptores GABAA, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloruro (Cl^-). • Reduce la acción neuroexcitadora del ácido glutámico sobre los receptores AMPA/kainato. Además de las acciones citadas, el topiramato desarrolla un leve efecto inhibitor de la <i>anhidrasa carbónica</i>. Aunque este último efecto no parece colaborar sustancialmente en la acción antiepiléptica, sí es responsable de la aparición de algunos efectos colaterales (reducción de peso y urolitiasis, fundamentalmente). No está estructuralmente relacionado con otros antiepilépticos. Tiene un amplio espectro antiepiléptico, bajo riesgo de interacciones, aceptable perfil toxicológico (ausencia de hemato y hepatotoxicidad, especialmente) y farmacocinética favorable (que permite una dosificación relativamente cómoda). Todo ello asociado a buenos niveles de eficacia clínica en ciertos cuadros epilépticos refractarios a tratamientos convencionales, así como en ciertas patologías epilépticas de difícil tratamiento, como el síndrome de Lennox-Gastaut. En su uso hay que anotar la relativamente alta incidencia de efectos cognitivos, aunque mayoritariamente leves y transitorios.
Felbamato	La acción farmacológica es compleja y no se conoce bien: inhibe las corrientes de Na^+ y potencia la acción del GABA. Aunque los datos iniciales de seguridad eran favorables, el felbamato ha demostrado en el uso clínico que es un fármaco problemático. La tolerancia general no es buena y tiene un potencial significativo de interacciones. Pero sobre todo, se han descrito cuadros de anemia aplásica y hepatotoxicidad grave.
Bloquean los canales de Ca^{++}. Los bloqueantes puros de calcio tienen eficacia restringida, centrada especialmente en los ataques de ausencia.	
Etosuximida	Considerado uno de los fármacos de elección en ataques de ausencia, tiene pocas indicaciones adicionales. Los efectos adversos son frecuentes pero raramente graves.
Acido Valproico	Ver comentario en la sección anterior.
POTENCIADORES DE LA INHIBICION	
Acción directa (GABA-érgica) sobre canales de Cl^-. Los medicamentos de este grupo tienen el inconveniente general de producir sedación, por lo que no se consideran de primera elección. Los barbitúricos tienen una acción equivalente a los antagonistas de sodio. Las benzodiazepinas tienen espectro	

<i>anticonvulsivo más amplio.</i>	
Barbitúricos Fenobarbital Metilfenobarbital Primidona	El fenobarbital fue el primer antiepiléptico eficaz y sigue conservando su utilidad terapéutica. Tiene menos efectos secundarios no relacionados con el SNC que la mayoría de las alternativas, pero los efectos centrales (somnolencia e hiperkinesia en niños) lo han relegado a tratamiento de segunda línea. El metilfenobarbital se transforma en fenobarbital en el organismo, la primidona lo hace también parcialmente.
Benzodiazepinas Clobazam Clonazepam Diazepam Lorazepam	Teóricamente las benzodiazepinas tienen un espectro de acción anticonvulsivante muy amplio, pero en la práctica el diazepam y el lorazepam son activos únicamente por vía IV. El lorazepam tiene mayor duración de acción que el diazepam. El clonazepam mantiene la acción por vía oral, pero a la dosis necesaria para controlar ataques parciales y generalizados produce una incidencia alta de depresión central. El clobazam tiene menos tendencia a producir sedación. Se usa sólo en casos refractarios al tratamiento convencional. Inconvenientes generales de las benzodiazepinas son la pérdida de eficacia en tratamientos prolongados y que la suspensión induce la reactivación de los ataques.
Estimulan la liberación presináptica del GABA. Son medicamentos nuevos y por tanto comparten las características de estar poco experimentados (se han ensayado como terapia adicional en cuadros refractarios) y de tener en principio menos efectos adversos que los antiepilépticos clásicos.	
Vigabatrina	Producen acumulación de GABA por inhibición irreversible del enzima GABA-transaminasa. Eficaz en cuadros parciales y tónico-clónicos generalizados primaria o secundariamente. La incidencia de efectos adversos es baja, pero ocasionalmente puede causar trastornos psiquiátricos reversibles.
Gabapentina	Desarrollado como agonista en receptores postsinápticos de GABA, pero ese no parece ser su mecanismo de acción, que permanece desconocido. Su adscripción a este grupo es provisional. Se usa por el momento en cuadros parciales o secundariamente generalizados resistentes al tratamiento convencional. La tolerancia parece bastante buena. La semivida plasmática es corta, necesitando tres administraciones diarias.
Tiagabina	Inhibe de la captación del GABA por las neuronas y las célula de la glía, incrementando así la concentración del GABA en el espacio sináptico y con ello la capacidad neuroinhibitoria de este neurotransmisor. Presenta un perfil toxicológico relativamente benigno.
Topiramato	Ver comentario en la primera sección.
Acido Valproico	Ver comentario en la primera sección.

tabla ii.

características farmacocinéticas de los antiepilepticos

MEDICAMENTO	Dosis terapéuticas usuales*. Intervalo de administración	Tiempo hasta niveles constantes. Niveles terapéuticos	Necesidad de controlar niveles plasmáticos
Primidona			

	250–1500 mg 8–12 h	2–3 días 6–15 mcg/ml	Poco importante. Se metaboliza parcialmente a fenobarbital pero el fármaco y otro metabolito son también activos.
Carbamazepina	400–2000 mg 8 h	3–6 días 5–12 mcg/ml	Bastante útil para establecer la dosis óptima.
Clobazam	10–40 mg 8–12 h	5–7 días	Como clonazepam.
Clonazepam	2–8 mg 8–12 h	4–6 días 0,05–0,07 mcg/ml	Utilidad desconocida. No parece que se haya establecido el rango terapéutico.
Etosuximida	500–2000 mg 12–24 h	5–11 días 40–100 mcg/ml	Puede ayudar, pero es mejor basar la dosis en la respuesta clínica.
Felbamato	1800–4800 mg 8–12 h	1 día	Utilidad desconocida.
Fenitoína	200–500 mg 12 h	7–8 días 5–20 mcg/ml	Muy importante
Fenobarbital	60–240 mg 12–14 h	14–21 días 10–30 mcg/ml	Relativamente importante. Existe un fenómeno de acostumbamiento en administración continuada que puede desvirtuar la utilidad de la medida.
Gabapentina	900–1800 mg 8 h	1 día > 2 mcg/ml	Utilidad desconocida. No se ha establecido el rango terapéutico.
Lamotrigina	200–400 mg 12 h	2–3 días 1–10 mcg/ml	Utilidad desconocida. No se ha establecido el rango terapéutico de la lamotrigina.
Tiagabina	16 mg 12 h	1 día	Utilidad desconocida. No se ha establecido el rango terapéutico.
Topiramato	400 mg 12 h	3 días	Utilidad desconocida. No se han observado diferencias notables entre utilizar directamente la dosis sugerida o realizar una titulación de la dosis a lo largo de tres días.
Valproico, ácido	600–2500 mg 12–24 h	12–15 días 50–150 mcg/ml	No es muy útil. No hay relación satisfactoria entre niveles y actividad terapéutica.
Vigabatrina	500–2000 mg 12 h	1 día 5,4–102 Mmol/L	No es útil. El efecto no depende de la concentración plasmática de vigabatrina sino de la acumulación de GABA en las sinapsis.

*Dosis diarias usuales de mantenimiento para adultos.

tabla iii. tratamiento farmacológico de la epilepsia

ATAQUES GENERALIZADOS	
Ataques tónico-clónicos	Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes son jóvenes, se prefiere usar fármacos que produzcan poca sedación, para no interferir en el rendimiento escolar. Este criterio ha relegado a segunda línea los barbitúricos y las benzodiazepinas. Los medicamentos más usados son la carbamazepina y el valproato sódico. La eficacia de los dos es parecida, pero el valproato sódico despierta ciertas prevenciones por el riesgo de hepatotoxicidad. Es el medicamento de elección en cuadros que llevan asociados ataques de ausencia o mioclónicos. La

	fenitoína es también eficaz pero el margen terapéutico es estrecho y tiene efectos secundarios que afectan a la estética (hirsutismo, hiperplasia gingival) y la hacen poco apropiado para adolescentes. La lamotrigina es una alternativa con buena tolerancia en adultos, pero falta experiencia como monoterapia en niños. La combinación valproato sódico + lamotrigina pueden ser una elección de buen resultado en los cuadros que no respondan a monoterapia.
Ataques de ausencia	La etosuximida y el valproato sódico tienen eficacia parecida (quedan libres de ataques entre la mitad y dos tercios de los pacientes). Se suele preferir la etosuximida por no producir hepatotoxicidad, pero en cuadros complejos donde la ausencia sea uno de los componentes se usa el valproato. Las benzodiazepinas son válidas también, particularmente cuando la ausencia está asociada a ataques mioclónicos, pero la acción se pierde. Los cuadros refractarios a monoterapia se tratan con la asociación etosuximida+valproato.
Ataques mioclónicos	El valproato sódico es muy efectivo. En caso de fracaso usar clonazepam. El resto de los medicamentos son mucho menos eficaces.
Ataques parciales	Se usan los mismos fármacos que en los ataques generalizados tónico-clónicos, y con los mismos criterios de selección. En general los ataques parciales responden peor que los generalizados, por lo que hay que ensayar más medicamentos, incluyendo los más recientes. En caso de no responder a monoterapia, se recurre a combinaciones como son carbamazepina o fenitoína con dosis bajas de fenobarbital, o bien valproato sódico con carbamazepina, fenitoína, gabapentina o vigabatrina.

suspension del tratamiento

El tiempo que debe mantenerse un tratamiento antiepiléptico es una cuestión delicada. Algunos pacientes necesitarán seguir la terapia de por vida, pero es un hecho comprobado que un porcentaje elevado no recaen una vez suspendida la medicación.

Es muy difícil predecir qué pacientes van a mantener la normalidad sin tratamiento. Se han hecho intentos, hasta ahora sin demasiado éxito, de identificar factores de pronóstico. Parece que son factores desfavorables presentar anormalidades neurológicas, ataques de más de un tipo, necesitar más de un medicamento o la epilepsia iniciada en la edad adulta. Pero la única forma de dilucidar definitivamente cada caso es hacer la prueba.

En niños que han pasado dos años sin ataques, el índice de remisión es algo superior al 75%. En adultos es del orden del 60%.

Muchos autores recomiendan una retirada muy gradual de la medicación una vez transcurridos dos años sin ataques. Otros aconsejan esperar cuatro años.

En cualquier caso conviene discutir el tema de la retirada con los pacientes adultos, porque la recurrencia de las convulsiones puede crear dificultades en el trabajo o en la obtención del permiso de conducir.

Cualquiera que sea la causa, la retirada de un antiepiléptico debe hacerse siempre lentamente. Si fuese precisa una retirada súbita, sustituir rápidamente por otro. La suspensión brusca de la medicación

tratamiento del ESTADO DE MAL EPILÉPTICO (*status epilepticus*)

La definición del estado de mal epiléptico o *status epilepticus* ha variado notablemente en los últimos años. Actualmente, se aplica el término a cualquier ataque epiléptico continuo que dure al menos cinco minutos, o bien a la sucesión de dos o más ataques entre los cuales no se produzca una recuperación completa de la consciencia.

Entre un 15% y un 30% de los pacientes adultos que son diagnosticados de epilepsia, tienen como primera manifestación de la enfermedad un cuadro de estado de mal epiléptico. De hecho, se trata de una emergencia clínica cuya mortalidad global en adultos alcanza el 20%.

El fundamento fisiopatológico de esta condición implica un fracaso de los mecanismos de abortar normalmente los ataques epilépticos aislados.

El tratamiento inicial de un paciente con estado de mal epiléptico incluye un conjunto de medidas estándar, aplicables a cualquier situación de emergencia clínica. Básicamente, consisten en las siguientes:

- Despejar las vías respiratorias y controlar el flujo aéreo.
- Monitorizar los principales signos vitales (incluyendo la temperatura corporal).
- Realizar pruebas gasométricas sanguíneas y monitorizar la función cardíaca.
- Realizar una determinación rápida de la glucemia.
- Administrar por vía IV tiamina (100 mg) y glucosa (50 ml de dextrosa al 50%).

El objetivo terapéutico esencial del estado de mal epiléptico es acabar lo más rápidamente posible con la actividad epiléptica. Para ello, lo ideal sería contar con fármacos fáciles de administrar, de acción rápida y prolongada y carentes de efectos adversos serios especialmente sobre la función cardiorrespiratoria. La realidad, sin embargo, difiere notablemente de esas premisas terapéuticas, ya que tales fármacos sencillamente no existen.

En cualquier caso, en la práctica clínica debe iniciarse sin ningún retraso el tratamiento farmacológico del estado de mal epiléptico, ya que cuanto más tarde se instaure tanto más difícil será el control del proceso. En este sentido, hay datos contrastados que indican niveles de respuesta por encima del 80% de los pacientes que inician el tratamiento hasta media hora tras el inicio del ataque; por el contrario, cuando se instaura el tratamiento dos horas más tarde desde el inicio del cuadro, el porcentaje de pacientes que responden es inferior al 40%.

En el cuadro I se recoge uno de los esquemas terapéuticos más utilizados, que utiliza fármacos cuya selección se basa en la rapidez y duración del efecto antiepiléptico.

Los primeros fármacos en ser utilizados son las benzodiazepinas, debido a su elevada potencia y rapidez de acción, en especial diazepam y lorazepam. Aunque ambos fármacos son considerados como equivalentes desde el punto de vista farmacológico, se prefiere el **lorazepam** debido a su mayor duración de efectos (12–24 h) en relación al diazepam (15–30 min).

La **fenitoína** es útil para el mantenimiento de un efecto antiepiléptico prolongado, después de haber conseguido finalizar el ataque mediante una benzodiazepina o bien cuando ésta no produce el efecto esperado.

Por su parte, el **fenobarbital** produce una eficacia similar a la combinación diazepam/fenitoína en *status epilepticus*. Sin embargo, el efecto depresor del barbitúrico sobre la función respiratoria, el nivel de consciencia y la presión sanguínea pueden complicar notablemente el tratamiento, en especial si el

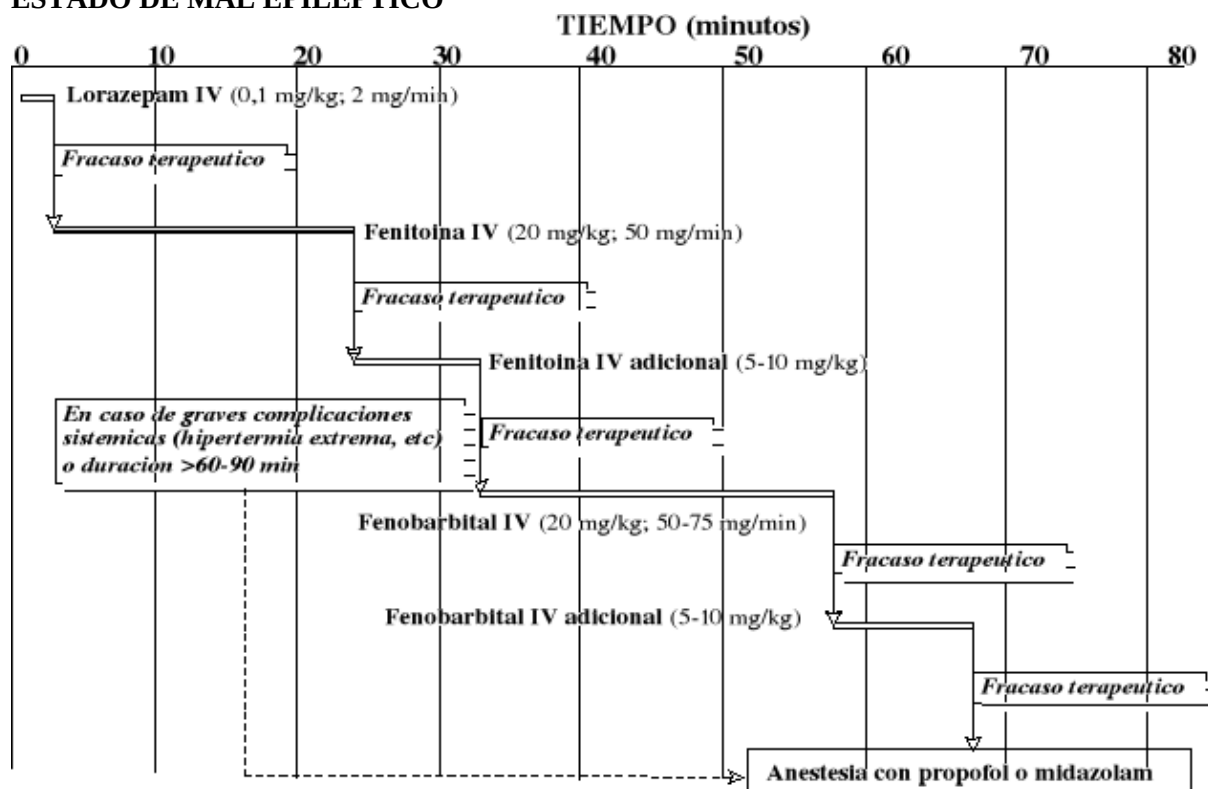
fenobarbital se administra a continuación de la benzodiazepina. De ahí, que el fenobarbital sea considerado sólo como una alternativa cuando otras opciones terapéuticas han fracasado.

En el caso de que un estado de mal epiléptico no responda a ninguno de los tratamientos antes indicados se recurre a la infusión IV continua de dosis anestésicas de **midazolam**, **propofol** o **tiopental**.

Como es evidente, la aparición de una crisis de *status epilepticus* no es previsible y, por lo tanto, es poco probable que tal condición se produzca en un entorno hospitalario que permita un pronto tratamiento. Por ello, existen alternativas que permiten un tratamiento precoz. Así, por ejemplo, la administración *intramuscular* de **midazolam** (0,15–0,3 mg/kg) permite controlar el ataque en menos de 10 minutos en la mayoría de los pacientes, tanto pediátricos como adultos. También la administración *rectal* de **diazepam** (enema de 0,5 mg/kg, hasta un máximo de 20 mg) permite obtener un control en niños, en apenas 15 minutos.

CUADRO I. ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL

ESTADO DE MAL EPILEPTICO



(STATUS EPILEPTICUS)

tratamiento de convulsiones febriles infantiles

Tratamiento de urgencia

El medicamento de elección es el **diazepam** por vía rectal. Con las formas líquidas en enema se obtienen niveles sanguíneos eficaces en 3–4 minutos. Los supositorios tardan de 15 a 20 minutos en proporcionar concentraciones eficaces y deben reservarse para regímenes profilácticos.

El cuadro II es un esquema para el tratamiento de urgencia. Se refiere exclusivamente a tratamiento farmacológico y no incluye otras medidas como mantener despejadas las vías aéreas e intentar bajar la temperatura del paciente.

Profilaxis

Las convulsiones febriles infantiles, incluso las complicadas, tienen un riesgo muy bajo de epilepsia o secuelas neurológicas permanentes. La profilaxis continuada con **fenobarbital** o **ácido valproico** sólo está justificada en casos muy especiales.

La administración de **diazepam rectal** en caso de fiebre alta (más de 38°C) reduce de forma muy significativa el riesgo de convulsión o las posibles complicaciones caso de producirse. En niños menores de tres años se administran dosis de 5 mg cada 12 horas (en enemas) o cada 8 horas (en supositorios), comenzando lo antes posible y continuando un máximo de 48 horas. Si es necesario repetir el tratamiento, dejar transcurrir 24–48 horas para evitar la acumulación del diazepam.

CUADRO II. ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE

CONVULSIONES FEBRILES INFANTILES

CONVULSIONES POSTRAUMÁTICAS

La aparición de actividad convulsiva en el período inmediatamente posterior a un traumatismo cráneo–encefálico puede producir un daño cerebral secundario, como consecuencia de un incremento de la demanda metabólica, del aumento de la presión intracraneal y de la masiva liberación de neurotransmisores. Por este motivo, no es infrecuente el empleo de fármacos **antiepilépticos** (carbamazepina, fenitoína) de forma profiláctica en este tipo de pacientes accidentados. No es recomendable, por el contrario, el empleo de fenobarbital, debido a su falta de eficacia en esta condición.

Los resultados obtenidos de los estudios clínicos realizados indican que tal tratamiento profiláctico es eficaz en la prevención a corto de las convulsiones, pero no así de las tardías. Tampoco hay evidencia de que reduzca la mortalidad de estos pacientes ni la frecuencia o intensidad de las secuelas neurológicas.

En cuanto al uso de **antagonistas del calcio**, la evidencia clínica disponible es muy contradictoria, aunque se ha observado que el empleo de nimodipina en pacientes con hemorragia subaracnoidea produce resultados positivos (reducción de un 40% de la mortalidad o de las secuelas neurológicas discapacitantes), aun a coste de efectos adversos potencialmente graves en algunos de los pacientes.

En lo referente a uso del **corticosteroides** en esta indicación, la evidencia de beneficio clínico es muy débil, aunque no puede descartarse que exista. Por su parte, el empleo de **manitol** para tratar la hipertensión intracraneal puede tener un leve efecto beneficioso sobre la mortalidad. En cualquier caso, se considera que es preferible orientar el tratamiento de los pacientes con traumatismos cráneo–encefálicos hacia la resolución de los signos neurológicos y de las constantes fisiológicas, que hacia el control de la presión intracraneal.

ANTIEPILÉPTICOS EN ESTADOS DOLOROSOS

Muchos medicamentos antiepilépticos son empleados en el tratamiento del dolor crónico, sin embargo la evidencia científica para tal uso dista mucho de ser amplia. Para empezar, no se dispone de estudios clínicos controlados comparativos entre varios antiepilépticos y la selección de uno u otro fármaco se hace a partir de estimaciones estadísticas en paralelo. Son muy escasos los desarrollados en pacientes con cáncer. Por otro lado, no hay evidencia de que estos fármacos resulten eficaces en el tratamiento del dolor agudo.

Los fármacos mejor estudiados son:

- Neuralgia del trigémino: Carbamazepina.
- Neuralgia post–hepática: Gabapentina.

- Neuropatía diabética: Carbamazepina, gabapentina, fenitoína.
- Disfunción de la unión temporo-mandibular: Clonazepam.

M01A1A. antiinflamatorios no esteroides

El grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (**AINE**) ofrece una gama muy extensa de productos equiparables en eficacia y en incidencia de efectos adversos*, y con grandes diferencias en la respuesta individual incluso entre miembros de una misma familia química. Se han hecho varios intentos infructuosos de correlacionar ensayos clínicos con vistas a ordenar los AINE según su eficacia terapéutica. Tampoco son satisfactorias las clasificaciones orientadas a ordenarlos según la incidencia de efectos adversos: las diferencias existentes pueden fácilmente deberse a la metodología empleada en la detección, y en cualquier caso no hay valores fiables para medicamentos muy antiguos, muy modernos o poco usados.

En la actualidad se está prestando atención a los **inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2)**, los llamados **COXIB**, en la hipótesis de que los efectos secundarios gástricos se correlacionan sobre todo con la inhibición de la ciclooxigenasa de tipo 1 o **constitutiva** (la *ciclooxigenasa* es un enzima clave en la síntesis de prostaglandinas). Aunque desde el punto de vista de la eficacia analgésica y antiinflamatoria, los COXIB no parecen superar a los AINE usados de forma estándar, existe un interés especial en el capítulo de efectos adversos, especialmente en las manifestaciones digestivas más graves (ulcerogenicidad, hemorragia digestiva, etc), menos frecuentes que con los AINE clásicos.

En lo que se refiere las diferencias de eficacia o de seguridad del resto de los AINE no son significativas, y ello ha originado en la práctica clínica una situación en la que el criterio principal para seleccionar un antiinflamatorio es *la duración de acción*, atendiendo a dar el mínimo número posible de tomas diarias para comodidad del paciente y para asegurar el cumplimiento de la prescripción.

Esto explica la popularidad actual de **piroxicam** (cuya semivida de 40 horas permite una sola toma diaria) y de las formas retardadas de **diclofenac** y también que las alternativas citadas más frecuentemente sean **naxopreno**, **sulindac** o **diflunisal**, que tienen reputación de ser relativamente bien tolerados y se administran dos veces al día.

En cualquier caso, la selección de un antiinflamatorio depende fundamentalmente de la familiaridad del prescriptor con un determinado fármaco y sobre todo de la respuesta del paciente. Se estima que un 60% de los pacientes responderán al primer tratamiento con casi cualquier AINE. El resto puede requerir uno o varios cambios de medicación hasta encontrar el adecuado. En general se recomienda un período de prueba de una semana si se pretende efecto analgésico y de tres si se busca acción antiinflamatoria. Muchos autores recomiendan seleccionar el siguiente fármaco de distinta familia química, pero probablemente no sea necesario.

principales antiinflamatorios

GRUPO QUIMICO	COMENTARIOS
SALICILATOS	El ácido acetilsalicílico sigue teniendo acción antiinflamatoria equiparable a los medicamentos más potentes del grupo y, por tanto, es el medicamento de elección bajo un criterio estricto de coste/eficacia. Debe tenerse presente, sin embargo, que a las dosis utilizadas en enfermedades reumáticas (más de 3,5 g/día), un porcentaje alto de los pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios gastrointestinales y neurológicos. El gran número de comprimidos de la toma diaria constituye también un obstáculo al cumplimiento de la prescripción.
Acido acetilsalicílico (Ver grupo N02B1A) Acetilsalicilato de lisina Benorilato Diflunisal (Ver grupo N02B1A) Etersalato	
	Los preparados micronizados solubles o tamponados de AAS, como el acetilsalicilato de lisina , pueden mejorar la tolerancia gástrica. Benorilato y

Salsalato	etersalato son ésteres de AAS con paracetamol y tienen también menos efectos gastrointestinales que el AAS, con la ventaja de poder administrarse cada 8–12 horas. Se transforman lentamente en el hígado en ácido acetilsalicílico y paracetamol. Parecidas ventajas tiene salsalato , que se absorben en el intestino delgado y se hidroliza lentamente a ácido salicílico. Diflunisal puede administrarse cada 12 horas y parece más eficaz y mejor tolerado que el AAS.
PIRAZOLONAS Y ANÁLOGOS Fenilbutazona Feprazona	Los derivados pirazolónicos tienen acción antiinflamatoria muy potente pero han sido sometidos a restricción legal por producir efectos secundarios graves, sobre todo discrasias sanguíneas. La incidencia es muy baja pero significativamente superior a la de otros grupos de antiinflamatorios. Por lo tanto, dentro de los AINE, las pirazolonas deben considerarse medicamentos de último recurso, aunque muchos siguen estimando que la fenilbutazona es uno de los fármacos más eficaces en espondilitis anquilosante.
DERIVADOS INDOLACÉTICOS Acemetacina Indometacina Proglumetacina Sulindac Tolmetin	Indometacina sigue siendo uno de los antiinflamatorios más eficaces, pero tiene una incidencia elevada de efectos gastrointestinales y sobre el SNC (cefaleas, vértigo, etc). Los demás son análogos estructurales que buscan la misma acción con menos efectos secundarios, pero no hay que contar con que lo hayan conseguido. Si se busca un compuesto del grupo con menos efectos adversos que indometacina, tolmetin es posiblemente una buena elección ya que es el mejor documentado y el que estructuralmente se parece menos a indometacina, pero las diferencias de toxicidad no son muy grandes en cualquier caso.
DERIVADOS ARILACÉTICOS Aceclofenac Diclofenac Fentiazac Nabumetona	Los fármacos de este grupo son parecidos a los del anterior. De hecho desde una perspectiva puramente química los derivados indolacéticos son un subconjunto de este grupo de los aril-acéticos. Se han clasificado en grupo aparte por la importancia que tiene la indometacina en la terapia antiinflamatoria. De todas formas diclofenac , en sus formas normal y retardada, es el AINE más prescrito en España, y, en la medida en que sean fiables las tablas comparativas de incidencia de efectos adversos, no puede decirse que sea mala elección. Nabumetona es un profármaco que tras la absorción intestinal se transforma en un metabolito activo muy parecido al naproxeno (el radical ácido es acético, no propiónico, por ello se clasifica en este grupo y no en el siguiente). La administración es en dosis única diaria. En teoría es menos lesivo para la mucosa gástrica por ser un profármaco. Hasta que no haya más experiencia no puede decirse si esto se traduce en menor potencial ulcerógeno, pero la tolerancia gastrointestinal parece bastante buena.
DERIVADOS ARILPROPIONICOS Acido tiaprofénico Butibufeno Dexketoprofeno Fenbufeno Flurbiprofeno Ibuprofeno Ibuproxam Ketoprofeno Naproxeno	Los derivados arilpropiónicos son generalmente menos potentes que los antiinflamatorios clásicos (AAS, fenilbutazona, indometacina), pero son mejor tolerados. Dentro de los AINE, ibuprofeno tiene un excelente historial de seguridad, pero tal vez sea demasiado débil para ser útil en cuadros donde la inflamación sea muy predominante. Suele recomendarse de elección, como los analgésicos, en cuadros iniciales o predominantemente dolorosos. Naproxeno es más potente, está en un lugar intermedio en las clasificaciones de tolerancia y tiene la ventaja de la toma cada 12 horas. Lo mismo ocurre con ketoprofeno . Por su parte, dexketoprofeno es el enantiómero activo del anterior y cabe esperar que tenga las mismas propiedades, aunque se administre a la mitad de dosis. El ácido tiaprofénico ha sido asociado a cuadros de cistitis y fenbufeno tiene una incidencia relativamente alta de reacciones dermatológicas.
OXICAMAS Y	

ANALOGOS Lornoxicam Meloxicam Nimesulida Piroxicam Tenoxicam	Piroxicam tiene una semivida muy larga, que permite la administración una vez al día. Esta comodidad le ha convertido en uno de los antiinflamatorios más utilizados, aunque no es de los mejor tolerados. Meloxicam tiene selectividad alta hacia la ciclooxigenasa tipo 2 (inducible), pero no está claro que ello represente mayor seguridad en uso clínico. parece equivalente en eficacia e incidencia de efectos adversos. Tenoxicam tiene una semivida aún más larga que el piroxicam (lo que significa que es el AINE de semivida más larga) pero es dudoso que esto suponga ya alguna ventaja frente al inconveniente teórico de que los efectos secundarios duren más tiempo. Nimesulida no es propiamente una oxicama, pero tiene una estructura química bastante parecida. También presenta una relativa selectividad hacia la COX-2. Lornoxicam es el más potente del grupo (entre 10 y 100 veces más que tenoxicam, 10 y 50 veces más que piroxicam y 20 veces más que diclofenac), y no presenta selectividad hacia la COX-2.
FENAMATOS Acico meclofenámico Acido mefenámico (Ver grupo N02B1D) Acido niflúmico	Tienen acción analgésica significativa pero efecto antiinflamatorio relativamente débil. El ácido meclofenámico es el antiinflamatorio más potente del grupo. Un inconveniente general es una incidencia relativamente alta de diarrea como efecto secundario.
COXIB (<i>inhibidores selectivos de la COX-2</i>) Rofecoxib	Tienen una eficacia antiinflamatoria similar a los AINE convencionales. Su aportación parece centrarse más en la seguridad, especialmente en la incidencia reacciones digestivas graves (hemorragia y/o perforación en el tracto digestivo superior, úlcera gastroduodenal), un 30% inferior a la de los AINE convencionales. Por el contrario, el resto de efectos secundarios, de tipo dispéptico, parece ser igualmente frecuente para los COXIB y para los otros AINE. Rofecoxib ha sido el primer fármaco del grupo en ser comercializado en España. Sólo precisa una única administración diaria (12,5-25 mg/24 h).
OTROS Isonixina Tetridamina	Se caracterizan por una acción antiinflamatoria poco potente. Su uso ha decaído notablemente, en beneficio de otros grupos.

Hay que tener presente también que los AINE no son la única alternativa en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Los analgésicos puros como el **paracetamol** tienen mejor tolerancia gastrointestinal y puede ser de utilidad en casos donde la sintomatología predominante es el dolor y no la inflamación, como es muchas veces el caso en osteoartritis. Otro tanto puede decirse de indicaciones como la lumbalgia aguda, en la que la evidencia clínica encontrada indica que no parece haber diferencias significativas entre los AINE y el paracetamol, como tampoco parecen existir entre los diversos tipos de AINE.

Algunos datos preliminares sugieren que los AINE pueden prevenir el deterioro pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar leve producida por fibrosis quística. Sin embargo, no es recomendable su uso indiscriminado en este tipo de pacientes.

En artritis reumatoide hay que considerar también la utilización de antirreumáticos no antiinflamatorios (ver grupo M01A1B).

prevención de úlceras gastroduodenales

Los tratamientos con AINE resultan en elevación de la incidencia de úlcera gastroduodenal y otros efectos adversos derivados de la lesión de la mucosa. El riesgo aumenta con la edad, y con la dosis y duración del tratamiento.

Estos efectos se producen en dos fases: *inmediata*, por el contacto del AINE con la mucosa, y *prolongada*, derivada de la administración crónica.

No existe gran correlación entre las dos fases, de tal forma que no puede deducirse mayor seguridad en uso crónico del hecho de que un determinado medicamento produzca menos lesiones inmediatas, o que un tratamiento preventivo sea eficaz a corto plazo.

Se han ensayado varios medicamentos en la prevención de úlceras derivadas del uso crónico de AINE. Dos de ellos han mostrado ser eficaces en ensayos clínicos controlados: el **misoprostol** (ver grupo A02B4A) a dosis de 100 ó 200 mcg cuatro veces al día disminuye significativamente la incidencia de úlcera gástrica y duodenal. La **ranitidina** (grupo A02B1A) muestra acción protectora en úlceras de localización duodenal, pero no gástrica, con dosis de 150 mg 2 veces al día. Puesto que la probabilidad de úlcera gástrica por AINE es de cuatro a seis veces mayor que la de úlcera duodenal*, el misoprostol ha sido objeto de mayor atención que la ranitidina. Estudios extensos indican que un tratamiento concomitante con misoprostol puede prevenir un caso de lesión gastrointestinal con sintomatología clínica por cada 260 pacientes tratados, y un cuadro grave por cada 490 pacientes tratados. Estas cifras pueden justificar el tratamiento preventivo de poblaciones de alto riesgo (mayores de 70 años, antecedentes de úlcera, antecedentes de reacción gastrointestinal a AINE) pero seguramente no en la población general.

La contrapartida es la complicación del tratamiento y el aumento de los efectos adversos. El principal es diarrea que suele remitir espontáneamente a la semana. La incidencia (10–20%) es un 5–8% superior a las que cabe esperar del AINE sólo.

El posible atractivo del perfil terapéutico de los COXIB se sitúa preferentemente en el capítulo de la toxicidad. Estos fármacos han sido asociados con una incidencia significativamente menor de efectos adversos gastrointestinales graves del tipo de hemorragia o perforación digestiva superior y úlcera gastroduodenal, en relación a los AINE convencionales. Así, en estudios llevados a cabo a lo largo de un año, la incidencia acumulada de este tipo de efectos ha sido descrita en un 1,3% para el rofecoxib y en un 1,8% para los antiinflamatorios convencionales, lo que supone una reducción del 28% en el riesgo. En algunos estudios, se ha indicado que la incidencia de alteraciones digestivas graves asociadas con rofecoxib es similar a la observada en los grupos tratados con placebo.

Por el contrario, en lo que se refiere a los síntomas de tipo dispéptico, la incidencia acumulada es muy similar a la de los AINE clásicos, habiéndose descrito un 23,5% en seis meses para los tratados con rofecoxib y del 25,5% con los otros antiinflamatorios, diferencia mínima que incluso desaparece en períodos de tratamiento mayores a seis meses.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que los COXIB no suponen una garantía estricta de ausencia de ulcerogenicidad y tampoco debe olvidarse que no son ninguna alternativa necesariamente segura para los pacientes con úlcera péptica activa. De hecho, aunque los COXIB parecen no afectar a la producción de prostaglandinas, en especial PGE, en la mucosa digestiva intacta, no parece ocurrir lo mismo en áreas ulcerosas. Es más, tanto COX–1 como COX–2 parecen contribuir igualmente a la producción de PGE en el proceso de curación de las lesiones inducidas experimentalmente en la mucosa gástrica.

ANTIINFLAMATORIOS Y PRESIÓN ARTERIAL

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos y medicamentos antihipertensivos se incrementa notablemente con la edad (en un 26 y un 50%, respectivamente, entre los ancianos). Más del 10% de los ancianos toman al menos un antiinflamatorio no esteroideo y un antihipertensivo conjuntamente.

Hay estudios de tipo caso–control que han demostrado que los usuarios recientes de antiinflamatorios no esteroideos tienen un riesgo un 70% mayor de iniciar un tratamiento antihipertensivo que los individuos que

no los utilizan. Estudios epidemiológicos han revelado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos predice de forma significativa la presencia de hipertensión en el anciano. Además, entre los pacientes sometidos a tratamiento antihipertensivo, aquellos que toman a la vez AINE, presentaban una presión arterial sistólica media superior a la de los que no los toman.

El efecto hipertensivo de los AINE varía dependiendo del fármaco concreto y del tipo de agente antihipertensivo (si se toman conjuntamente). Aunque los resultados de diversos ensayos clínicos controlados han sido contradictorios, algún metaanálisis realizado sobre estudios con individuos más jóvenes revela que el uso de AINE produce un incremento clínicamente significativo de la media de presión arterial, que es más marcado en pacientes con hipertensión controlada. La clasificación en función de este efecto muestra que piroxicam e indometazina son los que más alteran los valores de presión y sulindac el que presenta un menor efecto presor.

El mecanismo de este efecto presor sigue siendo especulativo, la retención de agua y sales provocada por varios factores que actúan en paralelo, acoplados al incremento de la resistencia vascular periférica total al aumentar la síntesis de endotelina-1 renal son potencialmente importantes. Un incremento de la presión sanguínea de 5-6 mm de Hg mantenido a lo largo de unos años puede estar asociado a un incremento del 67% en el riesgo de padecer un tromboembolismo y de un 15% en la aparición de fenómenos asociados a enfermedades coronarias.

AINE EN METRORRAGIA Y DISMENORREA

La metrorragia constituye una importante causa de malestar y de complicaciones sanitarias para las mujeres premenopausicas. La forma idónea de tratamiento es a través de la cirugía, sin embargo existen opciones farmacológicas. El bloqueo de la síntesis de prostaglandinas por los AINE produce una reducción de los niveles de prostaglandinas, normalmente elevados en este tipo de pacientes, por lo que se ha planteado su uso terapéutico en esta indicación. En este sentido, se ha comprobado en ensayos clínicos controlados que los AINE son más eficaces que el placebo, iguales que los progestágenos o los anticonceptivos orales, aunque menos que el ácido tranexámico o el danazol.

N04. antiparkinsonianos

Ningún tratamiento actual es capaz de detener la progresiva degradación neuronal en los ganglios basales, característica de la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento farmacológico consigue únicamente aliviar la sintomatología y permitir una mejora importante de la calidad de vida del paciente.

La terapia básica de la enfermedad desde hace años es la **levodopa** más **inhibidor de dopa-descarboxilasa** (carbidopa, benserazida). El efecto es altamente beneficioso durante los primeros cinco a siete años, pero a partir de ese momento comienzan a manifestarse problemas como las fluctuaciones en la respuesta motriz y exacerbación de los efectos secundarios de la levodopa, como discinesia

Las fluctuaciones en la respuesta motriz se producen aproximadamente en el 50% de los pacientes tras 5 años de tratamiento con levodopa, alcanzando una proporción del 70% a los 15 años. Este tipo de fluctuaciones son más comunes entre los pacientes con inicio de la enfermedad en edades relativamente tempranas. Entre tales fluctuaciones se pueden incluir períodos "off", de inmovilidad o de mayor gravedad de otros síntomas parkinsonianos. Parte de estos períodos "off" son predecibles, en la medida que los efectos terapéuticos de la levodopa van disipándose (efecto "*wearing off*"), pero en otros casos no lo son, dando lugar al llamado *efecto on/off* (alternancia rápida de normalidad y acinesia), amén de otras formas de movimientos involuntarios

anormales. Los períodos "off" pueden durar desde algunos minutos hasta varias horas.

No se incluyen en los períodos "off" los episodios de "congelación" ("freezing"), es decir bloqueos motrices, que impiden durante unos pocos segundos la iniciación o la continuación de un movimiento. Tampoco se incluye el temblor inducido por estrés. Estas manifestaciones son componentes de la propia enfermedad de Parkinson y ocurren incluso en ausencia de tratamiento.

El efecto "wearing off" o de disipación de la dosis puede definirse como la percepción de la pérdida gradual de movilidad a lo largo de algunos minutos (hasta una hora), cuando queda poco para la siguiente dosis de fármacos antiparkinsoniano.

Estas consecuencias de la terapia con levodopa han condicionado toda la estrategia terapéutica de la enfermedad. En cualquier caso, puede concluirse que:

- La levodopa continua siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas de la enfermedad de Parkinson, incrementando la esperanza de vida de los pacientes. Se ha demostrado que la supervivencia se reduce cuando la introducción de levodopa en el tratamiento se retrasa hasta la aparición de niveles significativos de discapacidad con alteración de los reflejos posturales.
- No hay evidencia de que el tratamiento crónico con levodopa contribuya a empeorar el estado neurodegenerativo de las lesiones parkinsonianas.
- Las complicaciones motrices inducidas por levodopa son consecuencia más de la degeneración de los sistemas dopaminérgicos cerebrales (que es imposible de prevenir) que de la administración repetida de levodopa (que sí puede ser modificada de acuerdo a la respuesta del paciente).

Todo esto parece confirmar que la estrategia de comenzar el tratamiento de forma temprana con la medicación más eficaz resulta en beneficio del paciente, sin que se acelere la aparición de la fase de efectos adversos intolerables. Por consiguiente, la opinión más común hoy en día es que:

- Tan pronto como la sintomatología comienza a afectar significativamente la capacidad funcional, comenzar la terapia correctora usando una asociación de **levodopa y agonista dopaminérgico** con ajuste cuidadoso de la dosis de ambos.
- La pérdida de efecto consecuencia del progresivo agravamiento de la enfermedad se compensa aumentando la dosis, o bien espaciando la misma dosis de levodopa en más tomas diarias.
- El aumento de dosis implica aumento de los efectos secundarios. Intentar minimizarlos disminuyendo las dosis del medicamento que cause más problemas y aumentando la del otro.

Para minimizar las náuseas y vómitos de la levodopa o de los agonistas dopaminérgicos, debe administrarse el medicamento tras una comida ligera con bajo contenido en proteínas. También es útil administrar 10 a 20 mg de **domperidona** (ver grupo A04A2A ortopramidas) media hora antes de cada dosis de levodopa o de bromocriptina, pero no deben usarse otros bloqueantes dopaminérgicos que atraviesen la barrera hematorraquídea, como la metoclopramida.

TABLA 1. TRATAMIENTOS ANTIPARKINSONIANOS DISPONIBLES

DOPAMINERGICOS		
MEDICAMENTO	MODO DE ACCION	COMENTARIOS
Levodopa (Más inhibidor de la DOPA–descarboxilasa)	Se transforma en dopamina a nivel del S.N.C. por la acción de la DOPA–descarboxilasa. Se trata por tanto de un	Es la medicación standard en el Parkinson. La asociación con un inhibidor de la DOPA–descarboxilasa periférica (carbidopa, benserazida) impide la transformación prematura en dopamina, lo cual permite dar dosis menores y minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares provocados por la dopamina liberada antes

	aporte exógeno de dopamina para compensar la deficiencia de este neurotransmisor.	de llegar al cerebro. La asociación ha desplazado prácticamente a la levodopa sola. El principal inconveniente de la levodopa es que pierde el efecto a los varios años (3–5) de tratamiento. Aparecen efectos secundarios como disquinesias o el llamado fenómeno on/off.
Bromocriptina Lisurida Pergolida Pramipexol Ropinirol	La estructura química se asemeja a la de la dopamina y actúa sustituyendo a ésta en los receptores postsinápticos.	La eficacia como medicamento de primera elección es inferior a la de la levodopa (sólo un tercio de los pacientes responde satisfactoriamente) y suelen requerir más tiempo para ajustar la posología óptima. Se suelen usar en tratamientos combinados con levodopa.
Selegilina	Impide el metabolismo de la dopamina en el cerebro. El metabolismo se produce por oxidación catalizada por la <i>monoaminoxidasa B</i> (MAO–B)	La selegilina es un inhibidor selectivo de la MAO–B (las dosis terapéuticas no tienen la típica acción antidepressiva de los IMAO, que son inhibidores de la MAO–A). La acción directa sobre la sintomatología es mínima. La utilidad en Parkinson deriva de: la capacidad de potenciar la acción de la levodopa al inhibir su catabolismo por la vía de la dopamina. Disminuye los requerimientos de levodopa hasta un 30% y aumenta el período de eficacia. Inicialmente se pensó que podía retrasar la degradación neuronal característica de la enfermedad, pero esto no ha sido confirmado por ensayos posteriores.
Entacapona Tolcapona*	Es un inhibidor del enzima <i>catecol O–metil–transferasa</i> (COMT).	Cuando la levodopa se administra conjuntamente con un inhibidor periférico de la <i>DOPA–descarboxilasa</i> , la principal vía metabólica periférica es precisamente la COMT, que transforma la levodopa en 3–O–metildopa. Esta es capaz de competir con la levodopa en el sistema de transporte activo de la barrera hematoencefálica (astrocitos), reduciendo la penetración de levodopa en el sistema nervioso central y, con ello, su capacidad de transformarse en dopamina. Se estima que la adición de entacapona al tratamiento con levodopa/carbidopa incrementa un 25–50% la biodisponibilidad de la levodopa, prolongando los efectos antiparkinsonianos de ésta.
Amantadina	Posiblemente favorezca la liberación de dopamina y/o inhiba la recaptación de la misma por las neuronas de la sustancia negra.	Inicialmente usado como antiviral, la amantadina es un antiparkinsoniano menos potente que los anteriores y con el inconveniente de perder rápidamente eficacia si se usa sola (en menos de seis meses). A su favor tiene una incidencia escasa de efectos secundarios y no ser necesario un laborioso ajuste individual de la dosis. Se suele emplear en los primeros estadios de la enfermedad o en combinación con levodopa o amantadina en fases avanzadas.
ANTICOLINERGICOS		
Biperideno Triexifenidilo Prociclidina	Antagonizan la actividad colinérgica cerebral, exacerbada	Usados desde el siglo pasado, los anticolinérgicos tienen un efecto parkinsoniano relativamente débil, pero aditivo con la levodopa o la bromocriptina. Mejoran el temblor pero no

Metixeno	por la deficiencia de acción dopaminérgica. Posiblemente inhiban también la recaptación de dopamina por las neuronas presinápticas.	tienen efecto sobre la rigidez o la bradiquinesia. Se suelen utilizar en fases iniciales y sobre todo en el tratamiento de cuadros extrapiramidales inducidos por antipsicóticos, donde no debe usarse levodopa. Todos los anticolinérgicos tienen aproximadamente la misma eficacia pero ciertos pacientes toleran algunos mejor que otros. Cambiar de medicamentos en caso de efecto colaterales graves.
-----------------	---	--

* **Tolcapona**, otro inhibidor de la COMT, fue autorizada en España y otros países durante 1998, siendo posteriormente retirada en mismo año, debido a la detección de casos graves de hepatotoxicidad

TABLA 2. EFECTOS CLÍNICOS DE LOS ANTIPARKINSONIANOS DOPAMINÉRGICOS EN PACIENTES CON FLUCTUACIONES MOTRICES

	Levodopa (retard)	Bromocriptina	Entacapona	Selegilina
Dosis diaria de levodopa	! (30%)	! (10%)	! (15%)	! (10%)
Frecuencia de dosis	!	!	!	!
Fase "on"	!	!	!	!
Discinesia	!	!	!	!

N04A2B. Antiparkinsonianos: Agonistas dopaminérgicos

Son medicamentos de estructura química parecida a la dopamina y que ejercen a misma acción que ésta sobre los receptores postsinápticos. La **bromocriptina** fue el primer fármaco con esta acción y el que ha servido de patrón para desarrollar el grupo.

Estructuralmente se dividen en dos grupos, los derivados del núcleo ergoloides y los no ergoloides. Entre los primeros, todos son derivados semisintéticos de alcaloides del cornezuelo, salvo la **quinargolida** que es totalmente sintético.

Los no ergoloides son pramipexol y ropinirol. Esto no parece tener demasiada importancia farmacológica ni clínica. De hecho las diferencias entre los distintos medicamentos del grupo son poco prominentes, con las probables excepciones de reacciones pleuropulmonares, fibrosis retroperitoneal y eritromelalgia, asociados exclusivamente (y con carácter muy infrecuente) a los derivados ergólicos.

Los agonistas dopaminérgicos raramente conducen a la aparición de fluctuaciones en la respuesta y discinesia. Se ha alegado que esto podría deberse a su mayor duración de acción, con relación a levodopa, lo cual permitiría mimetizar la liberación fisiológica de dopamina a partir de las neuronas de los ganglios basales, frente a la estimulación pulsante de los receptores provocada por las dosis intermitentes de levodopa.

- **Acción sobre los receptores:** Se han identificado varias familias o subclases diferentes de receptores de dopamina. Las más importantes son designadas como D1 y D2. La familia D1 incluye a los receptores D1 y D5, en tanto que la familia D2 incluye a los D2 y D3. Todos los medicamentos de este grupo son agonistas potentes de los receptores de la familia D2, pero sólo la pergolida tiene acción agonista D1 significativa. En los otros, la acción sobre receptores D1 varía entre débilmente antagonista (bromocriptina) y débilmente agonista. La significación clínica de las diferencias relativas de acción no está clara, aunque existe la impresión de que puede tener cierta importancia, sobre todo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En este sentido, pramipexol es especialmente activo frente a los receptores D3.

- **Duración de la acción:** La mayor parte de estos medicamentos tienen una semivida plasmática de entre 2,5 y 7 horas, que puede presentar diferencias en la acción, pero no lo suficiente como para influir en la pauta posológica en la enfermedad de Parkinson, que termina siendo en la mayoría de los casos de tres tomas diarias. Algunos medicamentos tienen semividas más largas, sobre todo cabergolina, que se traducen en pautas de administración de una vez al día o incluso 1-2 veces a la semana en el tratamiento de hiperprolactinemia.

aplicaciones TERAPÉUTICAS de los agonistas dopaminérgicos

Enfermedad de Parkinson.

Bromocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol y ropinirol están indicados en parkinsonismo, pero no hay estudios comparativos entre ellos. Muchos clínicos prefieren la pergolida por las ventajas teóricas de ser activa en los receptores D1 y D2 y tener la semivida plasmática más larga. Cabergolina y quinagolida están autorizados sólo en hiperprolactinemia. No hay razón teórica para que no sean efectivos en la enfermedad de Parkinson, pero son medicamentos nuevos que no han completado el período de ensayos requerido para esta indicación.

Hiperprolactinemia.

La secreción de prolactina está regulada por dopamina a través de receptores D2, por consiguiente todos los fármacos del grupo son eficaces, y son el primer tratamiento de todo tipo de hiperprolactinemia. En más del 80% de los pacientes se consigue la reducción significativa o normalización de la prolactinemia, la reversión de la sintomatología y, en el caso de que el cuadro sea debido a un macroadenoma, la reducción del tamaño del tumor. Los tratamientos han de ser crónicos, porque la patología suele reactivarse al suspenderlo.

Bromocriptina es el fármaco más experimentado. La dosis usual es de 2,5 mg 2-3 veces al día, a la que se llega por aumento progresivo para minimizar los efectos adversos. Pergolida y quinagolida pueden administrarse una vez al día. Cabergolina es eficaz en 1 o 2 tomas semanales y parece tener menos efectos adversos que bromocriptina. Posiblemente sea el mejor medicamento del grupo para esta indicación.

Acromegalia.

Aunque los agonistas dopaminérgicos tienen la importante ventaja de la administración oral, la diferencia de eficacia en favor de los derivados de la *somatostatina* (ver grupo H04A3A) los relega al papel de medicamentos de segunda elección. La combinación de bromocriptina con octeótrido puede ser eficaz en casos resistentes a la monoterapia con cualquiera de los dos.

n05A. antipsicóticos

Llamados también neurolépticos o, con gran impropiedad, *tranquilizantes mayores*, los **antipsicóticos** constituyen un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea pero con mecanismo de acción común. Actúan fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos cerebrales D2, aunque muchos antipsicóticos tienen actividad sobre los receptores de otros neurotransmisores.

Antipsicóticos típicos y atípicos

Se ha pensado durante muchos años que el bloqueo de receptores dopaminérgicos D2 era el mecanismo común y único que explicaba la acción antipsicótica y los efectos secundarios extrapiramidales. Los cuadros extrapiramidales se consideran consecuencia de la acción farmacológica, y por tanto inevitables.

Sin embargo, hay una serie de hechos que no encajan en la hipótesis exclusivamente dopaminérgica de la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia. Los principales son:

- Un porcentaje relativamente alto de los pacientes (un 20%) son refractarios al tratamiento con bloqueantes dopaminérgicos.
- Los llamados síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, desorden del pensamiento) responden al tratamiento antipsicótico mucho mejor que los síntomas negativos (aislamiento social, inhibición afectiva, descuido personal).
- No hay correlación entre potencia antipsicótica y capacidad de producir efectos extrapiramidales.

Ha sido esta última circunstancia, y concretamente la experiencia con la clozapina, la que ha llevado a considerar que la teoría dopaminérgica refleja un mecanismo común, pero no único, de los desórdenes esquizofrénicos, y que hay al menos un segundo componente, sobre el que puede influirse por bloqueo de receptores de serotonina.

A su vez, esto ha conducido a la clasificación de los antipsicóticos en típicos y atípicos. La denominación no es afortunada, y a la imprecisión conceptual se añade además la imprecisión de los criterios de clasificación.

En su forma más simple, es atípico el medicamento que tiene acción antipsicótica sin producir reacciones extrapiramidales. Pero aceptar esta definición tan simple puede llevarnos a clasificar como atípicos la tioridazina, las ortopramidas o la pimozida, y lo único que se conseguiría es dividir el muy heterogéneo grupo actual en dos subgrupos no menos heterogéneos.

Nosotros hemos preferido clasificar como atípicos los antipsicóticos que se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos D2 y los receptores serotoninérgicos 5HT₂, y de los que cabe esperar:

- Efectos extrapiramidales mínimos o nulos.
- Acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (además de sobre los positivos).
- Un grado significativo de eficacia en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos.

antipsicoticos tipicos

La eficacia terapéutica de todos los antipsicóticos tradicionales es prácticamente la misma. Cada paciente responde mejor a unos medicamentos que a otros, pero la variabilidad individual no se traduce en diferencias en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco.

En cambio hay diferencias importantes en el perfil de reacciones adversas. Bajo el punto de vista clínico, los dos efectos más importantes son las reacciones extrapiramidales y la sedación. Algo menos importantes son los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática.

Los efectos secundarios extrapiramidales constituyen, junto con la falta de respuesta, los principales factores limitantes de los tratamientos antipsicóticos. La tabla V recoge los más importantes. Los antipsicóticos con alto poder sedante son útiles sobre todo en enfermos agitados o violentos, y deben ser evitados en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal. En cualquier caso es la acción específicamente antipsicótica, y no una reacción sedante, la que garantiza el control a largo plazo de los enfermos. Por tanto, la sedación sólo tiene un verdadero interés en la fase inicial del tratamiento de cuadros agudos (que son, por otra parte, los que responden mejor a la terapia antipsicótica: los enfermos crónicos retraídos son más difíciles de tratar). La Tabla I es una lista de los principales antipsicóticos típicos, con una estimación de la incidencia de los cuatro efectos secundarios. Pueden encontrarse tablas semejantes en la mayoría de las obras de referencia, pero tienen bastantes discrepancias en las estimaciones de la importancia de cada efecto. Hemos tratado de recoger la opinión mayoritaria para cada fármaco.

En la tabla se ha seguido la clasificación tradicional de antipsicóticos según su estructura química, recogiendo en el epígrafe otros los no incluíbles en los grupos principales.

Esta división química tradicional no tiene repercusión en la práctica clínica.

Otra clasificación utilizada a veces es la que distingue entre antipsicóticos de *baja potencia* (dosis del orden de 50 mg: **clorpromazina**, **tioridazina**, etc.) y de *alta potencia* (dosis del orden de 1–2 mg: **haloperidol**, **flufenazina**, **trifluoperazina**, etc.). La potencia no es significativa, porque las dosis se ajustan para conseguir en cualquier caso el efecto deseado, pero la clasificación tiene un cierto valor porque los antipsicóticos de baja potencia suelen tener acción sedante elevada y bajo potencial de reacciones extrapiramidales, mientras que los de alta potencia son poco sedantes pero con alta incidencia de efectos extrapiramidales.

tabla i. principales antipsicoticos

medicamento	sedacion	efectos extrapiramidales	efectos anticolinergicos	hipotension ortostatica
FENOTIAZINAS				
Clorpromazina	+++	+	+++	+++
Flufenazina	+	+++	+	+
Levomepromazina	+++	+	+++	+++
Perfenazina	++	++	++	+
Pipotiazina	+	+	+++	+++
Tiopropazina	+	+++	+	+
Tioridazina	++	+	+++	+++
Trifluoperazina	+	+++	+	+
BUTIROFENONAS				
Haloperidol	+	+++	+	+
TIOXANTENOS				
Zuclopentixol	+++	+++	+	+
ORTOPRAMIDAS				
Sulpirida	+	++	+	+
Tiaprida	+	+	+	+
OTROS				
Loxapina	+	+	+	+
Pimozida	+	+	+	+

antipsicoticos atipicos

La **clozapina** es el medicamento que, por sus especiales características, ha dado origen al grupo: tiene una eficacia muy alta, que incluye las esquizofrenias resistentes a los antipsicóticos típicos (responden el 30%–50%), y apenas produce efectos extrapiramidales. El importante inconveniente es que puede producir neutropenia o agranulocitosis.

La clozapina se usa exclusivamente en casos resistentes al tratamiento convencional o con cuadros extrapiramidales severos que contraindican otro tratamiento. Es un medicamento de uso restringido que sólo puede ser prescrito por especialista, haciendo controles hematológicos periódicos, cuyos resultados deben reseñarse en una cartilla especial que debe ser presentada para la dispensación del medicamento.

El descubrimiento de las propiedades atípicas de la clozapina fue causal y accidentado, pero ha servido de modelo para el desarrollo de una serie de nuevos antipsicóticos. De momento hay tres disponibles: la **risperidona**, la **olanzapina** y el **sertindol**. Ambos fármacos cumplen nuestra definición de antipsicóticos

atípicos: bloquean los receptores D2 y 5-HT₂, tienen eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia y en cuadros resistentes al tratamiento convencional; los efectos extrapiramidales aparecen a dosis algo más altas que las terapéuticas (con más de 6 mg/día de risperidona o más de 10–15 mg/día de olanzapina).

Pero dentro de esta semejanza básica hay bastantes diferencias entre los miembros del grupo. Una importante es que, a diferencia de la clozapina, los nuevos antipsicóticos atípicos no parecen tener efectos adversos hematológicos. La farmacología básica es diferente también, y la tabla II muestra las particularidades en el bloqueo de receptores de neurotransmisores.

tabla ii. perfiles de bloqueo de neurotransmisores de los

antipsicóticos atípicos

<i>Neurotransmisor</i>	Dopamina		Serotonina	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina
<i>Tipo de Receptor</i>	D1	D2	5-HT₂			H1	