

# Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud



Organización  
Mundial de la  
Salud

# Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud



Organización  
Mundial de la  
Salud

Edición original en inglés:

*"Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care"*

© World Health Organization, 2009

ISBN 978 92 4 154769 7

## Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

"Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud"

Washington, D.C.: OPS, © 2010

ISBN: 978-92-75-33113-2

### I. Título

1. TRASTORNOS MENTALES
2. PSICOFARMACOLOGÍA
3. PSICOTRÓPICOS – uso terapéutico
4. MEDICAMENTOS ESENCIALES
5. COMPETENCIA CLÍNICA
6. ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD
7. PAÍSES EN DESARROLLO

NLM QV 77.2

La Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse a la Unidad de Salud Mental, HSS/MH, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introductorios en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Pan American Health Organization  
525 Twenty-third Street, N.W.  
Washington, D.C 20037, EE.UU.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades, zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

Agradecimientos.....	v
Prólogo.....	vii
Prefacio.....	ix
1. Medicamentos esenciales para los trastornos mentales.....	1
2. Principios básicos de la prescripción.....	4
3. Medicamentos utilizados en los trastornos psicóticos.....	7
4. Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos.....	17
5. Medicamentos utilizados en los trastornos bipolares.....	27
6. Medicamentos utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño.....	36
7. Medicamentos utilizados en los trastornos obsesivo-compulsivos y los ataques de pánico.....	43
8. Medicamentos utilizados en la dependencia del alcohol y de los opiáceos.....	47
9. Referencias esenciales y documentos originales.....	59



## Agradecimientos

Este manual se ha elaborado gracias a Corrado Barbui, Andreas Cipriani (ambos de la Universidad de Verona, Verona, Italia) y Shekhar Saxena (OMS, Ginebra). Ninguno de estos colaboradores ha informado sobre conflicto alguno de intereses relacionado con este trabajo. La concepción general y supervisión de este trabajo corrieron a cargo de Michele Tansella (Universidad de Verona, Verona, Italia) y Benedetto Saraceno (OMS, Ginebra). José Bertolote, Tarun Dua, van de Mark Ommeren, Michelle Funk (todos de la OMS, Ginebra) aportaron datos en las diversas etapas del proyecto. Nicolas Clark y Vladimir Poznyak (ambos de la OMS, Ginebra) elaboraron el capítulo sobre los medicamentos utilizados en la dependencia del alcohol y de los opiáceos.

Las observaciones proceden de los Asesores Regionales de la OMS sobre Salud Mental: Thérèse Agossou, Oficina Regional para África; Jorge Rodríguez, Oficina Regional para las Américas; Vijay Chandra, Oficina Regional para Asia Sudoriental; Matthijs Muijen, Oficina Regional para Europa; Mohammad Taghi Yasamy, Oficina Regional para el Mediterráneo Oriental; y Xiangdong Wang, Oficina Regional para el Pacífico Occidental.

El borrador de este manual fue examinado por los siguientes expertos: Parameshvara Deva, Facultad de Medicina de Perak, Malasia; E.A. Carlini, Universidad Federal Paulista, São Paulo, Brasil; Nestor Giralá, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay; Khalid Saeed, OMS, Oficina Regional para el Mediterráneo Oriental; Albert Maramis, Oficina de la OMS en el país, Indonesia; A Hamid Ghodse, The Royal College of Psychiatrists, Londres, Reino Unido; Mathew Verghese, Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias, India; Stan Kutcher, Universidad de Dalhousie, Canadá; Irmansyah MD, Universidad de Indonesia, Indonesia; Sawitri Assanangkornchai, Universidad Prince of Songkla, Tailandia; John B. Saunders, Universidad de Queensland, Australia; Yoshibumi Nakane, Escuela de Graduados de la Universidad Internacional de Nagasaki, Japón; Pichet Udomratn, Universidad Prince of Songkla, Tailandia; Alan Cohen, Oficina Regional de la OMS para Europa, Dinamarca; Atalay Alem, Universidad de Addis Abeba, Etiopía; Valery Krasnov; Instituto de Investigación Psiquiátrica de Moscú, Rusia; R Thom, Universidad de Witwatersrand, Sudáfrica; Driss Moussaoui, Centro colaborador de la OMS en Salud Mental, Casablanca, Marruecos; Jürgen Unützer, Centro Médico de la Universidad de Washington, EUA; Nalaka Mendis, Universidad de Colombo, Colombo, Sri Lanka; Roman Evsegneev, Academia Bielorusa de Educación Médica de Posgrado de Minsk, Belarús; Grupo de Interés en Psiquiatría y Neurología de la WONCA; Helena Calil, Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

Rosemary Westermeyer proporcionó asistencia técnica y de secretariado durante la elaboración y la publicación de este manual. El diseño y la maquetación corrieron a cargo de PrePress-Solutions.com



La definición de la Organización Mundial de la Salud de uso racional de los medicamentos, formulada en 1985, hace hincapié en que “los pacientes reciban fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, en dosis ajustadas a su situación particular, durante un período de tiempo adecuado y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad” (Organización Mundial de la Salud, 1985). Según esta definición el uso irracional de medicamentos puede referirse a la falta de acceso a los medicamentos esenciales o al uso inadecuado de los medicamentos que son accesibles y están disponibles.

Según el *Informe sobre la salud en el mundo 2001*, se debe dar prioridad al acceso a los medicamentos esenciales. Los psicofármacos esenciales deben dispensarse y estar siempre disponibles en todos los niveles de la atención sanitaria. Estos fármacos deben figurar en la lista de medicamentos esenciales de cada país y deben estar disponibles, en la medida de lo posible. En algunos países puede ser necesario modificar la legislación con ese fin. Estos medicamentos pueden paliar síntomas, reducir la discapacidad, acortar la evolución de muchos trastornos y prevenir las recaídas. A menudo constituyen el tratamiento de primera línea, sobre todo en situaciones en las que no puede recurrirse a intervenciones psicosociales ni a profesionales altamente capacitados.

Por otro lado, se debe mejorar no solo el acceso sino también el uso adecuado de medicamentos para trastornos mentales. En el uso influyen varios factores: falta de conocimiento suficiente acerca de su prescripción y utilización, factores económicos y culturales, creencias arraigadas en las comunidades, comunicación deficiente entre las personas que prescriben y los pacientes, y escaso cumplimiento de la correcta prescripción terapéutica. En consecuencia, las estrategias para promover el uso más adecuado de los medicamentos tienen que tener en cuenta a los que prescriben los medicamentos (médicos, enfermeras y otro personal sanitario), a los que dispensan los medicamentos (farmacéuticos de la comunidad y hospitalarios) y a los que consumen los medicamentos o supervisan su correcta administración (pacientes, cuidadores, miembros de la familia) (Organización Mundial de la Salud, 2005).

En los 20 últimos años los comités nacionales, las sociedades científicas y otras organizaciones han formulado y actualizado regularmente en muchos países las pautas de tratamiento basadas en datos científicos. Estas pautas contienen indicaciones sistemáticamente desarrolladas para ayudar a los que prescriben medicamentos a elegir el tratamiento adecuado para enfermedades clínicas específicas. Siempre que sea posible, las indicaciones estarán basadas en datos científicos, o sea, se elaborarán a partir de análisis sistemáticos de datos de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metanálisis. La formulación y el mantenimiento de estas pautas para el tratamiento es un ejercicio que requiere tiempo y recursos, lo que quizás no sea factible en países de ingresos bajos y medianos. No obstante, estos países no pueden aplicar ni usar directamente pautas que se hayan formulado para otros países con sistemas que a menudo



están mucho mejor abastecidos.

El presente manual trata de proporcionar información sencilla, adecuada y basada en datos científicos a los prestadores de servicios de salud, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, para que puedan administrar tratamientos farmacológicos a las personas con trastornos mentales. Se espera que con este manual aumente el conocimiento y la competencia de los prestadores de servicios de salud que se hallan al frente de la prestación de asistencia sanitaria en sistemas de salud con recursos escasos. Esto facilitará la muy necesaria ampliación y mejora de los servicios para personas con trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias contemplados en el Programa de acción para superar las brechas en salud mental de la Organización Mundial de la Salud.

Benedetto Saraceno

## Prefacio

- 1.1 Se calcula que los trastornos mentales representan el 12% de la carga mundial de morbilidad, pero solo una minoría de los afectados reciben tratamiento básico. Mientras que existen datos que prueban que en los países industrializados no todas las personas con trastornos mentales reciben un tratamiento adecuado, en muchos países en desarrollo los servicios de salud mental son totalmente inexistentes y grandes segmentos de la población no tienen acceso rápido a los centros de salud, ya que estos se restringen a los hospitales y están orientados predominantemente a las situaciones urbanas. Con objeto de fortalecer el sistema de asistencia sanitaria y lograr servicios de salud de bajo costo pero eficaces y eficientes, los esfuerzos se están centrando cada vez más en la elaboración de una estrategia de atención primaria de salud. Por otro lado, se ha podido observar reiteradas veces que gran parte de la morbilidad psiquiátrica se produce en atención primaria. Por todas estas razones la función de los prestadores de servicios de salud de atención primaria se ha vuelto crucial en la prestación de servicios generalizados y eficaces de salud mental.
- 1.2 La Organización Mundial de la Salud analizó los datos probatorios para el tratamiento eficaz de los trastornos mentales y llegó a la conclusión de que un enfoque combinado psicosocial y farmacológico probablemente sea el que dé mejores resultados.
- 1.3 Este manual es una fuente de referencia para los médicos que trabajan en atención primaria de salud para aumentar sus conocimientos y mejorar su práctica clínica diaria en la utilización de medicamentos para trastornos mentales. Sin embargo, no todos los países pueden permitirse el lujo de tener en atención primaria de salud médicos para todos los pacientes. En muchos de los países en desarrollo más del 80% de las consultas de pacientes ambulatorios son atendidas por asistentes médicos, oficiales clínicos, enfermeras y trabajadores de la salud de las aldeas, que operan desde los hospitales locales, centros de salud y dispensarios. En consecuencia, este manual está además dirigido a favorecer a otros prestadores de servicios de salud como son los médicos especialistas (especialistas en medicina interna, ginecólogos, cardiólogos y otros) y los profesionales de atención primaria de la salud que no son médicos (enfermeras, asistentes sociales, terapeutas ocupacionales) y que podrían estar implicados en el tratamiento de personas con trastornos mentales. El término prestador de servicios de salud se usa en este manual para referirse a todas estas categorías de profesionales. La prescripción y uso de los psicofármacos suelen estar controlados por leyes y reglamentos nacionales; no hay duda de que estos deben ser tenidos en cuenta por todos los prestadores de servicios de salud.
- 1.4 Según se especifica en el título, este manual es una fuente de referencia solo para tratamientos farmacológicos y no abarca el manejo general de los trastornos mentales, que incluye una serie de intervenciones no farmacológicas y de organización de servicios.

- 1.5 El objetivo primordial de este manual es tratar el uso de medicamentos para los trastornos mentales en adultos. No obstante, en cada capítulo se incluye información pertinente sobre el uso de medicamentos en grupos de edad o poblaciones específicas, como niños y adolescentes, adultos mayores, mujeres embarazadas y en período de lactancia y personas con enfermedades físicas.
- 1.6 Luego de una breve introducción en la que se trata el concepto y la función de los medicamentos esenciales en los trastornos mentales, un capítulo ofrece información sobre principios básicos de una correcta prescripción. Cinco capítulos brindan apreciaciones prácticas y concisas sobre cómo dirigir eficazmente el tratamiento psicofarmacológico de los trastornos psicóticos, trastornos depresivos, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad generalizada y del sueño, trastornos obsesivo-compulsivos y ataques de pánico. Otro capítulo proporciona información para tratar la dependencia del alcohol y de los opiáceos. Para explicar mejor la práctica clínica, los trastornos mentales se describen teniendo en cuenta el cuadro clínico en lugar de la categoría diagnóstica. En cada capítulo, los cuadros clínicos se describen usando como documento de referencia la Clasificación Internacional de Enfermedades - 10ª Revisión (CIE-10).
- 1.7 Teniendo presente que pueden existir diferencias en la epidemiología de algunos trastornos entre los distintos países o regiones, y considerando que también pueden haber diferencias en la organización local de los servicios de atención sanitaria, se anticipa que alguna de las enfermedades expuestas en este texto quizás no sean prioridades clínicas en la atención primaria de salud de todos los países o regiones.
- 1.8 Aunque este manual se dirige a los prestadores de servicios de atención primaria de la salud, siempre que sea posible se solicitará la consulta, supervisión y apoyo de profesionales especialistas en salud mental como un componente esencial de cualquier plan de tratamiento.
- 1.9 Este manual se basa en un metanálisis de todas las revisiones sistemáticas disponibles de los datos probatorios. Este método no es tan intensivo como una revisión sistemática primaria de una intervención específica para un trastorno clínico definido, pero ha sido utilizado para proporcionar una visión general útil de extensas áreas clínicas, con lo que se reduce el riesgo de citación selectiva y resulta de ayuda para detectar sesgos de publicación. Se usaron los resultados principales de las revisiones sistemáticas señaladas y seleccionadas mediante el proceso de revisión con el fin de elaborar un conjunto de recomendaciones de tratamiento. En este proceso participaron dos revisores (Corrado Barbui y Andreas Cipriani) y un tercer revisor (Shekhar Saxena) ayudó a resolver los temas polémicos. No se utilizó ningún sistema ordinario de clasificación para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas y la solidez de cada recomendación de tratamiento. Las recomendaciones se enviaron posteriormente a los expertos seleccionados de las 6 regiones de la Organización Mundial de la Salud, que incluyen más de 20 países, y se solicitó a estos expertos que comprobaran la precisión científica y la aplicabilidad en su región del manual. Finalmente se redactó una versión corregida del manual teniendo en cuenta todas las observaciones y sugerencias.

- 1.10** El material relacionado con la elaboración de este manual incluye: 1) recuperación de los datos probatorios, evaluación, y 2) síntesis y proceso de revisión externa por expertos, que pueden solicitarse por correo electrónico a la OMS ([correo electrónico: mnh@who.int](mailto:mnh@who.int)).
- 1.11** Se prevé que este manual sea examinado y actualizado cada tres años. Si se introdujera algún cambio en las recomendaciones antes de realizar las actualizaciones periódicas, los mismos estarán disponibles en el siguiente sitio web de la OMS:  
[http://www.who.int/mental\\_health/management/treatment\\_disorders/en](http://www.who.int/mental_health/management/treatment_disorders/en)

## Medicamentos esenciales para los trastornos mentales

1

- 1.1 El Informe sobre la salud en el mundo 2001 presenta una serie de recomendaciones sobre cómo mejorar la asistencia a las personas con trastornos mentales, incluyendo la mejora en el acceso a una selección limitada de psicofármacos esenciales. Los psicofármacos esenciales deben estar siempre disponibles en todos los niveles de la atención de la salud y deben figurar en la *Lista Modelo de Medicamentos Esenciales* de la Organización Mundial de la Salud (LME); además debe haber personal sanitario capacitado para usarlos en el tratamiento de personas con trastornos mentales. Mejorar el acceso a los psicofármacos esenciales es un componente clave para facilitar y agilizar el acceso a servicios de atención de salud mental eficaces.
- 1.2 Los psicofármacos esenciales son aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de la atención de salud mental de una población. Se seleccionan teniendo en consideración su importancia para la salud pública, los datos probatorios de eficacia y seguridad y la rentabilidad relativa. Deben estar disponibles dentro del contexto de los sistemas de prestación de servicios de salud mental en funcionamiento, en cualquier momento, en las cantidades adecuadas, en las formas y dosis farmacéuticas apropiadas, con calidad asegurada e información adecuada, y a un precio que el individuo y la comunidad puedan costear. Los psicofármacos esenciales sirven para paliar los síntomas de los trastornos mentales, abreviar el curso de muchas enfermedades, reducir la discapacidad y prevenir las recaídas.
- 1.3 Existe un gran número de tratamientos para el manejo farmacológico de los trastornos mentales. Se ha observado que muchos de estos tratamientos son eficaces en las etapas agudas y para prevenir recaídas, pero otros muchos siguen sin demostrar su eficacia en los tratamientos a largo plazo y el control diario de los trastornos mentales. En consecuencia, no todas las farmacoterapias "eficaces" son "esenciales"; esto puede resultar más claro una vez que se conozcan más a fondo factores tales como la eficacia de los tratamientos a largo plazo, las ventajas en relación a opciones más baratas y la rentabilidad.
- 1.4 Se han seleccionado los siguientes medicamentos de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME) para el tratamiento y control de los trastornos mentales: clorpromazina, flufenazina, haloperidol (medicamentos utilizados en los trastornos psicóticos); amitriptilina, fluoxetina (medicamentos utilizados en los trastornos depresivos); carbamazepina, carbonato de litio, ácido valproico (medicamentos utilizados en los trastornos bipolares); diazepam (medicamento utilizado en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño); clomipramina (medicamento utilizado en los trastornos obsesivo-compulsivos y los

1

ataques de pánico); metadona y buprenorfina (medicamentos utilizados en los programas de tratamiento de la dependencia de sustancias psicotrópicas (véase cuadro en la otra hoja). Debe señalarse que la clorpromazina, la flufenazina, el haloperidol, la amitriptilina y el diazepam se indican como ejemplo de la clase cuyos datos probatorios son los mejores en cuanto a eficacia y seguridad. En algunos casos, estos quizá sean los primeros medicamentos que se autoricen para la comercialización; en otros, los compuestos autorizados posteriormente quizás sean más seguros o más eficaces. Cuando no exista ninguna diferencia en cuanto a los datos de eficacia y seguridad, el medicamento que figurará en la lista será generalmente el que tenga el precio más bajo, de acuerdo con las fuentes de información internacionales sobre el precio de los medicamentos. Por lo tanto, en la LME de la OMS la amitriptilina representa a los antidepresivos tricíclicos; la clorpromazina representa a las fenotiacinas; el diazepam representa a las benzodiazepinas; la flufenazina representa a los antipsicóticos inyectables de acción prolongada; el haloperidol representa a las butirofenonas.

- 1.5 Los estudios de rentabilidad recientes se han centrado en buscar las ventajas de las clases más nuevas de medicamentos en relación con las más antiguas y conocidas. Por ejemplo, los antidepresivos más nuevos se compararon con los antidepresivos tricíclicos más antiguos y los antipsicóticos más nuevos con los convencionales. Los resultados indicaron que aunque los psicofármacos más nuevos pueden tener menos efectos secundarios o tener otros diferentes, la eficacia no es significativamente mayor y son generalmente más caros.
- 1.6 Aunque este manual se ha elaborado en torno a los psicofármacos esenciales, están también comprendidos otros medicamentos cuya eficacia está apoyada por pruebas científicas y que pueden tener ventajas para los individuos con trastornos mentales.

**Medicamentos esenciales para los trastornos mentales**

(15.ª lista, marzo de 2007)

1

**TRASTORNOS PSICÓTICOS:**

**Clorpromazina**

Inyectable	25 mg (clorhidrato)/ ml
Líquido oral	25 mg (clorhidrato)/ 5 ml
Comprimidos	100 mg (clorhidrato)

**Flufenazina**

Inyectable	25 mg (decanoato o enantato)
------------	------------------------------

**Haloperidol**

Inyectable	5 mg
Comprimidos	2 mg; 5 mg

**TRASTORNOS DEPRESIVOS:**

**Amitriptilina**

Comprimidos	25 mg (clorhidrato)
-------------	---------------------

**Fluoxetina**

Cápsulas o comprimidos	20 mg (presente como clorhidrato)
------------------------	-----------------------------------

**TRASTORNOS BIPOLARES:**

**Carbamazepina**

Comprimidos (ranurados)	100 mg; 200 mg
-------------------------	----------------

**Carbonato de litio**

Cápsulas o comprimidos	300 mg
------------------------	--------

**Ácido valproico**

Comprimidos	200 mg; 500 mg (valproato sódico)
-------------	-----------------------------------

**ANSIEDAD GENERALIZADA Y TRASTORNOS DEL SUEÑO:**

**Diazepam**

Comprimidos	2 mg; 5 mg
-------------	------------

**TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS Y ATAQUES DE PÁNICO:**

**Clomipramina**

Cápsulas	10 mg; 25 mg (clorhidrato)
----------	----------------------------

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN PROGRAMAS DE TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS**

**Metadona**

Concentrado para líquido oral	5 mg/ml; 10 mg/ml
Líquido oral	5 mg/5 ml; 10 mg/5 ml

**Buprenorfina**

Comprimidos sublinguales	2 mg; 8 mg
--------------------------	------------

La última versión de la Lista Modelo de los Medicamentos Esenciales de la OMS puede encontrarse en el siguiente sitio web: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

# Principios básicos de la prescripción

2

- 1.1 La decisión de prescribir un tratamiento farmacológico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente. Los profesionales de la salud deben hablar con los pacientes, los miembros de la familia o las personas que se ocupan de ellos acerca de estos beneficios y riesgos potenciales.
- 1.2 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que los medicamentos tienen un papel importante en la relación médico-paciente y deben hacer un esfuerzo para incorporar, involucrar y conseguir la colaboración del paciente en relación con la medicación prescrita. Se deben debatir y tener en cuenta las implicaciones psicológicas de recibir farmacoterapia.
- 1.3 En general, los profesionales de la salud y los pacientes deben tener presente que la mayoría de los trastornos psiquiátricos pueden abordarse eficazmente mediante intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. La decisión de prescribir un psicofármaco no descarta que también estén indicadas las intervenciones psicológicas o psicosociales. Los datos probatorios indican sistemáticamente que la combinación del tratamiento farmacológico con intervenciones psicosociales suele estar asociada a mejores resultados. En consecuencia, los profesionales de la salud no deben considerar pasivamente a los medicamentos como la única estrategia terapéutica; ni los pacientes deben recibir un mensaje sugiriendo que se pueden lograr modificaciones del pensamiento, del estado de ánimo y de la conducta solo por medios farmacológicos. Los planes de tratamiento articulados, comprensivos e individualizados pueden representar la mejor opción terapéutica.
- 1.4 En general, las prescripciones no deben extenderse antes de haber realizado una evaluación clínica detallada y sin haber estudiado previamente los mecanismos psicológicos subyacentes de los síntomas.
- 1.5 Hay que dejarle claro al paciente que el tratamiento es por un período planificado con antelación, que puede estar relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento empleado y/o con la enfermedad que se está tratando.
- 1.6 El ajuste de la dosis de la mayoría de los tratamientos farmacológicos utilizados en los trastornos mentales debe hacerse gradualmente, especialmente en los adultos mayores y en los pacientes con enfermedades concomitantes. Debe recetarse la dosis eficaz mínima, basándose en una evaluación de la dosis requerida para tratar los síntomas presentes y de la situación social, psicológica y geográfica del paciente; es decir, un paciente de una zona rural que debe hacer un viaje arduo para obtener el tratamiento requerirá un suministro mayor que aquellos que tengan más facilidad para llegar a una farmacia.



- 1.7 Las pautas posológicas incluidas en esta publicación se basan principalmente en datos procedentes de países occidentales, por consiguiente los profesionales de la salud que receten psicofármacos a sus pacientes en otras partes del mundo deben estar atentos a las diferencias individuales y étnicas en el metabolismo de los medicamentos. Los prestadores de servicios de salud siempre deben consultar la información referente a la prescripción o las instrucciones nacionales o locales. El término “miligramos” se ha abreviado como mg en todo el texto.
- 1.8 Los pacientes deben tener información acerca de los posibles efectos secundarios, así como de las medidas que deben tomarse para su manejo, es decir, reducir la dosis y tranquilizar al paciente ya que algunos de estos efectos secundarios son pasajeros.
- 1.9 Los profesionales de la salud deben conocer todas las sustancias, tanto médicas como no médicas, que el paciente esté tomando y las interacciones posibles. Por ejemplo, el alcohol y las benzodiazepinas no deben tomarse simultáneamente.
- 1.10 Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que algunos fármacos utilizados para los trastornos mentales están bajo control internacional. El uso de medicamentos bajo control internacional está regulado por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas, 1971 (Naciones Unidas). Además del control internacional, el uso de algunos medicamentos puede estar bajo control nacional. Los prestadores de servicios de salud deben tener conciencia de que la reglamentación farmacéutica internacional, nacional, regional y local debe ser estrictamente acatada.
- 1.11 Los profesionales de la salud deben vigilar regularmente el consumo de medicamentos y deben preguntar específicamente qué cantidad se ha tomado. Es normal que el cumplimiento terapéutico de los pacientes varíe de unos a otros.
- 1.12 En la elección de un medicamento concreto, los profesionales de la salud deben considerar la disponibilidad y la continuidad del suministro. En situaciones en las que la continuidad del suministro de un medicamento tiene probabilidades de ser interrumpido, debe evitarse su uso.
- 1.13 Los prestadores de servicios de salud deben tomar conciencia de que los antecedentes de intento de suicidio o el simple pensamiento son indicadores importantes de un posible comportamiento suicida. A estos pacientes se les debe preguntar específicamente acerca del suicidio; si existiera la mínima posibilidad, los prestadores de servicios de salud deben limitar la cantidad de medicamentos prescritos y elaborar un régimen en el que haya vigilancia clínica frecuente y también seguimiento por parte de miembros de la familia y amigos.
- 1.14 En la historia clínica, los prestadores de servicios de salud siempre deben tener en cuenta los antecedentes de abuso de sustancias, incluido el abuso de psicofármacos. Esta información debe tenerse presente a la hora de recetar psicofármacos.
- 1.15 La suspensión de los psicofármacos debe hacerse gradualmente (25% de la dosis por

semana).

- 1.16** En general, debe evitarse la politerapia. El término politerapia define el uso concurrente de dos o más medicamentos pertenecientes a la misma clase farmacológica (por ejemplo dos o más antipsicóticos o dos o más antidepresivos).

2

# Medicamentos utilizados en los trastornos psicóticos 3

- |  |
|--|
| 1. Definición de los trastornos psicóticos                   |
| 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales |
| 3. Tratamiento a corto plazo con antipsicóticos              |
| 4. Tratamiento a largo plazo con antipsicóticos              |
| 5. Administración de los antipsicóticos                      |
| 6. Reacciones adversas de los antipsicóticos                 |
| 7. Sobredosis de antipsicóticos                              |
| 8. Poblaciones de pacientes especiales                       |
| 9. Interacciones potenciales de interés                      |
| 10. Medicamentos esenciales para los trastornos psicóticos   |

### 1. Definición de los trastornos psicóticos

- 1.1** El término psicosis se refiere a un síndrome no específico caracterizado por delirio (creencias falsas), alucinaciones (percepciones sensoriales falsas no compartidas por otros), pérdida de contacto con la realidad y conducta extraña. Este síndrome puede ser el resultado de una amplia gama de enfermedades, que incluye los dos trastornos psiquiátricos principales (la esquizofrenia y los trastornos relacionados con la esquizofrenia); los trastornos médicos (trauma físico, epilepsia del lóbulo temporal, demencia, enfermedad neurológica y endocrina, alteraciones metabólicas); y los trastornos por abuso de sustancias (en particular anfetaminas y alucinógenos).
- 1.2** La esquizofrenia es la psicosis primaria más común. Es un trastorno grave que empieza normalmente en la adolescencia tardía o en la primera juventud; afecta más o menos por igual a ambos sexos, pero el comienzo tiende a ser más tardío en las mujeres, que también suelen tener una mejor evolución y desenlace de este trastorno. Las encuestas epidemiológicas notifican una prevalencia puntual de 0,4%.
- 1.3** La esquizofrenia se caracteriza en general por distorsiones fundamentales y típicas del pensamiento y de la percepción, junto con una afectividad inadecuada o embotada. El trastorno afecta a las funciones esenciales que dan a la persona normal un sentimiento de individualidad, singularidad y dominio de sí misma. El comportamiento puede estar seriamente perturbado durante algunas fases del trastorno, con consecuencias sociales

adversas. El delirio (creencia fuerte en ideas que son falsas y sin ningún fundamento en la realidad) y las alucinaciones (especialmente las auditivas, por ejemplo, oír voces) son características psicóticas típicas de este trastorno. Los individuos con esquizofrenia están generalmente bien orientados en tiempo, lugar y persona.

3

1.4 La esquizofrenia sigue un curso variable, cerca de un tercio de los casos experimenta una recuperación sintomática y social completa. No obstante, la esquizofrenia puede seguir un curso crónico o recurrente, con síntomas residuales y recuperación social incompleta. Los individuos con esquizofrenia crónica representaban una gran proporción de los residentes de las instituciones mentales en el pasado, y todavía lo son en los lugares donde estas instituciones siguen existiendo. Con los adelantos modernos en farmacoterapia y atención psicosocial, casi la mitad de los individuos que sufrían inicialmente esquizofrenia pueden esperar una recuperación total y duradera. Del resto, sólo cerca de un quinto sigue confrontado a graves limitaciones en sus actividades diarias. Incluso después de que los síntomas más patentes de este trastorno han desaparecido, algunos síntomas residuales pueden permanecer, tales como la falta de interés e iniciativa en las actividades diarias y en el trabajo, el aislamiento social y la incapacidad de sentir interés por las actividades placenteras. Estos síntomas pueden causar discapacidad continua y una calidad de vida deficiente, lo que puede suponer una considerable carga para las familias. Ha quedado demostrado reiteradamente que la evolución de la esquizofrenia es menos grave en los países en desarrollo.

1.5 Los prestadores de servicios de salud deben considerar el efecto que ejerce la cultura y la espiritualidad sobre la manifestación de los síntomas psiquiátricos en la atención primaria de salud. Las diferentes culturas pueden expresar los síntomas psiquiátricos metafóricamente o en un lenguaje muy diferente al de los antecedentes culturales del profesional de atención primaria, por ello, cuando sea necesario, se recurrirá a intérpretes para elucidar la sintomatología. Además, algunas experiencias (por ejemplo, oír voces) quizás sean normales en una cultura, aunque se asemejen a una psicopatología. Debe prestarse mucha atención para evitar una mala interpretación.

## 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales

2.1 Inicialmente, los prestadores de servicios de salud deben excluir la posibilidad de que una enfermedad orgánica o un trastorno por abuso de sustancias sea la causa subyacente de los síntomas psicóticos. Debe llevarse a cabo un interrogatorio detallado sobre los antecedentes personales patológicos y psiquiátricos, una exploración física y neurológica y una evaluación del estado mental.

2.2 En las psicosis causadas por enfermedades, se debe tratar la enfermedad subyacente y prestar atención psiquiátrica coadyuvante para los problemas conductuales. En las psicosis causadas por el abuso de sustancias, puede requerirse deshabitación o ajuste de la medicación.

2.3 En principio, los pacientes psicóticos agudos deben ser evaluados sin dilación, teniendo en cuenta que puede haber agitación y falta de cooperación. Los prestadores de servicios de salud deben hacer que el paciente participe en un diálogo. Los miembros de la familia y los amigos pueden suponer una gran ayuda para compensar la falta de cooperación.

2.4 Los prestadores de servicios de salud pueden obtener detalles clínicos pertinentes gracias a los individuos que conocen bien al paciente. Se debe indagar si se produjeron cambios en el patrón de sueño, el habla, la conducta o la rutina diaria.

*Los pacientes esquizofrénicos con pensamientos de autoagresión deben estar constantemente supervisados; la vigilancia puede incluir el internamiento en un centro o el estrecho control por miembros de la familia o por otras personas que conocen bien al paciente*

2.5 Los prestadores de servicios de salud deben evaluar si el paciente está pensando en un acto de autoagresión. Los intentos de suicidio pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, pero los períodos más preocupantes son durante las exacerbaciones psicóticas agudas, cuando el paciente puede responder a alucinaciones o a delirios; y durante las semanas después de una exacerbación psicótica aguda, momento en el que el paciente puede experimentar síntomas depresivos pospsicóticos.

2.6 En la esquizofrenia se debe intervenir cuanto antes, ya que hay una relación entre la duración de la psicosis sin tratar y la evolución poco satisfactoria a largo plazo.

*A los pacientes con esquizofrenia se les debe ofrecer intervención psicosocial además de farmacológica*

2.7 El tratamiento de la esquizofrenia incluye a las intervenciones psicosociales. Este tipo de acción mejora el funcionamiento en áreas como la vida independiente, las relaciones y el trabajo. Entre las intervenciones específicas están: la psicoeducación familiar, el empleo con apoyo, la capacitación en habilidades sociales, la enseñanza de habilidades para el manejo de la enfermedad, la terapia cognitivo-conductual y el tratamiento integrado del abuso de sustancias coexistente.

### 3. Tratamiento a corto plazo con antipsicóticos

3.1 El objetivo principal es reducir los síntomas más graves como las alucinaciones, el delirio, la agitación, y el pensamiento y comportamiento desorganizado.

3.2 Los antipsicóticos constituyen la medicación básica para la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados. Estos fármacos son particularmente eficaces contra los síntomas psicóticos, mientras que su repercusión sobre los síntomas residuales (falta de interés e iniciativa, embotamiento afectivo) es moderada o inexistente.

3.3 Antes de comenzar un tratamiento antipsicótico, generalmente se recomienda comprobar el peso y la presión arterial. Se recomienda también realizar otras pruebas de seguimiento:

electrocardiograma (obligatorio en algunos países en el caso de antipsicóticos específicos, por ejemplo, el haloperidol), recuento sanguíneo completo, análisis de urea y electrolitos, determinación de la creatina-cinasa, pruebas de la función hepática, glucemia, patrón lipídico y prolactina. Si estas pruebas de laboratorio no son factibles, los prestadores de servicios de salud deben preguntar al paciente o a los miembros de la familia si existen antecedentes de trastornos cardiovasculares, renales o hepáticos y si se ha prescrito y administrado algún tratamiento farmacológico para estas enfermedades.

3.4 En muchos países antes de comenzar un tratamiento con clozapina es obligatorio un seguimiento que incluye un recuento sanguíneo completo. Si el recuento no es factible, no debe recetarse la clozapina.

3

3.5 En la práctica clínica los antipsicóticos se clasifican en: antipsicóticos de primera generación o convencionales, y antipsicóticos de segunda generación o atípicos. Los antipsicóticos de primera generación se clasifican en: fenotiacinas (clorpromazina, levomepromazina, promazina, periciazina, pipotiazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina y trifluoperazina), butirofenonas (benperidol y haloperidol), difenilbutilpiperidinas (pimozida), tioxantenos (flupentixol y zuclopentixol) y benzamidas sustituidas (sulpirida). Los antipsicóticos de segunda generación incluyen: amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, sertindol, ziprasidona, zotepina.

3.6 A excepción de la clozapina (que es más eficaz que los antipsicóticos de primera generación en el tratamiento farmacológico de esquizofrenias resistentes al tratamiento), los antipsicóticos de primera y segunda generación son similares en su eficacia para el tratamiento a corto plazo de los síntomas psicóticos. Sin embargo, estos dos grupos de fármacos difieren notablemente en cuanto a los efectos adversos (véase 6.1, 6.2 y 6.3).

3.7 De acuerdo con la LME de la OMS, los medicamentos esenciales para los trastornos psicóticos son la clorpromazina, la flufenazina (decanoato o enantato) y el haloperidol. Ellos están indicados como un ejemplo de la clase de medicamentos cuyos datos probatorios de eficacia y seguridad son los mejores. Así pues, la clorpromazina representa a las fenotiacinas; la flufenazina representa a los antipsicóticos inyectables de acción prolongada; y el haloperidol representa a las butirofenonas.

3.8 En el caso de pacientes con esquizofrenia en fase aguda u otros trastornos psicóticos primarios, los prestadores de servicios de salud deben plantearse la prescripción de un antipsicótico oral. Si hubiera más de un antipsicótico disponible, deben elegir el más apropiado para cada paciente teniendo en cuenta los siguientes aspectos: 1) la inclusión en la LME de la OMS: esta lista engloba los medicamentos más seguros, eficaces y rentables; 2) los

*Los síntomas psicóticos como delusiones, alucinaciones, conducta extraña, ideas no estructuradas, bloqueo en el curso del pensamiento, empobrecimiento del lenguaje, abundancia de neologismos, incoherencia y asociaciones de divagación del pensamiento pueden ser eficazmente tratadas con medicamentos antipsicóticos.*

antecedentes de la respuesta antipsicótica: si un paciente ya ha respondido bien a un medicamento específico, sin presentar efectos secundarios intolerables, podría elegirse ese antipsicótico; si un paciente no ha respondido bien, o tuvo efectos secundarios intolerables, normalmente ese antipsicótico no debería prescribirse más; 3) el cumplimiento terapéutico: si la observancia de las prescripciones por parte del paciente es un problema, los médicos deben recetar preparaciones de acción prolongada, como el decanoato de flufenazina; 4) la co-morbilidad médica: si un paciente presenta problemas médicos específicos, deben evitarse algunos medicamentos (por ejemplo, la tioridazina debe evitarse en pacientes adultos mayores con alteraciones en el electrocardiograma; la olanzapina y la clozapina deben prescribirse con precaución a pacientes con alteraciones de la glucosa); 5) la repercusión subjetiva de las reacciones adversas: los prestadores de servicios de salud deben hablar con el paciente o los miembros de la familia sobre la verdadera repercusión de los efectos secundarios (por ejemplo, la importancia del aumento de peso puede variar entre hombres y mujeres y también entre diferentes grupos de edad o culturas); 6) las repercusiones en los costos: estos pueden variar según el sistema de atención de salud en el que se recetan los antipsicóticos; 7) los fármacos nuevos o antiguos: en general, es prudente recetar los medicamentos ya conocidos, dado que el perfil de los efectos secundarios de los medicamentos nuevos no se conoce hasta pasados algunos años de su comercialización.

- 3.9** Debe hacerse un seguimiento regular del tratamiento y su efecto debe ser evaluado pasadas 6 a 8 semanas. Si no se observa mejoría al cabo de 8 semanas, los prestadores de servicios de salud pueden hablar con el paciente o un miembro de la familia sobre la posibilidad de cambiar a otro antipsicótico oral. Si el cumplimiento terapéutico es un problema

*La eficacia del tratamiento debe evaluarse al cabo de 6-8 semanas y, una vez que el episodio agudo haya desaparecido, los prestadores de servicios de salud deben prolongar generalmente el tratamiento durante al menos un año*

importante, los profesionales de la salud pueden hablar con el paciente o un miembro de la familia sobre la posibilidad de cambiar a una preparación de acción prolongada. Si las reacciones adversas son un problema importante, los prestadores de servicios de salud pueden hablar con el paciente o un miembro de la familia sobre la posibilidad de reducir la dosis. Si las reacciones adversas persisten a pesar de una reducción de la dosis, puede plantearse el cambio a otro antipsicótico.

- 3.10** Los prestadores de servicios de salud no deben considerar la clozapina como un tratamiento farmacológico de primera línea ya que puede causar efectos adversos potencialmente mortales, el más conocido es la agranulocitosis (véase 5.6 y 5.7).
- 3.11** Para el control inmediato de los síntomas psicóticos agudos, los prestadores de servicios de salud deben considerar el tratamiento intramuscular solo si el tratamiento oral no es factible. Según la LME de la OMS, los medicamentos esenciales inyectables son la clorpromazina (por ejemplo, 25 mg intramuscular) o el haloperidol (por ejemplo, 5 mg intramuscular). Después de la administración intramuscular de antipsicóticos, los profesionales de la salud deben registrar la presión arterial, el pulso, la temperatura corporal y la frecuencia respiratoria.

3

- 3.12 Además de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, los prestadores de salud deben proporcionar a los pacientes y miembros de la familia información, escucha empática, reafirmación y apoyo psicológico. Esto ayudará a desarrollar una buena relación y un compromiso terapéutico que puede influir positivamente en el bienestar subjetivo de los pacientes y en la evolución a largo plazo del trastorno.
- 3.13 Durante el tratamiento con antipsicóticos, los prestadores de servicios de salud deben comprobar si se han desarrollado efectos secundarios neurológicos como rigidez muscular, temblor, espasmo muscular, o movimientos involuntarios anormales de lengua, boca y cara. Además deben comprobar el peso y la presión arterial. Se recomienda también realizar otros seguimientos, como un electrocardiograma (obligatorio en algunos países para antipsicóticos específicos, por ejemplo el haloperidol), recuento sanguíneo completo, análisis de urea y electrolitos, determinación de la creatina-cinasa, pruebas de la función hepática, glucemia, patrón lipídico y prolactina. Si no fuera factible hacer estas pruebas de laboratorio, los profesionales de la salud deben recordar realizar de manera regular un examen médico, incluyendo una historia médica reciente que pueda ayudar a reconocer los síntomas indicativos de la aparición de trastornos cardiovasculares, renales o hepáticos.

#### 4. Tratamiento a largo plazo con antipsicóticos

- 4.1 Una vez desaparecido el episodio agudo, se recomienda generalmente seguir el tratamiento durante al menos un año. Sin este tratamiento, dos tercios de los pacientes recaen antes de un año.
- 4.2 No hay ninguna estrategia fiable para identificar la dosis eficaz mínima que prevenga las recaídas. Durante el tratamiento a largo plazo, los prestadores de servicios de salud pueden mantener o reducir moderadamente la dosis administrada durante la fase aguda, teniendo en cuenta el estado clínico y las circunstancias particulares.
- 4.3 El cumplimiento terapéutico puede ser un problema importante a largo plazo. En estos casos, los prestadores de servicios de salud deben tratar con el paciente o los miembros de la familia la posibilidad de cambiar a una preparación de acción prolongada. Además, para aumentar la observancia de la prescripción médica por parte del paciente, pueden llevarse a cabo intervenciones no farmacológicas (educación de los pacientes, psicoeducación familiar, intervenciones psicoterapéuticas específicas).
- 4.4 En muchos países, para el tratamiento con clozapina es obligatorio realizar un seguimiento que incluya un recuento semanal sanguíneo completo durante las 18 primeras semanas, al menos cada 2 semanas durante el año siguiente, y cada mes posteriormente. Si estos análisis periódicos no son factibles, no debe recetarse la clozapina

#### 5. Administración de los antipsicóticos

- 5.1 En general se recomienda usar un solo antipsicótico. La administración simultánea de dos o



más antipsicóticos no proporciona mayores ventajas, y sin embargo produce reacciones adversas adicionales que pueden interferir con el cumplimiento terapéutico.

- 5.2 Las dosis elevadas de antipsicóticos aumentan el riesgo de reacciones adversas sin proporcionar más ventajas.
- 5.3 En general se recomienda empezar con dosis bajas e ir aumentando gradualmente. Se debe recetar la dosis eficaz mínima.
- 5.4 Los antipsicóticos de acción prolongada deben recetarse solo si el cumplimiento terapéutico constituye un grave problema. Generalmente se receta al principio una dosis de prueba de una preparación de acción prolongada (por ejemplo, 12,5 mg de decanoato de flufenazina por vía intramuscular); pasados entre 4 y 10 días, la dosis debe ser ajustada para un tratamiento eficaz de mantenimiento (por ejemplo, 12,5-50 mg de decanoato de flufenazina por vía intramuscular cada 2 a 4 semanas).
- 5.5 El cambio de un antipsicótico a otro debe realizarse con precaución. Los prestadores de servicios de salud deben reducir gradualmente la dosis del primer antipsicótico, mientras aumentan poco a poco la dosis del segundo.
- 5.6 La clozapina se reserva en general para los pacientes que no experimentan una mejoría clínica satisfactoria a pesar de la utilización de las dosis correspondientes de al menos dos antipsicóticos administrados durante el tiempo adecuado (esquizofrenia resistente al tratamiento). Antes de recurrir a la clozapina, se recetan antipsicóticos de diferentes clases. Cuando se administra clozapina, debe evaluarse la eficacia del tratamiento a lo largo de seis meses.
- 5.7 Recetar clozapina sin hacer recuentos leucocitarios continuos puede aumentar el riesgo de una agranulocitosis mortal.

## 6. Reacciones adversas de los antipsicóticos

- 6.1 Generalmente los efectos secundarios de los antipsicóticos se agrupan en reacciones neurológicas y anticolinérgicas. Las reacciones neurológicas incluyen efectos de tipo parkinsoniano (temblor de reposo, acinesia, rigidez); distonías agudas (espasmos musculares prolongados, lentos); acatisia (sentimiento subjetivo de agitación); síndrome neuroléptico maligno (fiebre, sudoración, confusión, aumento de la presión arterial y del pulso, rigidez muscular, elevación de la creatina-cinasa, insuficiencia renal); discinesia tardía (movimientos anormales involuntarios de la lengua, la cabeza, la cara y la boca); y convulsiones. Las reacciones anticolinérgicas incluyen efectos periféricos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria); y efectos centrales (agitación grave y confusión).
- 6.2 Si los pacientes desarrollan efectos de tipo parkinsoniano, los prestadores de servicios de salud deben reducir la dosis del antipsicótico. Si los efectos parkinsonianos persisten a pesar de la disminución de la dosis, se considerará la prescripción de antiparkinsonianos, como el

biperideno, en dosis de 2-4 mg/día.

6.3 Entre los efectos secundarios relacionados con el uso de antipsicóticos de segunda generación se destacan la hiperglucemia, la cetoacidosis, la diabetes y el desequilibrio lipídico. Entre los antipsicóticos de segunda generación, la clozapina y la olanzapina se asocian a un mayor riesgo de aumento de peso clínicamente significativo, diabetes sacarina y dislipidemias. Las alteraciones metabólicas relacionadas con los antipsicóticos son preocupantes pues constituyen factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

6.4 Otros efectos secundarios relacionados con el uso de antipsicóticos son: aumento de peso, sedación, alteraciones en el electrocardiograma, hipotensión ortostática, ginecomastia causada por el aumento de prolactina, galactorrea, amenorrea, impotencia, leucopenia, agranulocitosis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas, fotosensibilidad, erupciones cutáneas, pigmentación retiniana.

6.5 Entre los efectos adversos de la clozapina que pueden poner en peligro la vida del paciente el más conocido es la agranulocitosis. El riesgo de una agranulocitosis mortal es alrededor de diez veces mayor con la clozapina que con otros antipsicóticos. El seguimiento de este riesgo se realiza mediante recuentos sanguíneos completos y periódicos. Por otro lado, la clozapina también se asocia a miocarditis, miocardiopatía y embolia pulmonar.

3

## 7. Sobredosis de antipsicóticos

7.1 Las consecuencias de la sobredosis de antipsicóticos no es catastrófica a menos que se hayan ingerido otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol o las benzodiazepinas. La sobredosis de fenotiacinas puede causar una sintomatología más grave que las de otras clases de antipsicóticos.

7.2 La sobredosis de antipsicóticos se caracteriza por hipotensión, taquicardia, hipotermia, arritmia, somnolencia, distonias y crisis convulsivas.

7.3 Si se sospecha una sobredosis de antipsicóticos, se recomienda el traslado a un centro médico de urgencias.

## 8. Poblaciones de pacientes especiales

8.1 En los pacientes adultos mayores con síntomas conductuales que pueden estar asociados a deficiencia cognitiva o demencia se debe ser cauteloso al recetar antipsicóticos. En general, para los adultos mayores se recomienda la mitad o un tercio de la dosis de un adulto, ya que pueden ser más sensibles a las reacciones adversas de tipo parkinsoniano y anticolinérgico. Las fenotiacinas deben usarse con cuidado debido al riesgo de hipotensión, y la tioridazina no debería considerarse un medicamento de primera elección si hay otros antipsicóticos que puedan usarse. El haloperidol se ha utilizado mucho en los adultos mayores, aunque

*En los ancianos se recomienda generalmente usar la mitad o un tercio de la dosis del adulto*

debe vigilarse el riesgo de alteraciones en el electrocardiograma.

- 8.2** Antes de recetar antipsicóticos a pacientes adultos mayores, los prestadores de servicios de salud deben realizar un reconocimiento médico, y elaborar una historia clínica detallada, y además deben preguntarles si están tomando medicamentos en el marco de otro tratamiento.
- 8.3** Siempre que sea posible, se evitarán los antipsicóticos durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre. Si no hay más remedio, se planteará el uso de dosis bajas de haloperidol después de hablar con el paciente o un miembro de la familia. El haloperidol se excreta en la leche materna.

### 9. Interacciones potenciales de interés

**Alcohol y antipsicóticos.** Puede esperarse un aumento de la depresión del sistema nervioso central, con deterioro de la concentración, somnolencia y letargia.

**Anticonvulsivantes y antipsicóticos.** Los antipsicóticos disminuyen el umbral de las crisis convulsivas y por lo tanto pueden antagonizar la acción de los anticonvulsivantes.

**Barbitúricos y antipsicóticos.** Puede esperarse un aumento de los efectos sedantes.

**Carbamazepina y antipsicóticos.** La carbamazepina reduce las concentraciones de haloperidol.

**Levodopa y antipsicóticos.** Los antipsicóticos antagonizan la acción terapéutica de la levodopa y viceversa.

### 10. Medicamentos esenciales para trastornos psicóticos

#### Clorpromazina

**Dosis de inicio:** 25-50 mg/día por vía oral.

**Dosis terapéutica:** 75-300 mg/día por vía oral, hasta 1 g diario en las psicosis agudas.

**Para el control rápido de los síntomas psicóticos:** 25 mg en inyección intramuscular, puede repetirse después de una hora si es necesario, las siguientes dosis deben ser de 25-50 mg por vía oral 3 veces al día. La clorpromazina inyectable no debe usarse por vía intravenosa.

**Reacciones adversas frecuentes:** acatisia, efectos extrapiramidales distónicos, efectos extrapiramidales parkinsonianos, discinesia tardía, distonía tardía, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, congestión nasal, mareos, somnolencia, hipotensión ortostática, fotosensibilidad. La inyección intramuscular puede ser dolorosa y causar hipotensión y taquicardia.

**Reacciones adversas graves:** discrasias sanguíneas, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia, ictericia colestática, síndrome neuroléptico maligno, íleo paralítico, priapismo, alteraciones en el electrocardiograma, incluida la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, crisis convulsivas.

**LME de la OMS:** comprimidos 100 mg; líquido oral 25 mg/5 ml; inyección 25 mg.



### Flufenazina

**Dosis de inicio:** 2,5-10 mg/día por vía oral.

**Dosis terapéutica:** 10-20 mg/día por vía oral.

**Preparaciones de acción prolongada para pacientes con cumplimiento terapéutico bajo:** dosis de prueba de 12,5 mg por vía intramuscular y al cabo de 7 días de 12,5-25 mg por vía intramuscular cada 3-4 semanas. No exceder los 50 mg por vía intramuscular cada 3-4 semanas.

**Reacciones adversas frecuentes:** acatisia, efectos extrapiramidales distónicos, efectos extrapiramidales parkinsonianos, discinesia tardía, distonía tardía, sensación de sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, congestión nasal, mareos, somnolencia, hipotensión ortostática, fotosensibilidad.

**Reacciones adversas graves:** discrasias sanguíneas, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia, ictericia colestática, síndrome neuroléptico maligno, íleo paralítico, priapismo, alteraciones en el electrocardiograma, incluida la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, crisis convulsivas, síndrome similar al lupus eritematoso sistémico, disfunción de los mecanismos de regulación de la temperatura.

**LME de la OMS:** inyección de acción prolongada 25 mg.

### Haloperidol

**Dosis de inicio:** 2-5 mg/día por vía oral.

**Dosis terapéutica:** 4-10 mg/día por vía oral.

**Para el control rápido de los síntomas psicóticos:** 2 ó 5 mg por vía intramuscular, puede repetirse después de una hora si es necesario.

**Preparaciones de acción prolongada para pacientes con cumplimiento terapéutico bajo:** dosis de prueba de 25 mg por vía intramuscular y al cabo de 7 días de 50-150 mg por vía intramuscular cada 4 semanas.

**Reacciones adversas frecuentes:** acatisia, efectos extrapiramidales distónicos, efectos extrapiramidales parkinsonianos, visión borrosa, estreñimiento, transpiración reducida, sequedad de boca, congestión nasal, mareos, somnolencia, hipotensión ortostática, fotosensibilidad.

**Reacciones adversas graves:** discinesia tardía, distonía tardía, agranulocitosis, ictericia colestática, síndrome neuroléptico maligno, íleo paralítico, priapismo, alteraciones en el electrocardiograma, incluida la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, crisis convulsivas, síndrome similar al lupus eritematoso sistémico, disfunción de los mecanismos de regulación de la temperatura.

**LME de la OMS:** comprimidos 2 mg, comprimidos 5 mg; inyección: 5 mg.

## Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos

1. Definición de los trastornos depresivos
2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales
3. Tratamiento a corto plazo con antidepresivos
4. Tratamiento a largo plazo con antidepresivos
5. Administración de antidepresivos
6. Reacciones adversas de los antidepresivos
7. Sobredosis de antidepresivos
8. Poblaciones de pacientes especiales
9. Interacciones potenciales de interés
10. Medicamentos esenciales para los trastornos depresivos

### 1. Definición de los trastornos depresivos

**1.1** La depresión es una enfermedad caracterizada por episodios de humor depresivo. Cada episodio se caracteriza por una depresión del estado de ánimo, una disminución de la vitalidad y una reducción del nivel de actividad.

Es frecuente una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas, una disminución de la concentración, y un cansancio exagerado que aparece incluso tras un esfuerzo mínimo. Son comunes los trastornos del sueño y la pérdida del apetito. También se caracteriza por la pérdida de confianza en sí mismo y el sentimiento de inferioridad; incluso en los episodios más leves están presentes las ideas de culpa y de ser inútil. La depresión del estado de ánimo varía

escasamente de un día para otro, es indiferente a los cambios ambientales y puede acompañarse de los denominados síntomas "somáticos", como pérdida del interés o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras, despertarse por la mañana varias horas antes de lo habitual, empeoramiento matutino del humor depresivo, clara inhibición o agitación psicomotrices, pérdida marcada del apetito, adelgazamiento y pérdida de la libido.

*Las dos preguntas siguientes pueden usarse en los pacientes que corren riesgo de depresión:*

*(1) "¿Durante las 4 últimas semanas ha estado preocupado por sentirse bajo de ánimo, deprimido o sin esperanza?"*

*(2) "¿Durante las 4 últimas semanas a menudo ha estado preocupado por la falta de interés o placer al hacer las cosas?"*

Aunque la sensación de depresión es común, especialmente después de experimentar contratiempos de la vida, los trastornos depresivos solo serán diagnosticados cuando los síntomas alcancen un umbral y duren al menos dos semanas. La depresión debe distinguirse de los estados de angustia subjetiva y trastorno emocional, que pueden interferir con el desenvolvimiento social y desempeño de tareas, y surgen en períodos de adaptación a un cambio significativo en la vida o a un acontecimiento vital estresante (por ejemplo, muerte de un ser querido).

- 1.2 En algunas circunstancias, tanto los síntomas de ansiedad como la depresión están presentes, pero ninguno es claramente predominante, y ningún tipo de síntoma está presente hasta tal punto que justifique el diagnóstico si se consideran por separado. En estos casos se usa el término reacción mixta de ansiedad y depresión.
- 1.3 La depresión se clasifica en leve, moderada y grave. La depresión leve a moderada se caracteriza por los síntomas depresivos y algún deterioro funcional; la depresión grave se caracteriza por los síntomas depresivos, el deterioro funcional, la inhibición o agitación psicomotriz y síntomas somáticos considerables.
- 1.4 La depresión es más común en las mujeres que en los hombres. Se ha calculado que la prevalencia puntual promedio de los episodios depresivos unipolares es 1,9% para los hombres y 3,2% para las mujeres, y que 5,8% de los hombres y 9,5% de las mujeres presentará un episodio depresivo en un período de 12 meses. Estas cifras de prevalencia varían de una población a otra. La depresión puede afectar a los individuos en cualquier etapa de la vida, aunque la incidencia es más alta en la edad madura.
- 1.5 Los síntomas depresivos a menudo deterioran notablemente el desenvolvimiento diario. El análisis actualizado en 2004 de la carga mundial de morbilidad muestra que los trastornos depresivos unipolares representan una carga enorme para la sociedad y se clasifican como la tercera causa más importante de la carga entre todas las enfermedades, son responsables de 4,3% del total de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). Mientras estos cálculos demuestran claramente el elevado nivel actual de la carga resultante de la depresión, las perspectivas futuras son aún menos halagüeñas. En el año 2030, de seguir las tendencias actuales de control transmisible de las enfermedades y la transición demográfica y epidemiológica, la carga de la depresión aumentará a 6,2% de la carga total de enfermedad, convirtiéndose en la principal causa de AVADs perdidos.
- 1.6 El término depresión unipolar a veces se usa para distinguir entre los episodios depresivos que aparecen en el curso de la depresión mayor (o unipolar) y los episodios depresivos que aparecen en el curso del trastorno bipolar (depresión bipolar).
- 1.7 La depresión es esencialmente un trastorno episódico recurrente; cada episodio dura generalmente de unos pocos meses a unos años, con un período normal en medio. En cerca de 20% de los casos, sin embargo, la depresión presenta un curso crónico sin remisión, especialmente cuando no se administra el tratamiento adecuado. La tasa de recidiva para los

que se recuperan del primer episodio es de aproximadamente 35% en 2 años y cerca de 60% a los 12 años. La tasa de recidiva es mayor en los que tienen más de 45 años. Uno de los desenlaces del trastorno depresivo particularmente trágico es el suicidio.

- 1.8 Teniendo en cuenta que está poco claro si los prestadores de servicios de salud deben someter a detección sistemática de la depresión a todos los pacientes vistos en atención primaria, se recomienda generalmente someter a tamizaje solo a aquellos pacientes con riesgo (antecedentes personales o familiares de depresión, problemas médicos múltiples, síntomas físicos sin explicación, dolor crónico o uso de los servicios médicos con más frecuencia de lo normal), utilizando preguntas muy sencillas. Existe un instrumento de búsqueda de casos de depresión de dos preguntas que ha resultado fiable en la atención primaria. Solo los individuos con respuestas afirmativas para ambas preguntas deben ser estudiados más a fondo en busca de síntomas depresivos.
- 1.9 Los síntomas depresivos pueden confundirse con los de otras enfermedades (es decir, la pérdida de peso y el cansancio pueden estar asociados a la diabetes, al cáncer y a enfermedades tiroideas). Además, el uso de algunos medicamentos está asociado a síntomas depresivos (benzodiazepinas, betabloqueantes, narcóticos y esteroides).
- 1.10 Los síntomas depresivos también pueden confundirse con la angustia normal y subjetiva que surge después de la exposición a circunstancias estresantes extremas (por ejemplo, violencia doméstica, muerte de un ser querido, catástrofe natural). No obstante, dichos acontecimientos son al mismo tiempo también factores de riesgo de trastornos depresivos. Si la angustia subjetiva del paciente resulta desproporcionada en intensidad y persistencia para esa situación de la vida del paciente, es probable que se trate de un trastorno depresivo.

## 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales

- 2.1 Los prestadores de servicios de salud deben excluir en primer lugar la posibilidad de que una enfermedad orgánica o un trastorno por abuso de sustancias sea la causa subyacente de los síntomas depresivos. Debe llevarse a cabo un interrogatorio detallado sobre los antecedentes personales patológicos y psiquiátricos, una exploración física y neurológica y una evaluación del estado mental.
- 2.2 Los pacientes deprimidos pueden tener pensamientos y actos suicidas o de autoagresión. En este caso los prestadores de servicios de salud pueden hacer uso de los antecedentes y el comportamiento actual del paciente para evaluar el riesgo. Además, las siguientes preguntas serán de ayuda:

*Los pacientes con depresión grave que tengan pensamientos de autoagresión deben estar constantemente supervisados: la vigilancia puede conllevar el internamiento en un centro o un estrecho control por miembros de la familia u otras personas que conocen bien al paciente*

(1) "¿Ha pensado alguna vez en hacerse daño o en quitarse la vida?"

- (2) *(en caso afirmativo)* "¿Tiene actualmente un plan?"
- (3) *(en caso afirmativo)* "¿En qué consiste?"

2.3 Los prestadores de servicios de salud no deben evitar estas preguntas por temor a sugerir la idea del suicidio. Aunque no exista un riesgo inmediato, los médicos deben inculcar a los pacientes la importancia de informarles sobre sus pensamientos suicidas, especialmente si son cada vez más intensos o frecuentes.

### 3. Tratamiento a corto plazo con antidepresivos

3.1 Los antidepresivos son eficaces en aproximadamente 60% de los pacientes, aunque más de 30% responden a un placebo. Los antidepresivos pueden tardar de 6 a 8 semanas en ejercer su efecto terapéutico completo.

3.2 De acuerdo con el mecanismo de acción, los antidepresivos se clasifican en varios tipos: antidepresivos tricíclicos y relacionados (amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina, mianserina, trazodona); inhibidores de la monoaminooxidasa (moclobemida, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina); otros antidepresivos (duloxetina, mirtazapina, reboxetina, venlafaxina).

3.3 Todos los antidepresivos tienen la misma eficacia para el tratamiento a corto plazo de los síntomas depresivos agudos. Sin embargo, difieren en cuanto a los efectos adversos. La eficacia de los antidepresivos solo ha sido demostrada en los ensayos clínicos realizados en pacientes con depresión moderada a grave. Por el contrario, la eficacia de los antidepresivos en la depresión leve no está comprobada.

3.4 Los prestadores de servicios de salud deben proporcionar información, escucha empática, reafirmación y apoyo psicológico (por ejemplo, orientación para la solución de problemas), y deben derivar al paciente a servicios sociales u otros recursos de la comunidad pertinentes. Esto puede ayudar a desarrollar una buena relación y un compromiso terapéutico que puede influir positivamente en el bienestar subjetivo de los pacientes. Si fuera factible, debe planificarse una nueva visita después de 2 ó 4 semanas. En la depresión leve, los prestadores de servicios de salud pueden plantear el tratamiento con antidepresivos si los síntomas empeoran o persisten después de 4 semanas de espera en observación.

3.5 Según la LME de la OMS, los medicamentos esenciales para los trastornos depresivos son amitriptilina y fluoxetina. La amitriptilina está indicada como un ejemplo de la clase de medicamentos cuyos datos probatorios de eficacia y seguridad son los mejores. La amitriptilina representa a los antidepresivos tricíclicos.

3.6 En el caso de los pacientes con síntomas moderados o graves, deterioro funcional, o larga duración de la enfermedad, los prestadores de servicios de salud deben plantearse la



prescripción de un antidepresivo oral. Si hubiera más de un antidepresivo disponible, deben elegir el más apropiado para cada paciente teniendo en cuenta los siguientes aspectos: 1) inclusión en la LME de la OMS: esta lista comprende los medicamentos más seguros, eficaces y rentables; 2) antecedentes de la respuesta antidepresiva: si un paciente ya ha respondido bien a un medicamento específico, sin presentar efectos secundarios intolerables, podría elegirse ese antidepresivo; si un paciente no respondió o tuvo efectos secundarios intolerables, en general ese antidepresivo no debería prescribirse más; 3) enfermedades concomitantes: si un paciente tiene problemas médicos específicos, habrá medicamentos que será mejor evitar (por ejemplo, la amitriptilina debe evitarse en pacientes adultos mayores con problemas cardíacos cuando no se puedan hacer electrocardiogramas periódicamente; la venlafaxina debe recetarse con precaución a los pacientes con hipertensión); 4) repercusión real de las reacciones adversas: debe tenerse en cuenta la repercusión subjetiva de los efectos secundarios (por ejemplo, la importancia de las disfunciones sexuales varía según se trate de hombres o mujeres y entre los diferentes grupos de edad); 5) repercusiones en los costos: estos pueden variar según el sistema de atención sanitaria en el que se recetan los antidepresivos; 6) fármacos nuevos o antiguos: por lo general, es prudente recetar los medicamentos conocidos, pues el conjunto de efectos secundarios de los medicamentos nuevos no se conoce hasta al cabo de algunos años de estar usándolos.

*Los prestadores de servicios de salud deben considerar el tratamiento con antidepresivos de los individuos con depresión moderado o grave*

4

- 3.7 Generalmente no se recomienda el uso de inhibidores de la monoaminooxidasa como medicamentos de primera línea en atención primaria, debido al riesgo de efectos secundarios significativos sin ninguna ventaja terapéutica.
- 3.8 Los antidepresivos tricíclicos son tóxicos cuando se toma una sobredosis, sin embargo la fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son menos peligrosos y pueden prescribirse a los pacientes con riesgo de autoagresión.
- 3.9 La eficacia del tratamiento se evalúa al cabo de 6 a 8 semanas. Si no se observa mejoría tras 8 semanas, se hablará con el paciente sobre la posibilidad de aumentar la dosis o de cambiar a otro antidepresivo (generalmente se recomienda cambiar por otra clase de antidepresivos cuando sea posible). Si el cumplimiento terapéutico es un problema importante, se tratará con el paciente la posibilidad de cambiar a otro antidepresivo que se tolere mejor. Si las reacciones adversas son un problema importante, se hablará con el paciente sobre la posibilidad de reducir la dosis. Si las reacciones adversas persisten a pesar de una reducción de la dosis, puede plantearse el cambio a otro antidepresivo que tenga un patrón diferente de reacciones adversas.
- 3.10 Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que el riesgo de autoagresión puede aumentar a medida que la depresión desaparece y se recuperan las fuerzas con el tratamiento.

En este momento pueden ofrecerles apoyo psicológico mediante visitas de seguimiento programadas periódicamente.

- 3.11 El consumo de drogas es relativamente común entre los pacientes deprimidos y no debe considerarse una contraindicación para el tratamiento: el tratamiento de la depresión puede reducir el consumo de tabaco, alcohol y posiblemente de otros medicamentos psicotrópicos.
- 3.12 Los episodios depresivos en los pacientes con trastorno bipolar (depresión bipolar) responden en general al mismo tratamiento que el administrado en la depresión unipolar. Sin embargo, los medicamentos antidepresivos pueden inducir el cambio de la depresión a la manía. A los pacientes con depresión bipolar debe prescribirseles antidepresivos en asociación con medicamentos antimaniacos, ya que este tratamiento combinado disminuye el riesgo de que se produzca dicho cambio.

#### 4. Tratamiento a largo plazo con antidepresivos

4

- 4.1 Según las circunstancias de cada caso, los prestadores de servicios de salud pueden planificar visitas periódicas durante las 12 primeras semanas de tratamiento antidepresivo (generalmente se recomienda al menos 3 visitas), teniendo en cuenta que los antidepresivos pueden tardar hasta dos meses en ser eficaces.

- 4.2 Una vez desaparecido el episodio agudo, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 u 8 meses para prevenir recaídas. A los pacientes con riesgo elevado de recaída (por ejemplo, aquellos con dos o más episodios anteriores o aquellos con depresión mayor de dos o más años de duración) no se les debe interrumpir la farmacoterapia antes de al menos 2 años.

*Los antidepresivos deben seguir administrándose regularmente durante 6 u 8 meses después de la recuperación*

- 4.3 Los prestadores de servicios de salud deben recetar la misma dosis usada para el tratamiento a corto plazo.
- 4.4 Las visitas de seguimiento deben programarse cada 3 a 6 meses.
- 4.5 Si reaparecen los síntomas depresivos, los prestadores de servicios de salud deben estudiar la posibilidad de ajustar la dosis y comprobar con el paciente el cumplimiento terapéutico. Si los síntomas empeoran, se deberá considerar el cambio de medicación.

#### 5. Administración de los antidepresivos

- 5.1 Por regla general, los prestadores de servicios de salud no deben recetar dos antidepresivos simultáneamente. Entre los riesgos posibles está la aparición del síndrome de la serotonina (agitación, sudoración profusa, temblor, escalofríos, mioclonía, confusión, convulsiones).

- 5.2 Se recomienda generalmente comenzar con dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta llegar a la dosis proyectada durante un período de 7 a 14 días.
- 5.3 La sustitución de un antidepresivo por otro debe realizarse con precaución. Los prestadores de servicios de salud deben reducir gradualmente la dosis del primero y aumentar poco a poco la dosis del nuevo antidepresivo.
- 5.4 La interrupción del tratamiento debe ser gradual, disminuyendo progresivamente la dosis durante un período de 2 a 3 meses. La suspensión repentina de los antidepresivos puede causar efectos de rebote.

## 6. Reacciones adversas de los antidepresivos

- 6.1 Entre los efectos secundarios derivados de los tricíclicos se destacan la sedación, los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, agitación, confusión), los efectos cardiovasculares (hipotensión ortostática, taquicardia, arritmias), la hipertrofia prostática, el glaucoma de ángulo cerrado, y el aumento de peso.
- 6.2 Entre los efectos secundarios derivados de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se destacan la activación, la agitación, el temblor, los mareos, el insomnio, las náuseas, la diarrea, los problemas sexuales, la cefalea, la hiponatremia, la pérdida de peso y la erupción cutánea.
- 6.3 Los pacientes que toman venlafaxina deben someterse a controles periódicos de la presión arterial. Entre los efectos secundarios frecuentes de la venlafaxina se destacan las náuseas, la cefalea, el insomnio, la somnolencia, la sequedad de boca, los mareos, la disfunción sexual y el aumento de la presión arterial con dosis altas. Los prestadores de servicios de salud además deben vigilar los signos y síntomas de disfunción cardíaca, en particular en aquellos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares.
- 6.4 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que los antidepresivos pueden inducir o empeorar las ideas e intentos de suicidio en las primeras fases del tratamiento. Durante estas fases se deben planificar visitas de seguimiento a intervalos cortos y se debe estudiar la posible función de apoyo de los miembros de la familia o el ingreso en un hospital.
- 6.5 La hiponatremia es un efecto secundario raro de los antidepresivos pero potencialmente grave. Los prestadores de servicios de salud pueden detectar que se trata de una hiponatremia si los pacientes presentan letargia, confusión, náuseas, calambres musculares y crisis convulsivas. Si se produce hiponatremia, se retirará el antidepresivo de inmediato.
- 6.6 Los tricíclicos se asocian a un mayor número de efectos adversos que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero la diferencia es pequeña y de importancia clínica incierta.

- 6.7 Los efectos secundarios suelen disminuir con el transcurso del tiempo, a excepción del aumento de peso y la disfunción sexual, los cuales pueden persistir más que los otros efectos secundarios.
- 6.8 Los prestadores de servicios de salud deben suspender el tratamiento gradualmente ya que los antidepresivos pueden causar efectos de rebote. Los síntomas de abstinencia incluyen agitación, ansiedad, insomnio, temblor, mareos, parestesia, fluctuaciones del estado de ánimo y rinitis. Estos síntomas tienen mayores probabilidades de producirse con los medicamentos de semivida corta, como la paroxetina.

## 7. Sobredosis de antidepresivos

- 7.1 Si se sospecha una sobredosis de antidepresivos, se recomienda enviar al paciente a un centro médico para enfermedades agudas.
- 7.2 Los rasgos clínicos de la sobredosis de tricíclicos se caracterizan por sedación, hipotensión, taquicardia, alteraciones en el electrocardiograma, sequedad de boca, visión borrosa, pupilas dilatadas, retención urinaria, abolición de los ruidos intestinales, convulsiones, crisis convulsivas. La incidencia global de las arritmias cardiovasculares graves es baja, mientras que la hipotensión es más común.
- 7.3 En general, las sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina solamente no suelen ser mortales. Los rasgos clínicos de esta sobredosis se caracterizan por vómitos, temblor, somnolencia, taquicardia, cambios en el electrocardiograma, convulsiones. A dosis altas puede reducirse el nivel de conciencia.
- 7.4 La sobredosis de antidepresivos combinados con alcohol u otros medicamentos está relacionada con una mayor toxicidad.
- 7.5 La ingestión de grandes cantidades de venlafaxina puede conducir a la muerte. La sobredosis de venlafaxina se caracteriza por sedación, taquicardia, cambios en el electrocardiograma, convulsiones.

## 8. Poblaciones de pacientes especiales

- 8.1 En los adultos mayores el estado de ánimo bajo puede estar enmascarado, y la ansiedad, los problemas de memoria con concentración deficiente y el retraso psicomotor pueden ser los síntomas principales. Puesto que la deficiencia cognitiva puede resultar tanto de la depresión como de la demencia, para el diagnóstico diferencial de la depresión en las personas de edad avanzada debe tenerse en cuenta la demencia. Los prestadores de servicios de salud pueden recetar antidepresivos a pacientes con demencia aparente que cumplen los criterios diagnósticos de la depresión mayor.
- 8.2 Dado que los tricíclicos se asocian a hipotensión ortostática, alteraciones de la conducción cardíaca y arritmias, los prestadores de servicios de salud deben preguntar al paciente o

miembros de la familia acerca de los antecedentes de enfermedades cardiovasculares y si alguna vez se ha prescrito y administrado medicación para problemas cardíacos.

En caso de arritmias, cardiopatía isquémica u otros problemas graves cardíacos, habrá que realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento. Si el electrocardiograma no fuera factible, los prestadores de servicios de salud optarán por no recetar los tricíclicos. Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que el potencial arritmogénico de los tricíclicos está relacionado con la dosis.

- 8.3 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden aumentar el riesgo de hemorragia digestiva en los adultos mayores. Por lo tanto, estos fármacos deben ser prescritos con precaución a los adultos mayores que toman simultáneamente medicamentos que pueden causar trastornos hemorrágicos (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos).
- 8.4 En el caso de los adultos mayores, los prestadores de servicios de salud deben recetar dosis iniciales reducidas de tricíclicos y dosis finales más bajas. La dosis eficaz de la fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los adultos mayores quizá sea similar a la de los adultos más jóvenes.
- 8.5 Los antidepresivos se metabolizan en el hígado, de manera que en los pacientes con hepatopatías se debe recetar una dosis inicial inferior y los incrementos en la posología se deben realizar a intervalos más largos.
- 8.6 Los prestadores de servicios de salud deben evitar la prescripción de antidepresivos a las embarazadas. No obstante, si la depresión de la futura madre es un motivo importante de preocupación, puede entonces recetarse un antidepresivo. Los datos probatorios actuales indican que no hay un aumento del riesgo de malformaciones en el caso de mujeres expuestas a la fluoxetina ni pruebas científicas de que se produzca teratogenicidad. De manera análoga, no hay pruebas convincentes de que los tricíclicos sean teratogénicos en el primer trimestre, pero prácticamente casi no hay estudios oficiales. En algunos recién nacidos se han observado efectos de rebote.
- 8.7 Aunque menos del 10% de la dosis terapéutica adulta de los antidepresivos se excreta en la leche materna, estos fármacos deben usarse con precaución en las mujeres que amamantan.
- 8.8 En niños y adolescentes hay pocas pruebas de la eficacia de los tricíclicos y si además se tienen en cuenta los efectos secundarios y los riesgos de toxicidad por sobredosis se comprende que no sean generalmente recomendados. De manera análoga, el balance entre las ventajas y los inconvenientes no se considera favorable en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina ni en la asociación de mirtazapina y venlafaxina. En cambio, la fluoxetina ha mostrado ser eficaz para tratar la depresión en niños y adolescentes. Sin embargo, considerando que los antidepresivos pueden inducir o agravar las ideas e intentos suicidas en niños y adolescentes, los prestadores de servicios de salud deben decidir si prescriben estos

medicamentos caso por caso. Además, deben tener presente que el posible aumento del riesgo de suicidio debe sopesarse frente al riesgo claramente comprobado de suicidio en la depresión sin tratar.

#### 9. Interacciones potenciales de interés

**Alcohol y tricíclicos.** Puede esperarse un aumento de la sedación.

**Antipsicóticos y fluoxetina.** La concentración de los antipsicóticos en general aumenta.

**Barbitúricos y tricíclicos.** La concentración sérica de amitriptilina en general se reduce.

**Carbamazepina y tricíclicos.** Puede aumentar el metabolismo de la amitriptilina.

**Fenitoína y fluoxetina.** La concentración de fenitoína en general aumenta.

**Simpaticomiméticos vasoconstrictores y tricíclicos.** La respuesta se refuerza, por ejemplo, la hipertensión y las arritmias.

**Warfarina y fluoxetina.** Puede elevarse el INR (índice internacional normalizado).

#### 10. Medicamentos esenciales para trastornos depresivos

4

##### Amitriptilina

**Dosis de inicio:** 50-75 mg/día por vía oral en dosis fraccionadas (o en dosis única por la noche).

**Dosis terapéutica:** 150-200 mg/día por vía oral.

**Efectos adversos frecuentes:** sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa y trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, hipertermia, somnolencia y mayor apetito con aumento de peso, hipotensión ortostática, taquicardia, disfunción sexual.

**Efectos adversos graves:** cambios en el electrocardiograma, confusión o delirio, hiponatremia asociada a la secreción inadecuada de la hormona antidiurética, neuropatía periférica, temblor, ataxia, disartria, convulsiones.

**LME de la OMS:** comprimidos: 25 mg.

##### Fluoxetina

**Dosis de inicio:** 10 mg/día por vía oral. Al cabo de una semana la dosis debe aumentarse a 20 mg/día.

**Dosis terapéutica:** 20-40 mg/día por vía oral. Puede pensarse en aumentar la dosis hasta 60 mg/día si no se observa mejoría al cabo de varias semanas.

**Efectos adversos frecuentes:** trastornos digestivos como náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, anorexia, pérdida de peso, ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, insomnio; cefalea, temblor, mareos, agitación, disfunción sexual.

**Efectos adversos graves:** convulsiones, alucinaciones, efectos extrapiramidales, despersonalización, ataques de pánico, hiponatremia asociada a la secreción inadecuada de la hormona antidiurética, trastornos hemorrágicos, cambios en el electrocardiograma.

**LME de la OMS:** cápsulas o comprimidos: 20 mg.

## Medicamentos utilizados en los trastornos bipolares

1. Definición de los trastornos bipolares
2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales
3. Tratamiento a corto plazo con medicamentos antimaniacos
4. Tratamiento a largo plazo con medicamentos antimaniacos
5. Administración de medicamentos antimaniacos
6. Reacciones adversas de los medicamentos antimaniacos
7. Sobredosis de medicamentos antimaniacos
8. Poblaciones de pacientes especiales
9. Interacciones potenciales de interés
10. Medicamentos esenciales para los trastornos bipolares

### 1. Definición de los trastornos bipolares

**1.1** El trastorno bipolar (o trastorno bipolar afectivo o enfermedad maniaco-depresiva) es un trastorno caracterizado por la presencia de episodios de manía y depresión mayor (depresión bipolar).

**1.2** Un episodio maníaco es una enfermedad clínica caracterizada por una exaltación persistente del estado de ánimo, un aumento de la vitalidad y de la actividad, y, en general, por sentimientos marcados de bienestar y de elevado rendimiento físico y mental. La exaltación del humor no guarda relación con las circunstancias ambientales del paciente y puede variar de la jovialidad despreocupada a la excitación casi incontrolable. Con frecuencia el paciente se vuelve más sociable y hablador, se comporta con una familiaridad excesiva, muestra un excesivo vigor sexual y una disminución de la necesidad de sueño. En algunos casos la irritabilidad, el engreimiento y la grosería pueden sustituir a la exagerada sociabilidad eufórica. En los episodios maníacos graves, hay una imposibilidad de mantener la atención y a menudo una gran tendencia a distraerse. La autoestima crece desmesuradamente y se expresan sin inhibiciones ideas de grandeza y aumento de la confianza en sí mismo. La pérdida de las inhibiciones sociales normales puede dar lugar a un comportamiento imprudente, temerario o inapropiado a las circunstancias y "fuera de razón". En los casos muy graves, están presentes las delusiones (generalmente de grandeza) o las alucinaciones (generalmente de voces que hablan directamente al paciente); la excitación, la actividad motora excesiva y el "vuelo de las ideas" son tan exagerados que el tema es incomprensible

o inaccesible a la comunicación ordinaria. La aparición de los síntomas maníacos puede ser gradual y pasan semanas o meses antes de que el trastorno esté completamente desarrollado.

- 1.3 Los episodios maníacos pueden estar asociados a una angustia personal significativa y disfunción social.
  - 1.4 Los síntomas maníacos pueden ser la consecuencia de una enfermedad general o del abuso de sustancias.
  - 1.5 La primera aparición tiene lugar entre los 19 y los 29 años. Los datos epidemiológicos indican que puede afectar hasta el 1% de la población adulta, ambos sexos en la misma proporción. Parece que no hay diferencias significativas de prevalencia entre los distintos grupos raciales o étnicos.
  - 1.6 Casi el 40% de las personas con trastorno bipolar tienen un episodio recurrente maníaco o depresivo en los dos años que siguen a la recuperación del primer episodio. En las personas con trastorno bipolar la frecuencia de suicidio a lo largo de la vida es de aproximadamente 2%.
- 5** 1.7 El consumo de alcohol y de medicamentos complica a menudo el tratamiento y la evolución de la enfermedad: el grado de abuso de sustancias varía enormemente según la cultura, país de residencia y nivel socioeconómico.

## 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales

- 2.1 Los prestadores de servicios de salud deben excluir en primer lugar la posibilidad de que una enfermedad orgánica o un trastorno por abuso de sustancias psicotrópicas sea la causa subyacente de los síntomas maníacos. Debe llevarse a cabo un interrogatorio detallado sobre los antecedentes personales patológicos y psiquiátricos, una exploración física y neurológica, y una evaluación del estado mental.
- 2.2 Si los síntomas maníacos están causados por enfermedades, debe tratarse la enfermedad subyacente y administrar el tratamiento psiquiátrico coadyuvante para los problemas de conducta. Si los síntomas maníacos están causados por el abuso de sustancias, puede ser necesaria una desintoxicación.
- 2.3 Si fuera posible, los pacientes maníacos deben ser evaluados sin dilación, teniendo en cuenta que puede haber presencia de agitación y falta de cooperación. Los prestadores de servicios de salud deben estar preparados para tratar la agitación del paciente.
- 2.4 Los prestadores de servicios de salud pueden obtener detalles clínicos pertinentes por medio de los individuos que conocen bien al paciente. Se deben tener en cuenta aquellos desencadenantes del cambio del estado de ánimo que podrían predecirse o controlarse (acontecimientos vitales).



- 2.5 Si el médico sospecha un episodio maniaco, es fundamental evaluar si el paciente está pensando en infligirse daños.
- 2.6 Los pacientes con síntomas maníacos agudos que pueden causarse daños deben ser estrechamente controlados; la vigilancia puede conllevar el internamiento en un centro o la supervisión de cerca por miembros de la familia o por otros individuos que conocen bien al paciente.

### 3. Tratamiento a corto plazo con medicamentos antimaniacos

- 3.1 En pacientes con episodios maníacos graves o trastornos conductuales marcados como parte del síndrome de manía, los prestadores de servicios de salud deben pensar en la prescripción de un antipsicótico, pues estos medicamentos son rápidamente eficaces en la manía y por consiguiente se consideran antimaniacos. Uno de los medicamentos antimaniacos muy eficaces en el tratamiento a corto plazo de la manía es el valproato. En los episodios maníacos menos graves, puede plantearse la administración de litio ya que el comienzo de la acción es más lento que con antipsicóticos o valproato.
- 3.2 En el caso de los pacientes agitados e hiperactivos, los prestadores de servicios de salud pueden pensar en la posibilidad de un tratamiento coadyuvante a corto plazo con una benzodiazepina, como el diazepam.
- 3.3 Antes de comenzar un tratamiento antipsicótico, generalmente se recomienda comprobar el peso y la presión arterial. Se recomienda también realizar otras pruebas de seguimiento, como un electrocardiograma (obligatorio en algunos de países para antipsicóticos específicos, por ejemplo el haloperidol), recuento sanguíneo completo, análisis de urea y electrolitos, pruebas de la función renal y hepática, glucemia, patrón lipídico y prolactina. Si estos exámenes de laboratorio no son factibles, los prestadores de servicios de salud deben preguntar al paciente o a los miembros de la familia si tiene antecedentes de trastornos cardiovasculares, renales o hepáticos y si se ha prescrito y administrado algún tratamiento farmacológico para dichas enfermedades.
- 3.4 Las pruebas de seguimiento recomendadas antes de iniciar un tratamiento con litio son: pruebas de la función renal, pruebas tiroideas, electrocardiograma, recuento sanguíneo completo, prueba de embarazo. Si estos exámenes de laboratorio no son factibles y si los prestadores de servicios de salud consideran que no es posible controlar la litemia, no se prescribirá el litio y se optará por recetar un antipsicótico.
- 3.5 Las pruebas de seguimiento recomendadas antes de iniciar un tratamiento con valproato son: pruebas de funcionamiento renal y hepático, recuento sanguíneo completo, prueba de embarazo. Si estos exámenes de laboratorio no son factibles, los prestadores de servicios de salud deben preguntar al paciente o un miembro de la familia si existen antecedentes de



*El litio, el valproato y los antipsicóticos son útiles en tratamiento de la manía aguda*

trastornos cardiovasculares, renales o hepáticos y si se ha prescrito y administrado algún tratamiento farmacológico para tratar dichas enfermedades.

- 3.6** Si se administran benzodiazepinas para el tratamiento sintomático, se las deberá suspender progresivamente tan pronto como mejoren los síntomas.
- 3.7** El tratamiento debe controlarse regularmente y su efecto debe ser evaluado después de 3 y de 6 semanas. Si no se observa mejoría al cabo de 6 semanas, los prestadores de servicios de salud pueden hablar con el paciente o un miembro de la familia sobre la posibilidad de aumentar el tratamiento recurriendo a estrategias de combinación: un antipsicótico con litio o un antipsicótico con valproato. Si las reacciones adversas son un importante problema, los prestadores de servicios de salud tratarán con el paciente o un miembro de la familia la posibilidad de reducir la dosis. Si las reacciones adversas persisten a pesar de una reducción de la dosis, puede plantearse el cambio a otro medicamento antimaniaco.
- 3.8** Para el control rápido de los episodios maníacos agudos con síntomas psicóticos los prestadores de servicios de salud deben considerar el tratamiento intramuscular solamente si el tratamiento oral no es posible. Según la lista modelo de la OMS, los medicamentos esenciales inyectables son la clorpromazina (por ejemplo, 25 mg por vía intramuscular) o el haloperidol (por ejemplo, 5 mg por vía intramuscular). Después de la administración intramuscular de antipsicóticos, se debe controlar la presión arterial, el pulso, la temperatura corporal y la frecuencia respiratoria
- 3.9** La depresión bipolar responde en general al tratamiento con antidepresivos. Sin embargo, los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que los antidepresivos, especialmente los tricíclicos, pueden inducir un cambio de la depresión a la manía. Parece que hay menor probabilidad de inducir la manía si se administran los antidepresivos con litio, valproato o antipsicóticos. Por consiguiente, si los prestadores de servicios de salud recetan un antidepresivo, deben prescribir simultáneamente un medicamento antimaniaco.
- 3.10** Los prestadores de servicios de salud deben proporcionar a los pacientes y miembros de la familia información, escucha empática, reafirmación y apoyo psicológico. Esto puede ayudar a desarrollar una buena relación y un compromiso terapéutico que puede influir positivamente en el bienestar subjetivo de los pacientes y la evolución del trastorno a largo plazo.

5

**4. Tratamiento a largo plazo con medicamentos antimaniacos**

- 4.1** El litio se considera el medicamento de elección para la fase de mantenimiento del tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar. Los prestadores de servicios de salud pueden pensar en la monoterapia con litio para el tratamiento inicial. La monoterapia con litio es probablemente eficaz frente a la recaída maníaca y a la depresiva, aunque es más eficaz para prevenir la manía. Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que el litio tiene un índice terapéutico estrecho, por lo que debe vigilarse su concentración en sangre o litemia. Pueden aparecer efectos tóxicos graves si hay un deterioro de la excreción renal.

Durante el tratamiento con litio, se deben hacer pruebas del funcionamiento tiroideo cada seis meses. Por otro lado, el litio no debe prescribirse si el seguimiento de la litemia no es factible.

- 4.2 No debe prescribirse litio en situaciones en las que el suministro de litio podría ser interrumpido con frecuencia.
- 4.3 Si el litio es ineficaz o mal tolerado, o si el tratamiento con litio no es factible, hay que pensar en la posibilidad de administrar valproato. Durante el tratamiento con valproato el seguimiento recomendado incluye las pruebas de la función hepática, el recuento sanguíneo completo y la prueba de embarazo. Si estos análisis de laboratorio no son factibles, los prestadores de servicios de salud no deben olvidarse de hacer un reconocimiento médico periódicamente, que incluya los antecedentes personales patológicos recientes que puedan ayudar a reconocer los síntomas indicativos de alteraciones hepáticas o sanguíneas.
- 4.4 Si el litio y el valproato son ineficaces o mal tolerados o si el tratamiento con uno de ellos no es factible, hay que pensar en la posibilidad de administrar carbamazepina. Antes y durante el tratamiento con carbamazepina, el seguimiento recomendado incluye: recuento sanguíneo completo, pruebas de la función renal y hepática, prueba de embarazo. Si estos análisis de laboratorio no son factibles, los prestadores de servicios de salud no deben olvidarse de hacer un reconocimiento médico periódicamente, que incluya los antecedentes personales patológicos recientes que puedan ayudar a reconocer los síntomas indicativos de alteraciones renales, hepáticas o sanguíneas.
- 4.5 El tratamiento a largo plazo debe proseguirse generalmente durante al menos dos años tras un episodio de trastorno bipolar. Sin embargo, en los pacientes con factores de riesgo de recaída, como pueden ser los antecedentes de recaídas frecuentes o los episodios maníacos graves con síntomas psicóticos, el tratamiento puede prolongarse hasta cinco años.
- 4.6 Normalmente el tratamiento debe disminuirse progresivamente a lo largo de al menos dos semanas o preferiblemente más. La suspensión repentina del litio está asociada a recaídas maníacas tempranas.
- 4.7 Según la lista modelo de la OMS, los medicamentos esenciales para los trastornos bipolares son: carbamazepina, litio y ácido valproico.

## 5. Administración de medicamentos antimaniacos

- 5.1 Litio. Los prestadores de servicios de salud deben comenzar el tratamiento con una dosis baja (300 mg/día a la hora de acostarse) y luego aumentarla progresivamente y medir las concentraciones sanguíneas cada 7 días hasta que se llegue a 0,6-1,0 miliequivalentes (mEq)/litro. Posteriormente, se mide la concentración de litio en sangre cada 2 ó 3 meses (todas las muestras deben tomarse 12 horas después de administrar la dosis correspondiente). La función renal y tiroidea debe comprobarse cada 12 meses.
- 5.2 Si el cumplimiento terapéutico es un problema importante, el tratamiento con litio quizá no sea

factible.

- 5.3 Valproato. Comenzar con una dosis baja (500 mg/día), luego aumentar progresivamente según la tolerancia.
- 5.4 Carbamazepina. Comenzar con una dosis baja (200 mg/día a la hora de acostarse), aumentar lentamente hasta llegar a dosis de 600-1000 mg/día. Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que tal vez la dosis tenga que ajustarse al cabo de dos semanas debido a la inducción enzimática hepática que provoca.

*La disminución de la dosis de litio puede reducir las reacciones adversas*

## 6. Reacciones adversas de los medicamentos antimaniacos

6.1 El litio causa una gama amplia de reacciones adversas: temblor, debilidad muscular, poliuria, polidipsia, diabetes insípida, arritmias cardíacas, aumento de peso, problemas cognoscitivos, sedación o letargia, deterioro de la coordinación, molestias gastrointestinales, pérdida del cabello, leucocitosis benigna, hipotiroidismo, acné y edema.

6.2 La carbamazepina causa una gama amplia de reacciones adversas: somnolencia, ataxia, diplopía, náuseas. Entre los efectos secundarios menos frecuentes se observan: erupciones cutáneas, leucopenia leve, ligera elevación de las enzimas hepáticas, trombopenia leve, hiponatremia e hiposmolalidad. Entre los efectos secundarios raros, idiosincráticos, graves y potencialmente mortales están: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, insuficiencia hepática, síndrome de Stevens–Johnson, epidermolisis tóxica y pancreatitis.

6.3 La diplopía, la ataxia y la sedación pueden indicar una intoxicación por carbamazepina.

6.4 El valproato causa una gama amplia de reacciones adversas: dolor gastrointestinal, elevación benigna de las transaminasas, temblor y sedación. Los pacientes con enfermedades hepáticas pueden tener mayor riesgo de hepatotoxicidad. Con menor frecuencia se puede producir leucopenia asintomática y leve y trombopenia, que son reversibles una vez suspendido el medicamento. Entre las reacciones adversas raras, idiosincráticas, potencialmente mortales se incluye la insuficiencia hepática irreversible, la pancreatitis y la agranulocitosis hemorrágica.

## 7. Sobredosis de medicamentos antimaniacos

7.1 Si se sospecha una intoxicación, se recomienda enviar al paciente a un centro médico para enfermedades agudas.

7.2 La gravedad de la intoxicación crónica por litio está directamente relacionada con la concentración de litio sérico y puede clasificarse como leve (1,5 a 2,0 mEq/litro), moderada (2,0 a 2,5 mEq/litro) o grave (>2,5 mEq/litro). Los síntomas asociados a la intoxicación leve son: letargia, somnolencia, temblor grosero, debilidad muscular, náuseas, vómitos y diarrea.

La toxicidad moderada está asociada a confusión, disartria, nistagmo, ataxia, fasciculaciones mioclónicas y cambios en el electrocardiograma. La toxicidad grave, que puede ser potencialmente mortal, está asociada a un gran deterioro del estado de conciencia, aumento de los reflejos de tendones profundos, crisis convulsivas, síncope, insuficiencia renal, coma y muerte.

- 7.3 Los síntomas de la sobredosis de carbamazepina son: somnolencia, taquicardia, defectos en la conducción auriculoventricular, crisis convulsivas, coma, nistagmo, hiporreflexia o hiperreflexia, rigidez, discinesia orofacial y depresión respiratoria leve.
- 7.4 Los síntomas de la sobredosis de ácido valproico son: hipotensión, somnolencia, convulsiones, coma, depresión respiratoria, discrasia sanguínea.

## 8. Poblaciones de pacientes especiales

- 8.1 Los prestadores de servicios de salud deben recetar dosis inferiores a los adultos mayores.
- 8.2 Si fuera posible, los prestadores de servicios de salud no deberían prescribir litio durante el embarazo. En el primer trimestre del embarazo el litio aumenta la incidencia de defectos congénitos, concretamente la anomalía de Ebstein. La administración durante los últimos meses del embarazo puede dar lugar a neonatos con síntomas de toxicidad por exposición al litio.
- 8.3 Aunque la teratogenicidad de la carbamazepina y del ácido valproico no está totalmente clara, debe evitarse su uso durante el embarazo. Ambos agentes están asociados a un mayor riesgo de producir malformaciones fetales, concretamente espina bífida. El ácido valproico quizá sea más peligroso que la carbamazepina.
- 8.4 Si es absolutamente necesario, se pensará en la posibilidad de administrar dosis bajas de haloperidol después de hablar con el paciente o un miembro de la familia. El haloperidol se excreta en la leche materna.
- 8.5 El litio, la carbamazepina y el ácido valproico se excretan en la leche materna.
- 8.6 El litio está contraindicado en la insuficiencia renal grave, ya que aumenta el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la carbamazepina y el ácido valproico no requieren generalmente ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.
- 8.7 La carbamazepina y el ácido valproico están contraindicadas en la hepatopatía aguda. En la hepatopatía crónica, los prestadores de servicios de salud deben recetar dosis inferiores. Por el contrario, el litio generalmente no requiere ajuste de la dosis en la disfunción hepática.

## 9. Interacciones potenciales de interés

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y litio. Puede aumentar la

toxicidad del litio.

**Diuréticos tiazídicos y litio.** Se reduce la depuración renal del litio, por lo que las concentraciones aumentan en unos pocos días.

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y litio.** La litemia debe vigilarse con frecuencia.

**Metildopa y litio.** Pueden aumentarse las concentraciones de litio.

**Aumento de las concentraciones de carbamazepina y toxicidad producidos por:** danazol, diltiazem, eritromicina, la vacuna antigripal, isoniazida, nafimidona, verapamilo, viloxazina.

**Disminución de las concentraciones de carbamazepina producida por:** fenobarbital, fenitoína, primidona, teofilina, antidepresivos tricíclicos.

**La carbamazepina reduce las concentraciones o los efectos de:** clonazepam, ciclosporina, dexametasona, dicumarol, doxiciclina, etosuximida, haloperidol, pruebas de embarazo, teofilina, ácido valproico, warfarina.

## 10. Medicamentos esenciales utilizados en los trastornos bipolares

### Carbamazepina

**Dosis de inicio:** 200 mg/día por vía oral.

**Dosis terapéutica:** 400-600 mg/día por vía oral.

**Efectos adversos frecuentes:** mareos, somnolencia, ataxia, trastornos visuales, confusión, agitación, náuseas, vómitos, estreñimiento, leucopenia y otras alteraciones sanguíneas, exantema eritematoso, ictericia colestática, hepatitis.

**Efectos adversos graves:** Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hiponatremia, agranulocitosis, trastornos de la conducción cardíaca, insuficiencia renal.

**LME de la OMS:** comprimidos 100 mg; comprimidos 200 mg.

### Carbonato de litio

**Dosis de inicio:** 300 mg/día por vía oral, aumentando cada 5 a 7 días en función de las concentraciones plasmáticas.

**Dosis terapéutica:** 600-1200 mg/día por vía oral, según las concentraciones plasmáticas.

**Efectos adversos frecuentes:** trastornos gastrointestinales, temblor fino en las manos, sed, poliuria, acné, psoriasis, hipotiroidismo, leucocitosis, aumento de peso, hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

**Efectos adversos graves:** náuseas, diarrea, debilidad muscular, somnolencia, ataxia, temblor grosero, fasciculaciones musculares, desorientación, insuficiencia renal, insuficiencia cardiovascular, convulsiones, coma.

**LME de la OMS:** cápsulas o comprimidos 300 mg.

### Ácido valproico

**Dosis de inicio:** 500 mg/día por vía oral en dosis fraccionadas.

**Dosis terapéutica:** mg/día 1000-2000 por vía oral.

**Efectos adversos frecuentes:** náuseas, irritación gástrica, diarrea, aumento de peso,



hiperamonemia, leucopenia, trombocitopenia, pérdida del cabello, somnolencia, confusión, ictericia, edema.

**Efectos adversos graves:** ataxia, temblor, vasculitis, alteraciones hepáticas, letargia, anemia, pancitopenia, pancreatitis.

**LME de la OMS:** comprimidos 200 mg; comprimidos 500 mg.

# Medicamentos utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño

1.	Definición de la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño
2.	Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales
3.	Tratamiento a corto plazo con benzodiazepinas
4.	Tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas
5.	Administración de benzodiazepinas
6.	Reacciones adversas de las benzodiazepinas
7.	Sobredosis de benzodiazepinas
8.	Poblaciones de pacientes especiales
9.	Interacciones potenciales de interés
10.	Medicamentos esenciales utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño

### 1. Definición de la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño

- 1.1** La ansiedad es una enfermedad caracterizada por las manifestaciones subjetivas y fisiológicas del temor. En los trastornos de ansiedad, los individuos experimentan aprensión, pero, en contraposición al temor, se desconoce el origen del peligro. Las manifestaciones fisiológicas del temor incluyen sudoración, tiritonas, mareos, palpitaciones, midriasis, taquicardia, temblores, molestias gastrointestinales, diarrea, tenesmo vesical y frecuencia urinaria aumentada.
- 1.2** Si la ansiedad es generalizada y persiste durante meses sin estar restringida a ninguna circunstancia ambiental en particular, entonces se usa el término trastorno de ansiedad generalizada. Los síntomas predominantes son variables, pero los más frecuentes son quejas de sentirse constantemente nervioso, con temblores, tensión muscular, sudoración, cefalea ligera, palpitaciones, mareos y molestias epigástricas. A menudo se expresan temores a que uno mismo o un familiar pueda caer enfermo o a tener un accidente.
- 1.3** La aparición de la ansiedad generalizada se suele producir antes de los 25 años y la incidencia en los hombres es la mitad que en las mujeres. La evolución es fluctuante y a menudo muy debilitante. En los países occidentales la tasa de prevalencia anual es de aproximadamente el 3%. Los síntomas de ansiedad pueden estar asociados a trastornos



físicos o psíquicos.

- 1.4 La depresión mayor se produce en casi dos tercios de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, los trastornos de pánico en un cuarto y el alcoholismo en más de un tercio de los pacientes.
- 1.5 El insomnio es un trastorno de los patrones de sueño normales, con consecuencias adversas durante el día. Afecta a 50% de todos los adultos en algún momento de su vida. La prevalencia del insomnio parece ser mayor en las mujeres y en edades avanzadas. Los individuos con insomnio se quejan de la dificultad para conciliar el sueño y para mantenerlo, normalmente tienen la sensación de que el sueño no ha sido reparador.
- 1.6 La ansiedad generalizada y los trastornos del sueño pueden ser la consecuencia de enfermedades físicas o psíquicas (trastornos del humor o ansiedad), farmacoterapias concomitantes o supresión de estas, abuso de sustancias (cafeína, nicotina, alcohol), estrés, y malos hábitos.

## 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales

- 2.1 Al evaluar a los pacientes con ansiedad o trastornos del sueño, los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta en primer lugar las posibles causas médicas subyacentes, como el hipertiroidismo y otras enfermedades endocrinas, los problemas cardíacos y otras disfunciones orgánicas. La utilización de medicamentos (cafeína, cocaína) y la suspensión de medicamentos o sustancias (benzodiazepinas, alcohol, opiáceos) pueden causar ansiedad e insomnio. Si las enfermedades y el uso o la suspensión de medicamentos son un motivo probable de ansiedad, se deberá eliminar o tratar la causa subyacente.
- 2.2 Si los trastornos médicos y el uso o la suspensión de medicamentos no son un motivo admisible de ansiedad o insomnio, los prestadores de servicios de salud tal vez puedan investigar la presencia de depresión mayor u otros trastornos psiquiátricos. Si hubiera otro trastorno psiquiátrico, se tratará ese trastorno en primer lugar.
- 2.3 En los individuos con trastornos del sueño, sin ninguna comorbilidad psiquiátrica presente, los prestadores de servicios de salud pueden proponer intervenciones educativas como ir a la cama a la misma hora, reservar la cama para dormir, reducir la ingesta de cafeína y evitar el ejercicio extenuante o las actividades mentales cerca de la hora de acostarse.
- 2.4 En los individuos con trastornos de ansiedad, sin ninguna comorbilidad psiquiátrica presente, los prestadores de servicios de salud pueden explicar al paciente que el dolor precordial, la indigestión, la sudoración y la disfunción sexual son síntomas de ansiedad.

## 3. Tratamiento a corto plazo con benzodiazepinas

- 3.1 Los prestadores de servicios de salud deben estudiar en primer lugar las estrategias de tratamiento no farmacológico. Deben ofrecer siempre escucha empática, reafirmación y

orientación. Además, las técnicas específicas psicoterapéuticas, como la terapia cognitiva-conductual, son medidas eficaces para disminuir la ansiedad y el insomnio y, por otro lado, se puede ofrecer inicialmente un tratamiento de apoyo no específico a los pacientes con ansiedad generalizada o trastornos del sueño sin complicaciones. Finalmente, también pueden practicarse técnicas de relajación.

- 3.2 Las benzodiazepinas son un grupo de compuestos de estructura similar que reducen la ansiedad cuando se administran a dosis bajas e inducen el sueño a dosis mayores. Las pautas clínicas recomiendan en general prescribir las benzodiazepinas para tratar la ansiedad o el insomnio grave, discapacitante y que causa angustia extrema. Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que el uso de benzodiazepinas está asociado a problemas de dependencia y síndrome de abstinencia y por consiguiente deben usarse en la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible (máximo 4 semanas).
- 3.3 La utilización de las benzodiazepinas está bajo control internacional. Estos fármacos están regulados internacionalmente por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas, 1971 (Naciones Unidas).
- 3.4 Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que, además del control internacional, las benzodiazepinas pueden estar bajo control nacional. Por consiguiente, deberán cumplir los reglamentos nacionales, regionales y locales.
- 3.5 Las benzodiazepinas pueden agruparse, según su semivida de eliminación, en benzodiazepinas de semivida corta, larga e intermedia. Las de semivida corta o intermedia son: alprazolam (intermedia), lorazepam (corta), oxazepam (corta), temazepam (intermedia) y triazolam (ultracorta); las de semivida larga son: diazepam, clordiazepóxido, flurazepam y nitrazepam. Las benzodiazepinas con semivida de eliminación corta se prefieren porque reducen al mínimo la sedación diurna, pero pueden causar síntomas de rebote más a menudo que las de semivida de eliminación más larga.
- 3.6 Las benzodiazepinas de semivida ultracorta no se recomiendan en general debido a los posibles síntomas de rebote.
- 3.7 Las benzodiazepinas facilitan la conciliación del sueño, reducen los despertares nocturnos, aumentan la duración total del sueño y reducen la ansiedad patológica, la agitación y la tensión.
- 3.8 Según la lista modelo de la OMS, el diazepam es el medicamento esencial para tratar la ansiedad y los trastornos del sueño. El diazepam se indica como ejemplo de la clase cuyos datos probatorios de eficacia y seguridad son los mejores. Por lo tanto, el diazepam representa a las benzodiazepinas.
- 3.9 En los individuos con insomnio, si los medicamentos de semivida corta como el lorazepam están disponibles, se los usará por regla general cuando la sedación residual es indeseada, si

quedarse dormido representa un problema, o en pacientes adultos mayores, cuando es necesario. Las benzodiazepinas de semivida larga como el diazepam se indicarán cuando despertarse temprano sea un problema y posiblemente cuando se necesite un efecto ansiolítico durante el día, o cuando alguna alteración de la función psicomotora pueda resultar un inconveniente soportable.

- 3.10 Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que en los últimos años algunos hipnóticos no benzodiazepínicos, como la zopiclona y el zolpidem, se están usando cada vez más para tratar el insomnio. Sin embargo, estos agentes pueden tener las mismas probabilidades que las benzodiazepinas de causar síntomas de rebote, dependencia y otras reacciones adversas.

- 3.11 En los individuos con trastornos de ansiedad generalizada los prestadores de servicios de

*En los pacientes con ansiedad generalizada, los prestadores de servicios de salud pueden prescribir una benzodiazepina para aliviar rápidamente los síntomas y recurrir a los antidepresivos cuando haya depresión o cuando se necesite un tratamiento a largo plazo.*

salud pueden considerar la posibilidad de usar una benzodiazepina solo por un tiempo limitado. El objetivo principal es paliar los síntomas lo suficiente como para permitirle al paciente empezar con tratamientos basados en las técnicas cognitivas-conductuales. Un tratamiento de corta duración (máximo 4 semanas) que comience con la dosis más baja posible durante un tiempo predefinido puede

usarse como tratamiento inicial. El diazepam estará indicado cuando se necesite un efecto ansiolítico durante el día y un efecto hipnótico por la noche.

- 3.12 Dado que la depresión mayor a menudo complica los síntomas de ansiedad, los prestadores de servicios de salud deben pensar en la posibilidad de usar antidepresivos. Algunos antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes con ansiedad generalizada sola o asociada a la depresión. Los antidepresivos pueden recetarse en dosis bajas inicialmente y luego ajustar el tratamiento hasta llegar a la posología antidepresiva normal. La respuesta al tratamiento debe evaluarse al cabo de seis semanas.

#### 4. Tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas

- 4.1 Las benzodiazepinas no deben administrarse durante más de 4 semanas, ya que el uso a largo plazo puede inducir dependencia y síndrome de abstinencia. La duración del tratamiento

*En el tratamiento farmacológico del insomnio grave y discapacitante, puede utilizarse una benzodiazepina durante un período corto solamente (máximo 4 semanas)*

debe tratarse con los pacientes y se debe fijar con antelación una visita de seguimiento (si fuera posible una visita en el

consultorio, por teléfono o por otro medio) para reevaluar la ansiedad y los patrones de sueño.

- 4.2 Los prestadores de servicios de salud deben disminuir progresivamente las dosis de las

benzodiazepinas. Si los síntomas de ansiedad no han desaparecido, se puede probar con un antidepresivo. Los antidepresivos tardan generalmente semanas en aliviar los síntomas y, una vez lograda la remisión, el tratamiento debe prolongarse durante 6 u 8 meses para prevenir la recaída.

## 5. Administración de las benzodiazepinas

- 5.1 Las benzodiazepinas deben administrarse en la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible. El diazepam puede administrarse en dosis orales de 2 mg una a tres veces al día e ir aumentándolas hasta llegar a dosis orales de 5-10 mg dos veces al día. Generalmente se recomiendan dosis inferiores para los niños y adolescentes.
- 5.2 Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria mientras estén tomando benzodiazepinas.
- 5.3 Los prestadores de servicios de salud no deben prescribir dos o más benzodiazepinas simultáneamente.
- 5.4 Los prestadores de servicios de salud deben evitar la administración de benzodiazepinas en los individuos proclives a la adicción.
- 5.5 Los prestadores de servicios de salud no deben prescribir las benzodiazepinas en los pacientes con insuficiencia respiratoria.

## 6

## 6. Reacciones adversas de las benzodiazepinas

- 6.1 La somnolencia, la sedación y la debilidad muscular son los efectos adversos más frecuentes derivados del uso de las benzodiazepinas. Otros efectos menos frecuentes son: vértigo, cefalea, confusión, depresión, disartria, cambios en la libido, temblor, trastornos visuales, retención urinaria o incontinencia, alteraciones gastrointestinales, cambios en la salivación y amnesia. Si los pacientes sienten somnolencia, sedación y debilidad muscular los prestadores de servicios de salud reducirán la posología a un tercio; no es necesario que los pacientes vuelvan al consultorio para esta disminución de la dosis.
- 6.2 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que entre los factores de riesgo de dependencia se encuentran: posología alta, uso continuo, utilización de benzodiazepinas de semivida corta, administración a individuos proclives a la adicción o a aquellos con antecedentes de dependencia de medicamentos o del alcohol.
- 6.3 La suspensión repentina de las benzodiazepinas puede causar un síndrome caracterizado por ansiedad, depresión, deterioro de la concentración; insomnio; cefalea; mareos; tinnitus; pérdida del apetito; temblores; sudoración; irritabilidad; alteraciones de la percepción como hipersensibilidad a estímulos físicos, visuales y auditivos y sabor anormal; náuseas y vómitos; calambres abdominales; palpitaciones, hipertensión sistólica leve, taquicardia, e hipotensión ortostática.

*El síndrome de abstinencia benzodiazepínica puede requerir tratamiento farmacológico de los síntomas*

**6.4** Los síntomas de abstinencia benzodiazepínica empiezan generalmente a las pocas horas de la suspensión de una benzodiazepina de acción corta, pero en el caso de las benzodiazepinas de acción más larga puede que no se desarrollen hasta 3 semanas después de la suspensión. La desaparición de los síntomas puede durar varios días o meses. La dependencia inducida por las benzodiazepinas de acción corta y prolongada parece ser cualitativamente similar aunque los síntomas de abstinencia quizá sean más graves con las benzodiazepinas de acción corta. Los efectos de rebote son también más probables con las benzodiazepinas de acción corta.

## 7. Sobredosis de benzodiazepinas

- 7.1** La evolución de la sobredosis benzodiazepínica es generalmente favorable a menos que se haya ingerido alcohol u otros medicamentos, como por ejemplo, antipsicóticos y antidepresivos.
- 7.2** La intoxicación benzodiazepínica está asociada a una rápida alteración de la conciencia. Generalmente se induce un estado similar al del sueño del que el paciente puede salir temporalmente mediante los estímulos apropiados. No suele haber depresión respiratoria o muy poca, y el ritmo y la frecuencia cardíaca permanecen normales en ausencia de anoxia o hipotensión grave.
- 7.3** Si se sospecha una sobredosis benzodiazepínica, se recomienda enviar al paciente a un centro médico de enfermedades agudas.

## 8. Poblaciones de pacientes especiales

- 8.1** Los prestadores de servicios de salud deben administrar las benzodiazepinas con precaución a los pacientes adultos mayores o debilitados ya que pueden ser más propensos a los efectos adversos. En los individuos con insuficiencia renal o hepática puede ser necesario administrar dosis reducidas. La utilización de benzodiazepinas debe evitarse en la insuficiencia hepática grave. Por otro lado, el uso a largo plazo puede exacerbar la demencia subyacente en los pacientes adultos mayores.
- 8.2** Debe evitarse la utilización de benzodiazepinas durante el embarazo. Los prestadores de servicios de salud deben informar a las mujeres en edad fértil que suspendan el tratamiento con benzodiazepinas si quieren quedar embarazadas o sospechan que lo están. El uso durante el primer trimestre ha estado asociado a malformaciones congénitas en el lactante. El uso en el tercer trimestre puede estar asociado a síntomas de abstinencia en el neonato (síndrome del lactante hipotónico). Las benzodiazepinas no deben administrarse a las madres

*En los adultos mayores y en personas con problemas hepáticos o renales, los prestadores de servicios de salud deben comenzar el tratamiento poco a poco y proseguir lentamente*

que amamantan.

#### 9. Interacciones potenciales de interés

**Alcohol y benzodiazepinas.** Los efectos sedantes aumentan entre un 20 y un 30%.

**Clozapina y benzodiazepinas.** Aumenta la sedación y la hipotensión.

**Levodopa y benzodiazepinas.** Se reduce el efecto de la levodopa.

#### 10. Medicamentos esenciales utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño

##### Diazepam

**Dosis de inicio:** 2-10 mg/día por vía oral.

**Dosis terapéutica:** 10-20 mg/día por vía oral.

**Para el control rápido de los síntomas graves:** 2-10 mg por vía intramuscular o intravenosa, puede repetirse a las 3-4 horas si es necesario.

**Efectos adversos frecuentes:** somnolencia, sedación, debilidad muscular. El diazepam puede afectar negativamente la forma de conducir de individuos sanos.

**Efectos adversos graves:** vértigo, cefalea, confusión, depresión, disartría, cambios en la libido, temblor, trastornos visuales, retención urinaria o incontinencia, alteraciones gastrointestinales, cambios en la salivación, amnesia. Algunos pacientes experimentan una excitación paradójica que puede conducir a hostilidad, agresión y desinhibición.

Rara vez se ha notificado ictericia, alteraciones sanguíneas o reacciones de hipersensibilidad. Las dosis elevadas y la administración parenteral producen esporádicamente depresión respiratoria e hipotensión.

**LME de la OMS:** comprimidos: 2 mg; comprimidos: 5 mg.



## Medicamentos utilizados en los trastornos obsesivo-compulsivos y los ataques de pánico

1.	Definición de los trastornos obsesivo-compulsivos y los ataques de pánico
2.	Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales
3.	Tratamiento a corto plazo con antidepresivos
4.	Tratamiento a largo plazo con antidepresivos
5.	Administración de los antidepresivos
6.	Reacciones adversas de los antidepresivos
7.	Sobredosis de antidepresivos
8.	Poblaciones de pacientes especiales
9.	Interacciones potenciales de interés
10.	Medicamentos esenciales para los trastornos obsesivo-compulsivos y los trastornos de pánico

### 1. Definición de los trastornos obsesivo-compulsivos y los ataques de pánico

**1.1** La característica esencial del trastorno obsesivo-compulsivo es la presencia de pensamientos obsesivos o actos compulsivos recurrentes. Los pensamientos obsesivos son ideas, imágenes o impulsos que irrumpen una y otra vez en la actividad mental del paciente, de una forma estereotipada. Suelen ser siempre desagradables y el paciente intenta, por lo general sin éxito, resistirse a ellos. Son, sin embargo, percibidos como pensamientos propios, a pesar de que son involuntarios y a menudo repulsivos. Los actos o rituales compulsivos son formas de conducta estereotipadas que se repiten una y otra vez. No son por sí mismos placenteros, ni dan lugar a actividades útiles por sí mismas. Su función es prevenir algún suceso, objetivamente improbable, a menudo un daño causado al o por el paciente, quien teme que, de otro modo, puede ocurrir. Generalmente, este comportamiento es reconocido por el paciente como carente de sentido o eficacia y hace reiterados intentos para resistirse a él. Casi siempre está presente un cierto grado de ansiedad, la cual empeora si los actos compulsivos son resistidos.

**1.2** Los síntomas más frecuentes de los trastornos obsesivo-compulsivos son las preocupaciones de contaminarse, con los consiguientes rituales de lavado, o las preocupaciones por uno mismo o los otros con los consiguientes rituales de comprobación. La mayoría de los pacientes admite que estos pensamientos y

comportamientos son irracionales.

- 1.3 La característica esencial del trastorno de pánico es la presencia de crisis recurrentes de ansiedad grave (pánico), que no están limitadas a ninguna situación o conjunto de circunstancias particulares y, por consiguiente, son impredecibles. Como en otros trastornos de ansiedad, los síntomas predominantes incluyen la aparición repentina de palpitaciones, dolor precordial, sensación de asfixia, mareo o vértigo y sensación de irrealidad. Casi constantemente hay un temor secundario a morir, a perder el control o a enloquecer. El trastorno de pánico no debe considerarse como el diagnóstico principal si el paciente tiene un trastorno depresivo en el momento del comienzo del ataque; en esas circunstancias los ataques de pánico son probablemente secundarios a la depresión. Entre los ataques los pacientes muestran miedo persistente a tener otro ataque de pánico y están muy preocupados por las implicaciones posibles de tales ataques.
- 1.4 Los trastornos obsesivo-compulsivos y de pánico a menudo comienzan en la adolescencia tardía hasta la mitad de la treintena. En los países occidentales la frecuencia a lo largo de la vida es de aproximadamente 1 a 3%. Mientras el trastorno obsesivo-compulsivo se distribuye por igual entre hombres y mujeres, los ataques de pánico predominan en las mujeres. Ambos trastornos están asociados a un funcionamiento social o laboral reducido a largo plazo.

## 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales

- 2.1 Los prestadores de servicios de salud pueden hacer preguntas específicas para descubrir la presencia de obsesiones (¿tiene pensamientos desagradables que le vienen a la mente, aunque usted no los desea?), y compulsiones (¿tiene que hacer cosas una y otra vez aunque usted no quiera?).

7

- 2.2 El tratamiento inicial de los trastornos obsesivo-compulsivos y de pánico puede basarse en las intervenciones no farmacológicas, como las terapias cognitivo-conductuales. Los prestadores de servicios de salud pueden examinar junto con el paciente la posibilidad de una intervención psicológica teniendo en cuenta las preferencias del paciente, la gravedad de la enfermedad, la comorbilidad, las enfermedades concomitantes, el abuso de sustancias y los antecedentes de tratamientos anteriores.

*Las intervenciones psicológicas, como los tratamientos cognitivo-conductuales, son eficaces en pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos y de pánico*

- 2.3 Si la terapia cognitivo-conductual no fuera factible, puede ofrecerse educación y tratamiento de apoyo no específico. Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que la escucha empática, la reafirmación y la orientación pueden tener un efecto positivo en el bienestar subjetivo de los pacientes. Debe proporcionarse información a los pacientes, o a los miembros de la familia, acerca de la etiología, los factores de riesgo y la evolución natural del trastorno de pánico.



### 3. Tratamiento a corto plazo con antidepresivos

- 3.1 La terapia cognitivo-conductual es el tratamiento de primera línea. Si los pacientes no responden a las intervenciones cognitivo-conductuales o si estas intervenciones no son factibles, los prestadores de servicios de salud pueden estudiar la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina. Todos los inhibidores de la recaptación de serotonina son probablemente igual de eficaces.
- 3.2 Según la Lista modelo de la OMS, el medicamento esencial para los trastornos obsesivo-compulsivos y de pánico es la clomipramina.
- 3.3 La clomipramina puede recetarse inicialmente a dosis bajas y posteriormente ajustar el tratamiento hasta llegar a la posología antidepresiva normal. La respuesta al tratamiento debe evaluarse al cabo de 12 semanas. Si no se observa mejoría después de 12 semanas, los prestadores de servicios de salud pueden examinar con el paciente la posibilidad de aumentar la dosis. Para los individuos que no mejoran a pesar del aumento de la dosis, se planteará el cambio a otro antidepresivo.
- 3.4 Las benzodiazepinas constituyen la segunda línea en el tratamiento farmacológico del trastorno de pánico. Aunque las benzodiazepinas están asociadas a una mejoría considerable durante las primeras semanas de tratamiento, la utilización a largo plazo está limitada generalmente por la tolerancia. Los síntomas de pánico pueden volver a aparecer rápidamente una vez que se suspenden las benzodiazepinas. Generalmente las benzodiazepinas no están indicadas para las personas con síntomas obsesivo-compulsivos. Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que el uso de benzodiazepinas está bajo control internacional y pueden estar bajo control nacional.
- 3.5 Además del tratamiento farmacológico o de las intervenciones específicas cognitivo-conductuales, o de ambos, los prestadores de servicios de salud pueden pensar en prestar apoyo psicológico programando visitas de seguimiento a intervalos regulares, lo que ayudará a desarrollar una buena relación entre el paciente y el profesional sanitario y un compromiso terapéutico que afecte positivamente a la evolución a largo plazo del trastorno.

### 4. Tratamiento a largo plazo con antidepresivos

- 4.1 Los prestadores de servicios de salud deben tratar con el paciente la posibilidad de prolongar el tratamiento antidepresivo durante un año, en una dosis que puede reducirse hasta el 50% de la utilizada durante el episodio agudo. Cuando se interrumpe el tratamiento, pueden producirse síntomas de abstinencia.
- 4.2 Si se prescriben benzodiazepinas, estas no deben administrarse durante más de 4 semanas, ya que el uso prolongado puede inducir dependencia y síntomas de abstinencia. Los prestadores de servicios de salud deben disminuir progresivamente la administración de benzodiazepinas.



## 5. Administración de antidepresivos

- 5.1 Los prestadores de servicios de salud no deben recetar dos o más antidepresivos simultáneamente.
- 5.2 La clomipramina puede administrarse en dosis fraccionadas a lo largo del día, pero dado que tiene una semivida prolongada, la pauta posológica de una vez al día también es adecuada, generalmente por la noche.
- 5.3 La sustitución de un antidepresivo por otro debe realizarse con precaución. Los prestadores de servicios de salud deben reducir gradualmente la dosis del primer antidepresivo y aumentar poco a poco la dosis del nuevo.

## 6. Reacciones adversas producidas por los antidepresivos

- 6.1 Véase "Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos".

## 7. Sobredosis de antidepresivos

- 7.1 Véase "Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos".

## 8. Poblaciones de pacientes especiales

- 8.1 Véase "Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos".

## 9. Interacciones potenciales de interés

- 9.1 Véase "Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos".

# 7

## 10. Medicamentos esenciales utilizados en los trastornos obsesivo-compulsivos y de pánico

### Clomipramina

**Dosis de inicio:** 10-25 mg/día por vía oral.

**Dosis terapéutica:** 150-200 mg/día por vía oral.

**Efectos adversos frecuentes:** sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa y trastornos de la acomodación, aumento de la presión intraocular, hipertermia, somnolencia y aumento del apetito con el consecuente aumento de peso. Los efectos adversos cardiovasculares pueden incluir hipotensión ortostática y taquicardia. Además se ha notificado cefalea, temblor y ataxia.

**Efectos adversos graves:** confusión o delirio, manía o hipomanía, trastornos conductuales, disfunción sexual, alteraciones de la glucemia, hiponatremia asociada a la secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

**LME de la OMS:** cápsulas: 10 mg; cápsulas: 25 mg.

# Medicamentos utilizados en la dependencia del alcohol y de los opiáceos

1. Definición de dependencia del alcohol y de los opiáceos
2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales
3. Tratamiento a corto plazo (dependencia y abstinencia del alcohol)
4. Tratamiento a corto plazo (dependencia y abstinencia de los opiáceos)
5. Tratamiento a largo plazo
6. Administración
7. Reacciones adversas
8. Sobredosis
9. Poblaciones de pacientes especiales
10. Interacciones potenciales de interés
11. Medicamentos esenciales utilizados en la dependencia de los opiáceos

### 1. Definición de dependencia del alcohol y de los opiáceos

- 1.1 Entre los trastornos debidos al consumo de sustancias psicotrópicas, el síndrome de dependencia, los trastornos de efectos agudos (intoxicación y sobredosis) y los estados de abstinencia son los cuadros clínicos más frecuentes que pueden requerir tratamiento farmacológico. Esta sección se limita a la dependencia y abstinencia del alcohol y de los opioides.
- 1.2 El término “síndrome de dependencia” se refiere a un conjunto de manifestaciones fisiológicas, del comportamiento y cognitivas que se desarrollan tras el consumo repetido de sustancias psicotrópicas y entre las que se incluye normalmente un fuerte deseo de consumir la droga, dificultades para controlar el consumo, la persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de las consecuencias perjudiciales, una mayor prioridad dada al consumo de drogas que a otras actividades y obligaciones, una tolerancia aumentada y a veces un estado físico de abstinencia .
- 1.3 El término “estado de abstinencia” se refiere a un conjunto de síntomas que se agrupan de diferente manera y nivel de gravedad que se presentan cuando hay una abstinencia absoluta o relativa de una sustancia tras el uso reiterado, generalmente prolongado o en dosis elevadas, de esa sustancia. El estado de abstinencia en la dependencia del

alcohol se presenta generalmente con una serie de síntomas: sudoración, temblor, náuseas y vómitos, hipertensión, taquicardia, ansiedad y agitación, ansia de consumir alcohol, insomnio, y puede complicarse con convulsiones o *delirium tremens*. La duración de la abstinencia alcohólica, que se presenta generalmente a las 24 o 48 horas después de la abstinencia absoluta o relativa del alcohol, dura de 1 a 3 días y a veces hasta 5 ó 7 días. El estado de abstinencia en la dependencia de los opioides puede durar de 7 a 10 días y se caracteriza por bostezos, ojos llorosos, sudoración, irritabilidad, temblor, diarrea, escalofríos, calambres y dolores musculares, aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

1.4 La dependencia del alcohol es frecuente, afecta a aproximadamente 6,5% de los hombres y 1,5% de las mujeres. A menudo se desarrolla al comienzo de la edad adulta, pero puede comenzar a cualquier edad tras la exposición continua y repetida a las bebidas alcohólicas. Afecta predominantemente a los hombres, y según el género, existen diferencias en los hábitos de beber de hombres y mujeres en las diferentes culturas. El predominio de la dependencia del alcohol varía en los distintos países en función de la frecuencia y los patrones de consumo de alcohol, pero en algunos países, la prevalencia anual de la dependencia alcohólica en hombres adultos llega a ser de 10 a 15%.

1.5 La dependencia de los opioides se desarrolla tras un período de consumo regular, una condición necesaria, pero no suficiente, para desarrollar dependencia. Las sustancias que con más frecuencia producen dependencia opioidea son la heroína y los fármacos opioides. Para

*En algunos países la heroína inyectada es la causa de 25-33% de las muertes entre hombres adultos jóvenes*

potenciar al máximo su efecto, a menudo se inyectan por vía intravenosa, pero también pueden inhalarse o tomarse por vía oral. El riesgo de mortalidad de los heroínómanos es 13 veces mayor que el de la media en el mismo grupo de edad, incluso sin tener en cuenta la mayor mortalidad asociada al VIH y otras enfermedades infecciosas

transmitidas por la sangre, como la hepatitis B y C. Este aumento de la mortalidad se debe principalmente a sobredosis del opioide y, en segundo lugar, a muertes violentas. La prevalencia anual de la dependencia opioidea en poblaciones de adultos generalmente no excede el 0,5%.

8

## 2. Evaluación preliminar y estrategias de atención iniciales

2.1 En las poblaciones en las que tomar bebidas alcohólicas es culturalmente aceptable, se debería preguntar a todos los pacientes acerca de su consumo de alcohol. Puede usarse la siguiente pregunta: "¿Con qué frecuencia toma seis o más copas en una ocasión?". El objetivo de este tamizaje es identificar a los pacientes con mayor peligro de sufrir trastornos debidos al consumo de alcohol para un posterior diagnóstico y tratamiento.

2.2 En entornos de atención de salud en los que el consumo de drogas es corriente, o cuando se presentan dolencias en las que el consumo de drogas es un factor desencadenante frecuente, se debería preguntar a todos los pacientes sobre su consumo de drogas o hacer un tamizaje para el consumo de drogas con instrumentos como el ASSIST (prueba de

identificación de trastornos derivados del consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias) de la OMS.

- 2.3 El diagnóstico de los trastornos derivados del consumo de sustancias debe hacerse en base a la historia clínica, el examen médico y otras pruebas. La historia clínica debe examinar la cantidad y el patrón de consumo de alcohol, los daños reales y potenciales derivados del consumo de sustancias, y el contexto en el que se produce dicho consumo. Los prestadores de servicios de salud podrán cuantificar el riesgo de que se produzca daño por el consumo de bebidas alcohólicas y determinar si existen trastornos derivados del consumo de sustancias. Con el examen físico se debe comprobar si hay síntomas de intoxicación aguda o de abstinencia derivados del consumo de sustancias, así como los efectos derivados del consumo prolongado y la forma de consumirlas (por ejemplo, marcas de agujas) y la presencia de enfermedades concurrentes. Si se dispone de medios, los prestadores de servicios de salud pueden examinar el daño orgánico inducido por las sustancias, que puede incluir pruebas de laboratorio para determinar la presencia de dichas sustancias en la orina o en otros líquidos biológicos.
- 2.4 Los prestadores de servicios de salud deben aceptar los antecedentes médicos personales libres de prejuicios y sin que se produzca confrontación. En los antecedentes sobre el uso de sustancias se debe examinar la cantidad y el patrón de consumo de las mismas, el contexto en el que ocurre, los daños producidos, las perspectivas del paciente sobre el consumo de sustancias (incluidas sus motivaciones para continuar y sus motivaciones para cambiar el patrón de consumo), así como sus intentos anteriores de cambiar dicho patrón.
- 2.5 Los pacientes con dependencia del alcohol o de los opiáceos pueden también estar tomando otras sustancias psicotrópicas, como las benzodiazepinas o el cannabis, y con frecuencia también tienen dependencia del tabaco. Además de investigar los antecedentes de consumo de opioides o de alcohol, es también necesario investigar el consumo de otras sustancias, en particular cuando se planifica un tratamiento farmacológico con metadona o buprenorfina, para prevenir así la interacción con otras sustancias que puedan causar depresión respiratoria.
- 2.6 Los pacientes con trastornos derivados del consumo de sustancias suelen tener también otros trastornos mentales. Los prestadores de servicios de salud deben buscar esos trastornos e investigar la conexión con los trastornos por consumo de sustancias.
- 2.7 Los prestadores de servicios de salud deben diagnosticar y tratar cualquier enfermedad concomitante física o psíquica. En algunas situaciones, el consumo de sustancias puede ser la respuesta a algunas situaciones dolorosas.
- 2.8 El diagnóstico del consumo nocivo o perjudicial de alcohol u opioides requiere intervenciones de los prestadores de servicios de salud, pero la farmacoterapia solo está justificada para el



*Los pacientes con trastornos derivados del consumo de sustancias tienen un riesgo mayor de padecer trastornos físicos y psíquicos*

tratamiento de la dependencia alcohólica u opioidea, el síndrome de abstinencia, y algunos cuadros clínicos inducidos por las sustancias.

### 3. Tratamiento a corto plazo (tratamiento de la abstinencia alcohólica, síndrome de Wernicke Korsokoff, y comienzo de la medicación para la prevención de recaídas de la dependencia alcohólica)

3.1 Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que a las personas con dependencia del alcohol les resulta muy difícil volver a consumir pequeñas cantidades de alcohol, y que incluso estas cantidades mínimas pueden contribuir a acabar dañando los órganos (es decir, cerebro y hígado). En consecuencia, el objetivo de consumo de alcohol para las personas con dependencia debe ser cero alcohol.

3.2 No todas las personas con dependencia alcohólica experimentan síntomas de abstinencia. Muchos solo presentarán síntomas de abstinencia leves como ansiedad, insomnio, cefalea y agitación que desaparecen sin necesidad de medicación.

*El delirium tremens que no se trata puede llegar a una mortalidad del 30%, según los registros*

Por otra parte, algunas personas manifestarán ansiedad grave, agitación, insomnio, cefalea, temblores, sudoración, taquicardia, hipertensión y alucinaciones, crisis convulsivas y delirios (*delirium tremens*). Las personas con mayor probabilidad de experimentar abstinencia grave son las que beben cantidades mayores (más de 100 g de alcohol por día), han tenido múltiples episodios de abstinencia alcohólica en el pasado, consumen benzodiazepinas u otros fármacos sedantes al mismo tiempo, o padecen otras enfermedades concomitantes.

3.3 Las benzodiazepinas constituyen el tratamiento principal para la abstinencia alcohólica. Administradas durante los cinco días que siguen el abandono del alcohol, en dosis proporcionales a la gravedad del síndrome de abstinencia, reducen el malestar y las complicaciones de la abstinencia, incluidas las crisis convulsivas y el delirio. Las benzodiazepinas de acción prolongada como el diazepam son preferibles a las benzodiazepinas de acción corta.

3.4 Las personas con dependencia alcohólica leve o moderada pueden tratarse en casa. En este caso, los pacientes deben recibir 5-20 mg de diazepam 3 a 4 veces al día, según la gravedad de la abstinencia, disminuyendo progresivamente hasta 0 mg en 4 ó 5 días. Los pacientes que necesitan dosis mayores de diazepam deben ser internados para el tratamiento. Las benzodiazepinas no deben administrarse durante más de una semana debido a su potencial para crear dependencia. La prescripción inicial no debe sobrepasar los 40 mg de diazepam por día, a menos que el paciente presente síntomas de abstinencia graves y pueda tolerar dosis más altas.

3.5 Los pacientes internados pueden recibir 20 mg de diazepam cada 1 ó 2 horas hasta que el paciente esté tranquilo y levemente sedado, con reducción progresiva de las dosis dadas, según sea necesario, a lo largo de los 4 a 7 días siguientes. La administración de más de 120

- mg de diazepam en un período de 24 horas exige la participación de un especialista en el tratamiento de trastornos por consumo de alcohol.
- 3.6 Los prestadores de servicios de salud deben corregir las deficiencias nutritivas y de electrolitos. Esto supone normalmente: 100 mg de tiamina por vía intramuscular diariamente durante 5 días, seguido de 100 mg diarios por vía oral indefinidamente, y suplementos de potasio, magnesio y cinc durante el período de abstinencia.
  - 3.7 Los pacientes deben estar en ambientes con pocos estímulos ambientales (es decir, silenciosos y tenuemente iluminados) y recibir la rehidratación adecuada. No debe dárseles dextrosa antes de la tiamina.
  - 3.8 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que la encefalopatía de Wernicke- Korsakoff es común y no siempre se presenta con la tríada clásica de ataxia, confusión y oftalmoplejía; cualquier alteración del estado mental, ataxia, oftalmoplejía o deterioro de la memoria debe considerarse provisionalmente como encefalopatía de Wernicke-Korsakoff. Los prestadores de servicios de salud deben tratarla con infusiones diluidas de dosis elevadas de tiamina 3 veces al día durante 2 días, y continuar diariamente durante 5 días si hay respuesta al tratamiento.
  - 3.9 Hay varios medicamentos que han demostrado su eficacia para reducir las recaídas de la dependencia alcohólica, concretamente: acamprosato, disulfiram y naltrexona. Estos medicamentos no están incluidos en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.
  - 3.10 El acamprosato inhibe la transmisión glutamatérgica (inhibe la captación del glutamato por los receptores NMDA) y estimula, en menor grado, los receptores GABA<sub>A</sub>. Ambos receptores están implicados en la dependencia y en la abstinencia del alcohol. De esta forma se piensa que reduce las ansias de consumir alcohol asociadas a la dependencia alcohólica.
  - 3.11 El disulfiram inhibe la acción del acetaldehído deshidrogenasa, por lo tanto inhibe la principal vía metabólica del alcohol. Si se consume alcohol, la acumulación de acetaldehído, que es tóxico, conduce a una reacción desagradable caracterizada por cefalea pulsátil, rubor facial, náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, disnea, visión borrosa, debilidad y confusión. En casos graves puede ser mortal, en particular en los adultos mayores y personas con cardiopatía isquémica. El conocimiento de estas reacciones adversas graves es suficiente para detener el consumo de alcohol en algunas personas. En otros, la primera experiencia de la reacción del alcohol con el disulfiram prevendrá las recaídas. Los pacientes que recaen generalmente dejan de tomar el disulfiram y no debe alentárseles a que lo vuelvan a tomar hasta que hayan abandonado el consumo de alcohol. El tratamiento con disulfiram debe supervisarse y examinarse regularmente.
  - 3.12 La naltrexona es un antagonista opioideo de alta afinidad. Se piensa que actúa reduciendo tanto el ansia de tomar alcohol como los efectos euforizantes del alcohol mediados por los receptores opioideos. La naltrexona puede producir náuseas al principio, aunque

normalmente desaparecen en la primera semana de tratamiento.

#### 4. Tratamiento a corto plazo (tratamiento de la abstinencia opioidea y comienzo del tratamiento de mantenimiento con agonistas)

4.1 Los objetivos del tratamiento de la dependencia opioidea incluyen de manera general la prevención de los problemas sociales y de salud asociados al consumo de opioides que no han sido prescritos y la reducción del consumo.

4.2 El tratamiento farmacológico más eficaz de la dependencia opioidea es el tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos como la metadona, seguido del tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos como la buprenorfina. Antes de comenzar este tipo de tratamiento de mantenimiento, se debe hacer una evaluación de los pacientes para confirmar el diagnóstico de dependencia opioidea. Es importante hacer un diagnóstico correcto porque

*El tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos reduce el consumo de drogas, la actividad delictiva y el riesgo de contraer el VIH*

el tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos puede causar daño en las personas que no tienen dependencia. El diagnóstico debe hacerse en primer lugar basándose en la historia

clínica y comprobarlo con datos provenientes de exámenes físicos y otras pruebas, o mediante la confirmación de la historia clínica a partir de otras fuentes.

4.3 Entre los síntomas de abstinencia opioidea se presentan náuseas, cólicos, tensión muscular, espasmos o fasciculaciones musculares, dolores e insomnio. Los síntomas alcanzan generalmente su punto máximo entre las 32 y 72 horas después de la última dosis. El tratamiento de la abstinencia de opioides reduce la gravedad del síndrome de abstinencia y aumenta la posibilidad de concluir la abstinencia y de comenzar opciones de tratamiento posteriores.

8

4.4 Según la lista modelo de la OMS, los medicamentos esenciales para la dependencia de los opioides son la metadona y la buprenorfina. Ambos pueden utilizarse tanto para la abstinencia de opioides como para el tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento debe proporcionarse en combinación con los servicios que puedan prestar apoyo psicosocial.

4.5 La metadona está sometida a control internacional en virtud de la Convención Única sobre Estupefacientes (1961). La buprenorfina está sometida a control internacional en virtud del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas (1971). La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) se encarga de vigilar que los Gobiernos cumplan los tratados internacionales citados asegurando, por un lado, que las sustancias controladas estén disponibles para uso médico y científico y, por otro, que no se produzca una desviación de las fuentes lícitas al tráfico ilícito.

4.6 Los prestadores de servicios de salud deben prevenir a los pacientes sobre el riesgo de intoxicación y sobredosis asociadas al uso de metadona. Mientras la abstinencia opioidea no



es un proceso mortal, la intoxicación lo es.

## 5. Tratamiento a largo plazo

- 5.1 No se sabe con certeza cuál es la duración óptima del tratamiento con acamprosato, disulfiram y naltrexona. El uso continuado debe ser evaluado individualmente. En las personas que son abstinentes, hay pocos datos para apoyar su uso más allá del año de abstinencia. En cambio, no se debe pensar que los que recaen en la dependencia alcohólica, estadísticamente la mayoría, son indiferentes a la medicación; es más, incluso se debe tener presente la posibilidad de que reciban la misma medicación, o una diferente, para la prevención de recaídas en los intentos futuros de abandonar el alcohol.
- 5.2 Se desconoce la duración óptima del tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos, pero puede continuarse a largo plazo. La suspensión de este tratamiento de mantenimiento está asociada a un alto riesgo de recaída y sobredosis y el momento adecuado de la suspensión del tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos debe hacerse caso por caso.
- 5.3 Cuando se retira el tratamiento de mantenimiento con agonistas opioideos, los prestadores de servicios de salud deben establecer, en colaboración con el paciente, un plan flexible de disminución gradual de las dosis. Este plan debe revisarse regularmente, teniendo en cuenta la disposición del paciente para la abstinencia total.
- 5.4 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que las intervenciones psicosociales desempeñan un papel importante en el tratamiento de la dependencia del alcohol y de los opioides. El apoyo social básico debe atender las numerosas necesidades sociales específicas que esos pacientes pueden tener, como vivienda, alimentos, compañía, recreación, empleo, y asesoramiento jurídico. Una de las funciones clave de la asistencia psicosocial es la indagación de estas necesidades psicosociales y la vinculación con los servicios disponibles en la comunidad para satisfacerlas.

## 6. Administración

- 6.1 Para los adultos de 18 a 65 años que pesan 60 kg o más, la dosis inicial de acamprosato es 666 mg, tres veces al día; para los adultos de menos que 60 kg, la dosis debe reducirse a 666 mg (mañana), 333 mg (mediodía) y 333 mg (noche).
- 6.2 Antes de comenzar el tratamiento con disulfiram, los prestadores de servicios de salud deben estar seguros de que no se ha consumido nada de alcohol durante al menos 24 horas. El disulfiram debe comenzarse con una dosis única de 800 mg el primer día e ir reduciéndola durante 5 días hasta llegar a dosis de 100-200 mg diarios. Lo ideal es que los pacientes estén supervisados durante el tratamiento por un miembro de la familia o por alguien que le conozca bien.
- 6.3 La naltrexona se administra generalmente después de la desintoxicación a una dosis estándar



de 50 mg diarios, aunque ya se han utilizado dosis de 25 a 100 mg. Dosis mayores pueden causar daño hepático.

6.4 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que se debe supervisar el uso de metadona y buprenorfina en la dependencia de opioides durante los tres primeros meses o hasta que se logre una estabilidad. Generalmente se recomienda la dispensación diaria.

6.5 Los prestadores de servicios de salud deben recetar la metadona en forma líquida para administración por vía oral. Los comprimidos no se deben recetar porque se podrían triturar e inyectar indebidamente.

6.6 Los prestadores de servicios de salud inicialmente pueden recetar entre 10 y 20 mg de metadona diarios, según el grado de tolerancia. La observación de los pacientes durante 2 a 3 horas después de la administración permite evaluar mejor el grado de tolerancia a los opioides. Si los pacientes presentan síntomas importantes de abstinencia opioidea 2 ó 3

*Se debe tener cuidado al prescribir dosis iniciales de metadona superiores a 20 mg debido al riesgo de sobredosis y muerte*

horas después de recibir la dosis de metadona, se les administrará otra dosis de 5-10 mg y se calculará el aumento correspondiente para la próxima dosis diaria. Si los pacientes están sedados después de la dosis de metadona, entonces se reducirá la siguiente dosis diaria, y se seguirá observando a los pacientes hasta que dejen de estar sedados. Los incrementos de la dosis no deben exceder los 5-10 mg diarios ni los 30 mg por semana. La estabilización del tratamiento se logra generalmente a las 6 semanas, pero puede tardar más. En el tratamiento de la abstinencia opioidea, la dosis administrada el primer día es la misma, con reducción de las dosis subsecuentes a lo largo de 1 a 3 semanas.



6.7 Si se omite una o dos dosis de metadona, el paciente puede mantenerse con la misma dosis. Si se omiten tres dosis, la dosis siguiente debe reducirse un 25% para ajustarse a la posible disminución de la tolerancia. Si se tolera bien, se puede volver a las dosis anteriores. Si se omiten cuatro dosis, la dosis siguiente debe reducirse un 50% para ajustarse a la posible disminución de la tolerancia. Si la dosis se tolera bien, las dosis pueden aumentarse durante varios días hasta los niveles anteriores. Si se omiten más de cuatro dosis, los pacientes deben empezar desde el principio.

6.8 La metadona puede administrarse diariamente a la mayoría de los pacientes. En aproximadamente 20% de los pacientes, la metadona se metaboliza más rápidamente y no produce efectos opioideos estables a lo largo de las 24 horas entre las dosis. En estos casos la metadona puede administrarse dos veces al día, dividiendo la dosis en dos. Cuando es demasiado difícil recoger la medicación dos veces al día, o cuando llevar a casa la dosis correspondiente no es adecuado, entonces se debe recurrir a la buprenorfina.

6.9 En el caso de los heroínómanos, los prestadores de servicios de salud pueden inicialmente prescribir 8 mg de buprenorfina a los pacientes que presentan algún síntoma de abstinencia

opioidea. Si no hay ningún síntoma de abstinencia, se pueden prescribir 4 mg de buprenorfina. El incremento de las dosis no debe ser superior a 2-4 mg de cada vez, hasta una dosis diaria máxima de 32 mg. La dosis de mantenimiento suele estar entre 12 y 24 mg diarios.

- 6.10** Una vez alcanzado un período satisfactorio de estabilización, la frecuencia de administración de la buprenorfina puede reducirse a días alternos administrando el doble de la dosis diaria ajustada individualmente. Por ejemplo, un paciente estabilizado para recibir una dosis diaria de 8 mg puede recibir 16 mg en días alternos, sin medicación en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada cualquiera de esos días no debe ser superior a 32 mg. En algunos pacientes, una vez logrado un período satisfactorio de estabilización, la frecuencia de administración puede reducirse a 3 veces por semana (por ejemplo lunes, miércoles y viernes). Las dosis del lunes y del miércoles deben ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin medicación en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada cualquiera de esos días no debe ser superior a 32 mg. En el tratamiento de la abstinencia de los opioides utilizando buprenorfina, la dosis durante los 3 primeros días debe ser similar a la del tratamiento de mantenimiento opioideo, reduciéndola rápidamente después. Un programa de tratamiento posible sería: día 1, 6 mg; días 2 y 3, 10+/-2 mg; día 4, 8+/-2 mg; día 5, 4 mg.
- 6.11** Puede ser que los prestadores de servicios de salud tengan que sustituir la buprenorfina por metadona, en ese caso la metadona debe comenzarse 24 horas después de la última dosis de buprenorfina. Cuando se comienza la administración de metadona a partir de dosis de buprenorfina de 8 mg diarios o más, se debe empezar con 30 mg de metadona diariamente. Si las dosis de buprenorfina eran de 4-8 mg diarios, empezar con 20-30 mg de metadona diariamente. Cuando las dosis de buprenorfina son inferiores a 4 mg diarios, empezar con menos de 20 mg de metadona diariamente.

## 7. Reacciones adversas

- 7.1** Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con acamprosato incluyen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito; de vez en cuando erupciones cutáneas maculopapulares; rara vez reacciones cutáneas vesiculares, fluctuaciones de la libido.
- 7.2** Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con disulfiram incluyen somnolencia, fatiga, náuseas, vómitos, halitosis, disminución de la libido; rara vez reacciones psicóticas, dermatitis alérgica, neuritis periférica, daño a los hepatocitos.
- 7.3** Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con naltrexona incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, ansiedad, nerviosismo, dificultades para dormir, cefalea, falta de energía, dolor muscular y de las articulaciones; con menor frecuencia se observa pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, aumento de la sed, dolor precordial, aumento de la sudoración y de la lacrimación, irritabilidad, mareo, escalofríos, eyaculación tardía, erupción cutánea; de vez en cuando se observan alteraciones de la función hepática.

7.4 El uso de metadona es un factor de riesgo de prolongación del intervalo QT. Además, es posible que la metadona combinada con otros agentes que prolongan el intervalo QT pueda aumentar la probabilidad de prolongación del intervalo QT. Los prestadores de servicios de salud deberían realizar un ECG al inicio del tratamiento y durante el mismo en los individuos con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QT.

7.5 La buprenorfina puede causar alteraciones de la función hepática en individuos con insuficiencia hepática, por ello no debe descuidarse la vigilancia en los individuos con riesgo.

## 8. Sobredosis

8.1 Los prestadores de servicios de salud deben tener en cuenta que la metadona no debe administrarse a los pacientes con signos de intoxicación, especialmente debida al alcohol u otras drogas depresoras del SNC. El riesgo de sobredosis mortal se potencia cuando la metadona se combina con alcohol u otras drogas que causan depresión respiratoria.

8.2 Los prestadores de servicios de salud deben tener presente que la buprenorfina no debe administrarse a los pacientes con signos de intoxicación, especialmente debida al alcohol u otras drogas depresoras del SNC. El riesgo de sobredosis mortal se potencia cuando la buprenorfina se combina con el alcohol u otras drogas que causan depresión respiratoria. La sobredosis de buprenorfina es generalmente menos peligrosa que la sobredosis de metadona.

8.3 Dosis altas de naltrexona producen temblores, taquicardia, mareo, insomnio, cansancio y agitación. Dosis altas de naltrexona están asociadas a un aumento de las transaminasas hepáticas.



8.4 En casos contados de sobredosis, dosis de hasta 56 g de acamprosato (dosis normal aproximadamente 2 g/día) fueron generalmente bien toleradas y el único síntoma observado fue la diarrea.

8.5 En niños se ha observado letargia, ataxia, crisis convulsivas y coma después de la ingestión de una dosis única de 2,5 a 3 g de disulfiram. Estos síntomas pueden estar precedidos de vómitos, letargia, taquipnea, taquicardia, alteraciones en el EEG y cetosis.

8.6 Dosis altas de buprenorfina han dado lugar a cambios transitorios en las transaminasas hepáticas.

## 9. Poblaciones de pacientes especiales

9.1 El acamprosato debe usarse con precaución y a dosis inferiores en los individuos con deterioro renal o hepático.

9.2 El acamprosato no se recomienda a las mujeres embarazadas o que amamantan.

- 9.3 El disulfiram está contraindicado en los individuos con cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, antecedentes de accidentes cerebrovasculares, hipertensión, psicosis, trastornos de la personalidad graves, riesgo de suicidio.
- 9.4 La naltrexona está contraindicada en caso de hepatitis aguda o insuficiencia hepática. Los prestadores de servicios de salud deben ser cautelosos al recetar naltrexona a individuos con insuficiencia renal y hepática. Si se dispone de medios, deben realizarse pruebas hepáticas sistemáticamente.
- 9.5 El disulfiram está contraindicado en las mujeres embarazadas o que amamantan.
- 9.6 La naltrexona no se recomienda a las mujeres embarazadas o que amamantan.
- 9.7 La metadona y la buprenorfina no debe administrarse a los pacientes con signos de intoxicación o sedación, debido al riesgo de sobredosis sedante. Deben evaluarse los riesgos frente a los beneficios del uso de metadona y buprenorfina en pacientes con dependencia opioidea que se intoxican con frecuencia con sedantes como el alcohol y las benzodiazepinas.
- 9.8 El metabolismo y la eliminación de la metadona y la buprenorfina pueden estar alterados en la disfunción hepática o renal, en cuyo caso la dosis o posología deben reducirse en consecuencia.
- 9.9 En los pacientes con insuficiencia respiratoria, la metadona y la buprenorfina pueden disminuir el impulso respiratorio.
- 9.10 La metadona y la buprenorfina pueden utilizarse en mujeres embarazadas o que amamantan.

## 10. Interacciones potenciales de interés

**Alcohol y disulfiram.** Véase más arriba.

**Warfarina y disulfiram.** Reducen el tiempo de protrombina.

**Medicamentos que prolongan el intervalo QT y metadona.** Mayor riesgo de padecer arritmias cardíacas asociadas a la prolongación del intervalo QT.

**Antirretrovíricos y metadona.** Alteraciones de las concentraciones plasmáticas de la metadona y los antirretrovíricos. Puede requerirse ajuste de la dosis.

**Antirretrovíricos y buprenorfina.** Alteraciones de las concentraciones plasmáticas de la buprenorfina y los antirretrovíricos. Puede requerirse ajuste de la dosis.

## 11. Medicamentos esenciales utilizados en la dependencia de los opioides

### Clorhidrato de metadona

**Dosis de inicio:** La dosis inicial de metadona no debe ser superior a 20 mg por día y debe determinarse para cada paciente en función de la gravedad de la dependencia, el grado de tolerancia a los opioides, la utilización de otras sustancias psicotrópicas como



las benzodiazepinas o el alcohol y también de otros factores clínicos pertinentes.

**Dosis terapéutica:** Una vez demostrado que la dosis inicial se tolera bien, la dosis de metadona debe aumentarse gradualmente hasta que el paciente se encuentre bien y deje de consumir heroína u otros opioides ilícitos. Los incrementos deben evaluarse individualmente y en general no deben ser superiores a 10 mg cada pocos días. La dosis media de mantenimiento con metadona oscila entre 60 y 120 mg por día, a veces se requieren dosis mayores.

**Efectos adversos:** anorexia, náuseas, vómitos (en particular en las etapas iniciales), estreñimiento; euforia, alucinaciones, mareo, somnolencia, confusión, cefalea; sequedad de boca, espasmo de las vías urinarias o biliares; hipotensión, hipotensión ortostática, vértigo, bradicardia, taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, miosis, hipotermia; disminución de la libido; erupción cutánea, rubor facial, urticaria, prurito.

**Efectos adversos graves:** depresión respiratoria.

**LME de la OMS:** Concentrado para líquido oral (polvo para concentrado oral): clorhidrato de metadona 5 mg/ml, 10 mg/ml; Líquido oral: clorhidrato de metadona 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml.

#### Clorhidrato de buprenorfina

**Dosis de inicio:** 2-8 mg al día por vía sublingual. La dosis debe determinarse para cada paciente en función de la gravedad de la dependencia, el grado de tolerancia a los opioides, la presencia o ausencia de signos de abstinencia opioidea, el uso de otras sustancias psicotrópicas como las benzodiazepinas o el alcohol y también de otros factores pertinentes clínicos.

**Dosis terapéutica:** Para el tratamiento del estado de abstinencia opioidea se administran 4-32 mg al día por vía sublingual, con una reducción posterior de la dosis de 1-4 mg en 3 a 14 días. La dosis media de mantenimiento con buprenorfina debe ser de al menos 8 mg por día.

**Efectos adversos:** anorexia, náuseas, vómitos (en particular en etapas iniciales), estreñimiento; euforia, alucinaciones, mareo, somnolencia, confusión, cefalea; sequedad de boca, espasmo de las vías urinarias o biliares; hipotensión, hipotensión ortostática, vértigo, bradicardia, taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, miosis, hipotermia; disminución de la libido; erupción cutánea, rubor facial, urticaria, prurito.

**Efectos adversos graves:** depresión respiratoria.

**LME de la OMS:** Comprimidos sublinguales: clorhidrato de buprenorfina 2 mg, 8 mg.



## Referencias esenciales y documentos originales

### Definición de dependencia del alcohol y de los opiáceos

#### Documentos originales generales

- Ghodse H, Khan I. Psychoactive drugs: improving prescribing practices. Organización Mundial de la Salud 1988.
- Naciones Unidas. *Convenio sobre sustancias psicotrópicas*, 1971.
- WHO. *Essential treatments in psychiatry*. Organización Mundial de la Salud 1993.
- WHO. *Essential drugs in psychiatry*. Organización Mundial de la Salud 1993.
- WHO. *Women's Mental Health: an evidence based review*. Organización Mundial de la Salud 2000.
- WHO. *Preventing suicide. a resource for general physicians*. Organización Mundial de la Salud 2000.
- WHO. *Atlas. Country Profiles on Mental Health Resources*. Organización Mundial de la Salud 2001.
- WHO. *The World Health Report 2001. Mental health: new understanding, new hope*. Organización Mundial de la Salud 2001.
- WHO. *Reducing stigma and discrimination against older people with mental disorders*. Declaración técnica consensuada. Organización Mundial de la Salud 2002.
- WHO. *Mental health Global Action Programme: mhGAP*. Organización Mundial de la Salud 2002.
- WHO. *Quality improvement for mental health*. Organización Mundial de la Salud 2003.
- WHO. *Improving access and use of psychotropic medicines*. Organización Mundial de la Salud 2005.
- WHO. *Human resources and training in mental health*. Organización Mundial de la Salud 2005.
- WHO. *Promoting mental health. Concepts, emerging evidence, practice*. Organización Mundial de la Salud 2005.
- WHO. *International classification of diseases and related health problems*. 10ª Revisión. Versión de 2007. (<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10> en línea/consultado en marzo de 2009)
- WHO. *WHO Model List of Essential Medicines*. 15ª Lista, marzo 2007. (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html> consultado en marzo de 2009).

WHO. *Outcome Evaluation Summary Report: WHO/UNODC Global Initiative (1999-2003) on Primary Prevention of Substance Abuse*. Organización Mundial de la Salud 2007.

WHO. *Mental health Gap Action Programme: mhGAP*. Organización Mundial de la Salud 2008.

## Trastornos psicóticos

Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 1998, Issue 1. Art. No.: CD000284. DOI: 10.1002/14651858.CD000284.pub2.

BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on schizophrenia: (<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1007/1007.jsp> consultado en marzo de 2009).

Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, 2009, 35:443-457.

David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2005, Issue 1. Art. No.: CD000307. DOI: 10.1002/14651858.CD000307

Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60(6):553-64.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal*, 2000, 321 (7273):1 371-6.

Hamann J, Cohen R, Leucht S, Busch R, Kissling W. Do patients with schizophrenia wish to be involved in decisions about their medical treatment? *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162(1 2):2382-4.

Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163(2):185-94.



Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2001, Issue 2. Art. No.: CD003082. DOI: 10.1002/14651858.CD003082.pub2.

Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 2008, 371(961 8):1 085-97.

Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003, 361(9369):1581-9.

Leucht S, Heres S, Hamann J, Kane JM. Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophrenia Bulletin*, 2008, 34(2):275-85.



- Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 2008, 14, 429-447.
- Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2008, Issue 1. Art. No.: CD004278. DOI: 10.1002/14651858.CD004278.pub2.
- Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2006, Issue 1. Art. No.: CD005580. DOI: 10.1002/14651858. CD005580.
- NICE guidelines for schizophrenia: ([www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg001fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg001fullguideline.pdf) consultado en marzo de 2009).
- Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 1999, Issue 1. Art. No.: CD001361. DOI: 10.1002/14651858.CD001361.
- Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2003, Issue 4. Art. No.: CD004410. DOI: 10.1002/14651858.CD004410.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ Jr, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ; for the Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2008, 100(1-3):20-38.

### Trastornos depresivos

- Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 178:129-44.
- Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry*, 2004, 37(3):93-7.
- Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 178(3):296-305.
- Barbui C, Cipriani A, Geddes JR. Antidepressants and suicide symptoms: compelling new insights from the FDA's analysis of individual patient level data. *Evidence-Based Mental Health*, 2008, 11(2):34-5.
- BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on depressive disorders: (<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1003/1003.jsp> consultado en marzo de 2009).
- Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2005, Oct 19;(4):CD004185. Review.
- Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. Are all antidepressants really the same?

The case of fluoxetine: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67(6):850-64.

Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2007, 52(9):553-62.

Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 2003, 361(9358):653-61.

Geddes JR, Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C. Depressive disorder needs an evidence base commensurate with its public health importance. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2007, 52(9):543-4. No se puede consultar el resumen.

Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 18 de julio de 2007;(3):CD004186.

Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 18 de julio de 2007;(3):CD004851.

Khan A, Schwartz K, Kolts RL, Ridgway D, Lineberry C. Relationship between depression severity entry criteria and antidepressant clinical trial outcomes. *Biological Psychiatry*, 2007, 62(1):65-71.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45.

NICE guidelines for depression: (<http://guidance.nice.org.uk/CG23> consultado en marzo de 2009).

Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2007, 190:287-92.

Spielmanns GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2008, 77(1):12-6.

## 9

### Trastornos bipolares

BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on bipolar disorder: (<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1014/1014.jsp> consultado en marzo de 2009).

Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2001, Issue 3. Art. No.: CD003013.

Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2006, 3:CD004362.

- Cipriani A, Prettly H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162(1 0):1 805-19.
- Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2001, Issue 3. Art. No.: CD003196.
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2003, Issue 1. Art. No.: CD004052.
- Morriss RK, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton C, McCarthy JP. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD004854.
- NICE guidelines for bipolar disorder: ([www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG38niceguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG38niceguideline.pdf) consultado en marzo de 2009).
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64(4):442-55.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disorders*, 2007, 9(6):551 -60.
- Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, Geddes J, Gilbody S, Palmer S, Woolacott N. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost- effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2007, 11 (39):iii-iv, ix-206.
- Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2008, Issue 1. Art. No.: CD005171.

### Ansiedad generalizada y trastornos del sueño

- Baldwin DS, Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2005, 8(2):293-302.
- BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on anxiety: ([http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1\\_002/1\\_002.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1_002/1_002.jsp) consultado en marzo del 2009).
- BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on sleep disorders: (<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/sld/2302/2302.jsp> consultado en marzo de 2009).
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *British Medical Journal*, 2006,332(7538):385-93.

- Curry DT, Eisenstein RD, Walsh JK. Pharmacologic management of insomnia: past, present, and future. *Psychiatric Clinics of North America*, 2006, 29(4): 871 -93.
- Devanand DP. Comorbid psychiatric disorders in late life depression. *Biological Psychiatry*, 2002, 52(3):236-42.
- Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, Bogg J, Dickson R, Walley T. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2004, 8(24):iii-x, 1-125.
- Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology*, 2004, 19(5): 305-22.
- Hudson JL, Deveney C, Taylor L. Nature, assessment, and treatment of generalized anxiety disorder in children. *Pediatric annals*, 2005, 34(2):97-106.
- Ipsler JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2006, Issue 4. Art. No.: CD005473. DOI: 10.1002/14651 858.CD005473.pub2.
- Ipsler JC, Dewing S, Stein DJ. A systematic review of the quality of information on the treatment of anxiety disorders on the internet. *Current Psychiatry Reports*, 2007, 9(4):303-9.
- Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2003, (2):CD003592.
- Kessler RC, Wittchen HU. Patterns and correlates of generalized anxiety disorder in community samples. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63 Suppl 8:4-10.
- Koch S, Haesler E, Tiziani A, Wilson J. Effectiveness of sleep management strategies for residents of aged care facilities: findings of a systematic review. *Journal of Clinical Nursing*, 2006, 15(10):1267-75.
- Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15(4):445-52.
- NICE guidelines for anxiety: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg022fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg022fullguideline.pdf) consultado en marzo de 2009).
- NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. National Institutes of Health Consensus Statements. 2005, 15;22(2):1-30.
- Olkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of experimental pharmacology*, 2008, (182):335-60.
- Rynn MA, Brawman-Mintzer O. Generalized anxiety disorder: acute and chronic treatment. *CNS spectrums*, 2004, 9(10):716-23.
- Schmitt R, Gazalle FK, Lima MS, Cunha A, Souza J, Kapczinski F. The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *Revista brasileira de psiquiatria*

[Brazilian Journal of Psychiatry], 2005, 27(1):18-24.

Shearer SL. Recent advances in the understanding and treatment of anxiety disorders. *Primary Care*, 2007, 34(3):475-504, v-vi.

Stone KJ, Viera AJ, Parman CL. Off-label applications for SSRIs. *American Family Physician*, 2003, 68(3):498-504.

Ting L, Malhotra A. Disorders of sleep: an overview. *Primary Care*, 2005, 32(2):305-18.

Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Team. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): demographic and clinical characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2005, 44(1):28-40.

van Liempt S, Vermetten E, Geuze E, Westenberg HG. Pharmacotherapy for disordered sleep in post- traumatic stress disorder: a systematic review. *International Clinical Psychopharmacology*, 2006, 21(4):193-202.

### Trastornos obsesivo-compulsivos y ataques de pánico

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 2006, 11(7):622-32.

BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on obsessive compulsive disorder: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1004/1004.jsp> consultado en marzo de 2009).

BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on panic disorder: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1010/1010.jsp> consultado en marzo de 2009).

Craske MG, Waters AM. Panic disorder, phobias, and generalized anxiety disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2005, 1:197-225.

Fineberg NA, Pampaloni I, Pallanti S, Ipser J, Stein DJ. Sustained response versus relapse: the pharmacotherapeutic goal for obsessive-compulsive disorder.

*International Clinical Psychopharmacology*, 2007, 22(6):31 3-22.

Fontenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008, 32(1 ):1 -15.

Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD004364. DOI: 10.1002/14651 858.CD004364.pub2.

Hanisch LJ, Hantsoo L, Freeman EW, Sullivan GM, Coyne JC. Hot flashes and panic attacks: a comparison of symptomatology, neurobiology, treatment, and a role for cognition. *Psychological Bulletin*, 2008, 134(2):247-69.

NICE guideline for obsessive-compulsive disorder: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg031fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg031fullguideline.pdf)



consultado en marzo de 2009).

Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006, 30(3):400-12.

Reinblatt SP, Riddle MA. The pharmacological management of childhood anxiety disorders: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007, 191(1):67-86.

Ross LE, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67(8):1285-98.

Sareen J, Kirshner A, Lander M, Kjernisted KD, Eleff MK, Reiss JP. Do antipsychotics ameliorate or exacerbate Obsessive Compulsive Disorder symptoms? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 2004, 15:82(2):167-74.

Shearer SL. Recent advances in the understanding and treatment of anxiety disorders. *Primary Care*, 2007, 34(3):475-504, v-vi.

Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2008, Issue 1. Art. No.: CD001765.

Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.

Thomsen PH. Obsessive-compulsive disorder: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2000, 9 Suppl 1:176-84.

Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 2007, 7:18.

### Dependencia del alcohol y de los opioides

9

BMJ Clinical Evidence meta-review of systematic reviews on opioid dependence: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1015/1015.jsp> consultado en marzo de 2009).

Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J; Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164(13):1405-12.

Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: *Preparing people to change addictive behaviour*. 1991, Nueva York: Guilford Press.

Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, Möller HJ: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2008, 9:6-23.

Srisurapanont M. and N. Jarusuraisin. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas*, 2005. Art. No.: CD001867.

WHO guidelines for opioid dependence:

[http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf) consultado en marzo de 2009).

Este manual trata de aportar información sencilla, adecuada y basada en datos científicos a los prestadores de servicios de salud que trabajan en entornos de atención primaria de salud, especialmente en países de ingresos bajos y medios, para que puedan proporcionar tratamiento farmacológico a las personas con trastornos mentales. El manual contiene un capítulo sobre los principios básicos de la prescripción y otros capítulos dedicados a los medicamentos utilizados para los trastornos psicóticos; trastornos depresivos; trastornos bipolares; la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño; los trastornos obsesivo-compulsivos y ataques de pánico; y la dependencia del alcohol y de los opioides.

