

JOANNA MONCRIEFF

HABLANDO CLARO
UNA INTRODUCCIÓN
A LOS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS

Traducción de MIKEL VALVERDE,
JOSÉ A. INCHAUSPE e INÉS MARTÍNEZ CIORDIA

Herder

Título original: A straight Talking. Introduction to Psychiatric Drugs
Traducción: Mikel Valverde, José A. Inchauspe e Inés Martínez Ciordia
Diseño de la cubierta: Stefano Vuga

© 2009, PCCS Books Ltd

© 2013, Herder Editorial, S.L., Barcelona

ISBN: 978-84-254-3238-5

La reproducción total o parcial de esta obra sin el consentimiento expreso
de los titulares del *Copyright* está prohibida al amparo de la legislación vigente.

Imprenta: Reinbook Imprès S.L.

Depósito legal: B-12.810-2013

Printed in Spain – Impreso en España

Herder

www.herdereditorial.com

[illegible]

PRÓLOGO A LA EDICIÓN ESPAÑOLA:	
SOBRE EL DISCUTIDO PAPEL DE LOS	
FÁRMACOS PSICOACTIVOS EN LOS CUIDADOS	
DE LOS PACIENTES CON PSICOSIS Y OTROS	
TRASTORNOS PSICOPATOLÓGICOS	
Jorge L. Tizón	13
1. EL LUGAR DE LOS TRATAMIENTOS	
FARMACOLÓGICOS EN PSIQUIATRÍA	27
Objetivos	31
Referencias bibliográficas	32
2. ¿CÓMO FUNCIONAN LOS FÁRMACOS	
PSIQUIÁTRICOS?	33
¿Tratan enfermedades	
los fármacos psiquiátricos?	33
¿Hay alguna prueba de que los trastornos	
psiquiátricos estén causados por un	
desequilibrio químico?	37
Un modelo alternativo de la acción	
farmacológica: el modelo centrado	
en el fármaco	39
Pruebas a favor del modelo centrado en la	
enfermedad de la acción farmacológica	42

Consecuencias del uso a largo plazo del fármaco ...	44
Referencias bibliográficas	46
 3. INTERPRETANDO LAS PRUEBAS	
SOBRE LOS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS	47
Ensayos controlados y aleatorizados (ECA)	51
Problemas con los ensayos controlados y aleatorizados en los fármacos psiquiátricos	55
La influencia de los efectos inducidos por el fármaco	55
Desenmascaramiento	55
Efectos de abstinencia de la medicación	57
El análisis y la presentación de los ensayos	58
Los abandonos en los ensayos	59
La evaluación según el modelo centrado en el fármaco	59
Referencias bibliográficas	61
 4. FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS (TAMBIÉN CONOCIDOS COMO «ANTIPSICÓTICOS» Y TRANQUILIZANTES MAYORES).....	63
¿Cómo funcionan?.....	64
Efectos de la retirada del fármaco	70
¿Viejos o nuevos antipsicóticos?	70
Pruebas a favor de su utilización	71
El uso a corto plazo en la psicosis y la esquizofrenia.....	71
El uso a largo plazo para prevenir la recaída	73
El uso a largo plazo para la supresión de síntomas	75
El uso de neurolépticos en otras situaciones	78

Efectos adversos frecuentes	78
¿Qué es lo inadecuado en el modo como se usan habitualmente los neurolépticos?	82
Sopesando cuándo usar neurolépticos	85
Referencias bibliográficas	87
 5. ANTIDEPRESIVOS	91
¿Qué efectos produce un antidepresivo?.....	92
Efectos de discontinuación	95
Pruebas de su utilidad	95
En un uso a corto plazo	95
En un uso a largo plazo.....	98
Los antidepresivos en la depresión severa	99
Efectos adversos frecuentes	100
Los antidepresivos tricíclicos – ATC.....	100
Los inhibidores de la monoaminoxidasa – IMAO	101
Los inhibidores de la recaptación de la serotonina – ISRS y fármacos similares.....	101
Los ISRS y el suicidio	102
¿Son útiles los antidepresivos?	104
Referencias bibliográficas	107
 6. EL LITIO Y OTROS FÁRMACOS USADOS PARA EL TRASTORNO MANÍACO-DEPRESIVO	111
La historia del litio	113
Los efectos inducidos por el litio y otros fármacos estabilizadores del ánimo.....	114
La especificidad del litio	115
Pruebas sobre los efectos a largo plazo del litio y otros estabilizadores del ánimo	117
Efectos adversos.....	119

Pros y contras para el uso de fármacos en el trastorno maníaco-depresivo o trastorno bipolar	122
Referencias bibliográficas	124
 7. LOS ESTIMULANTES	129
¿Qué efectos producen los estimulantes?.....	129
Pruebas de su utilidad	133
Consecuencias dañinas de su uso	136
La relación entre la prescripción de estimulantes y el abuso de drogas	140
Decidiendo cuándo usar estimulantes	142
Referencias bibliográficas	145
 8. LAS BENZODIAZEPINAS	149
Evidencia de su utilidad.....	151
Dependencia	151
Otros efectos adversos	152
Considerando cuándo usar benzodiazepinas	153
Referencias bibliográficas	154
 9. LAS CONSECUENCIAS DE UN MODELO CENTRADO EN EL FÁRMACO PARA ENTENDER LOS MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS.....	157
Decidiendo cuándo pueden ser beneficiosos los fármacos psiquiátricos	162
Implicaciones para la teoría del desequilibrio químico de los trastornos psiquiátricos.....	168
Referencias bibliográficas	170
 10. DEJANDO LOS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS.....	171
Referencias bibliográficas	180

II. REFLEXIONES FINALES 183

 Conclusiones 185

 Referencia bibliográfica..... 188

APÉNDICE

TABLA DE FÁRMACOS 191

GLOSARIO..... 211

ÍNDICE TEMÁTICO..... 221

ÍNDICE ONOMÁSTICO 233

PRÓLOGO A LA EDICIÓN ESPAÑOLA

SOBRE EL DISCUTIDO PAPEL DE LOS FÁRMACOS PSICOACTIVOS EN LOS CUIDADOS DE LOS PACIENTES CON PSICOSIS Y OTROS TRASTORNOS PSICOPATOLÓGICOS

Jorge L. Tizón

La naturaleza del trastorno psicopatológico ha sido motivo de controversia desde que existen la psicología y la psiquiatría. Habitualmente las diversas tendencias, tanto populares como científicas, se han centrado en discutir —a menudo pelear— sobre su etiología, sobre sus causas. En ese sentido, técnicas de *marketing* y psicología social aplicadas de forma masiva, con indudable éxito comercial, han llevado a la situación actual de triunfo de una perspectiva a la cual hemos tildado de *biologista* desde hace más de treinta años.*

Pero se trata de una perspectiva que hoy está en crisis, tanto por los disparatados costes que la asistencia bajo su égida ha acarreado a la sociedad, como por el derrumbe o desenmascaramiento

* No me extenderé aquí sobre su definición y variables, tema que he tratado a lo largo de estos años desde la obra introductoria de *Introducción a la epistemología de la psicopatología y la psiquiatría*, Barcelona, Ariel, 1978.

progresivo de sus presupuestos básicos. No obstante, esto no es óbice para que aún en muchos países «tecnológicamente avanzados» la tendencia biologista sea todavía la dominante.

Desde que en la década de 1950 Delay y Deniker hicieran públicas sus primeras reflexiones acerca de la acción de los neurópticos, se ha propuesto que la causa de los trastornos psiquiátricos podría radicar en una anormalidad en los sistemas bioquímicos de transmisión del impulso nervioso. Un ejemplo sumamente popular, que durante años subyugó a la comunidad científica, fue la «hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia», la creencia en que la etiología de ese trastorno o esas experiencias y conductas son desequilibrios cerebrales en la distribución de dicho transmisor. Creencia —fe— hoy, por cierto, progresivamente abandonada, a pesar de los numerosos sacerdotes y los miles de millones de dólares que la apoyaron y difundieron.

Pero se trata tan solo de una muestra. La psiquiatría (oficialista), como especialidad médica que es, ha intentado justificar sus técnicas, su cientificidad y su posición dominante mediante la equiparación de las psicosis y, en general, de todos los trastornos mentales (e incluso el sufrimiento psicológico), con «enfermedades del cerebro» o «desequilibrios electroquímicos» del mismo. Esto produce una enorme ampliación de la perspectiva organicista de tales sufrimientos humanos: las conductas o representaciones mentales ya no son comunicaciones o señales, sino que se captan como «síntomas y signos». Y estos no se ubican dentro de una determinada estructura, patrón o encuadre comunicacional —o relacional, intersubjetivo, social o cultural—, sino que son vistos como parte de «síndromes (médicos)».

A su vez, los síndromes ya no se ven como agrupaciones de señales o síntomas o conductas que «corren juntos», según la etimología y definición del término médico, sino que se identifican con algo patológico y, por tanto, con «enfermedades». Estas supuestas enfermedades, además, ya no son tan solo desviaciones desadaptativas del desarrollo: suponen alteraciones cerebrales, bioquímicas, genéticas..., es decir, «seguras» alteraciones corpo-

rales. Y cuando, de forma reduccionista, se las califica de «alteraciones somáticas biológicamente determinadas» no se les aplica un modelo médico actual, sino uno de los más antiguos, el anatomo-infeccioso, que se apoya también en una teoría atrasada de la ciencia: el empirismo epistemológico.

Y tanto reduccionismo, ¿por qué y para qué? Pues porque al final de esa algarada, que deja por el camino jirones cada vez más amplios de la realidad, se intenta aplicar el modelo de terapia hoy predominante en la medicina a un contexto y unos trastornos *no médicos*. Un modelo que se halla tan abundantemente sesgado de empirismo que ha dado lugar a una perspectiva de la que hoy se quejan los consultantes, la comunidad, sus representantes, todo tipo de estudiosos, pensadores y organizadores sanitarios.* Es el modelo televisivo, unidimensional, de un *síntoma-una enfermedad-un fármaco*. Un modelo que, a su vez, elude una perspectiva más abierta, en la que no toda señal supone un síntoma, ni todo síntoma una enfermedad, ni, por supuesto, toda enfermedad un fármaco. Ello supondría un rechazo altanero, omnipotente y maníaco del resto de las terapias, en especial de las no farmacológicas: populares, psicoterapéuticas, rehabilitadoras, reeducadoras, fisioterapéuticas, alternativas, etc.

Sin embargo, y a pesar de las controversias y las críticas fundamentadas que ha sufrido tanto desde dentro como desde fuera de la propia disciplina, esta perspectiva reduccionista de la psicopatología y la psiquiatría se ha impuesto a lo largo de las últimas décadas. Como resultado, los psicofármacos no solo constituyen la base principal del tratamiento psiquiátrico actual, sino que son recetados a millones de personas por los médicos de familia, por otros profesionales e incluso por paraprofesionales, sin tener en cuenta sus limitaciones, sus costes, su poca utilidad

* Como hace poco hemos intentado describir en J.L. Tizón; N. Daurella y X. Cleries (comp.), *¿Bioingeniería o medicina?: El futuro de la medicina y la formación de los médicos*, Barcelona, Red Ediciones, 2012.

cuando no se administran en tratamientos integrados, sus escasas repercusiones sobre la epidemiología comunitaria, sus efectos iatrogénicos, etc.

En la colección 3P hemos intentado, desde el principio, un replanteamiento de esa cadena de reduccionismos técnicos, teóricos y epistemológicos (conducta-comunicación-síntoma-enfermedad-fármaco). Por lo general, hemos publicado o traducido obras colectivas o de autores que intentaban paliar alguno de los primeros puntos de vista enunciados: el que tiende a ver las conductas (o representaciones mentales) no como comunicaciones, sino como síntomas y síndromes. Y no solo así, sino como síntomas y síndromes *médicos*, nosográficos: es verdad que existen niños y adultos hiperactivos, lo cual puede suponer un síndrome social, personal, cultural o psicológico; son personas que se mueven mucho, que necesitan estímulos continuos, que, por tanto, pueden perder parcialmente sus capacidades de concentración y atención. Pero ¿por qué esa agrupación de conductas, ese síndrome, ha de ser catalogado como algo *médico*?

El siguiente salto es decisivo: a esos síndromes médicos se los acaba catalogando como *enfermedades*. De esta forma, la depresión ha terminado siendo una «enfermedad», como la «psicosis», la «fobia social», las «crisis de pánico», el TDAH o, por supuesto, la esquizofrenia. Pero aún falta un reduccionismo más: el último eslabón de la cadena consiste en reducir de forma unidimensional la terapia a fármacos, algo en lo que sí ha triunfado, de momento, esa perspectiva.

Sobre los modelos de tratamiento que tienen en cuenta otras posiciones psicológicas, sociales, culturales e incluso biológicas de las psicosis, hemos publicado ya varios volúmenes, desde el primero de la colección, titulado precisamente así, *Modelos de locura*.^{*} Pero, gracias a las dotes como comunicadora de Joanna

^{*} R. Bentall; L. Mosher y J. Read, *Modelos de locura*, Barcelona, Herder, 2004.

Moncrieff, presentamos aquí otro punto de vista ya no del tratamiento de las psicosis, sino de aquella parte más conocida (que no significa más importante) de dichos tratamientos: los psicofármacos. Aunque algunos tal vez no lo sepan, también ese componente del tratamiento integral de las psicosis está sujeto a discusión e, incluso, diatriba.

Este es el motivo para publicar un libro sobre el lugar que ocupan los tratamientos farmacológicos en la psicopatología y la psiquiatría modernas: necesitábamos una visión, por un lado, más global, menos sesgada y, por el otro, más clara —*hablando claro*—, menos hagiográfica, de esa parte indispensable de lo que suele llamarse el «arsenal» de la psiquiatría contemporánea.

Al lector, al estudioso o al familiar interesado, pues a todos esos grupos de población va orientado este volumen, si es un asiduo de nuestra colección, tal vez le sorprenda que en este caso se trate de un libro de psicofarmacología general, y no de «psicofarmacología de las psicosis», como correspondería en una colección de *Psicopatología y psicoterapia de las psicosis* (3P). Pero nos han decidido a introducirlo en nuestra colección al menos tres razones o motivaciones. En primer lugar, que a los pacientes con psicosis, a diferencia de otros muchos en nuestros medios, se les suele aplicar prácticamente todos los tipos de fármacos psicoactivos de los «arsenales» modernos: neurolépticos, antidepresivos, «eutimizantes», ansiolíticos, etc. Por tanto, un libro que presente «a las claras» el conjunto de psicofármacos será de gran importancia para el tratamiento de los pacientes con psicosis, al tiempo que también es útil para que lo consulten todos los profesionales y pacientes que consumen o pueden consumir cualquier tipo de psicofármacos, desde luego.

La segunda razón para publicar el libro de Joanna Moncrieff en nuestra colección 3P es que, en el imprescindible replanteamiento que hoy necesita la «burbuja farmacológica» de la medicina actual, la psicofarmacología de las psicosis es un ejemplo paradigmático y un ámbito de observación que hay que tener muy en cuenta. Se trata de uno de los campos en los cuales las desme-

suras de determinada psiquiatría, tal vez aprovechando el impacto arrasador causado por la irrupción de algunas psicosis y por el estigma social que conllevan, se ha lanzado a «tumba abierta» de forma más clara y llamativa: uso combinado de varios psicofármacos sin que se conozcan aún a fondo sus interacciones farmacológicas; megadosis; tratamientos unidimensionalmente farmacológicos; uso de fármacos que, en ocasiones, han tenido que ser retirados a los seis meses de su lanzamiento al mercado; psicofarmacologización masiva de la infancia; ensayos farmacológicos con grandes posibilidades de ser falseados o incluso resultar tan solo «virtuales», como ya hace años mostraron Woods, Ziedonis y colaboradores;* aplicación de psicofármacos en la infancia sin haber sido estudiado su uso para estas edades, etc.

El biologismo extremo de la terapéutica psiquiátrica habitual se ha convertido así en el paradigma de los reduccionismos que hoy atenazan a una medicina ideologizada, que se ciñe a lo biológico y se despreocupa de las repercusiones comunitarias y sociales de sus prácticas.** El biologismo psiquiátrico ha mostrado ya cómo pueden estrecharse las perspectivas y segarse futuros: la

* S.W. Woods, D.M. Ziedonis, M.J. Sernyak, E. Díaz y R.A. Rosenheck, «Characteristics of participants and nonparticipants in medication trials for treatment of schizophrenia», *Psychiatric Services* 51(1) (2000), pp. 79-84.

** Hasta el extremo que, al mismo tiempo en España, Bélgica y Francia, han tenido que acuñarse neoconceptos como la «prevención cuaternaria»: la prevención de la iatrogenia provocada por las actividades preventivas. Pueden consultarse al respecto M. Jamoulle [<http://www.ulb.ac.be/esp/mfsp/prev4-fr.html>], J. Gervás, «Moderación en la actividad médica preventiva y curativa. Cuatro ejemplos de necesidad de prevención cuaternaria en España», *Gaceta Sanitaria* 20, supl. 1 (2006), pp. 127-134; o nuestro resumen de otros trabajos anteriores sobre el tema en J.L. Tizón, «Psicoanálisis, atención primaria y asistencia sanitaria: Aplicaciones del paradigma psicoanalítico a un cambio más que necesario del modelo sanitario», en J.L. Tizón, N. Daurella y X. Cleries (comps.), *¿Bioingeniería o medicina?*, op. cit.

auténtica «monoterapia» promovida por el poder económico de *Big Pharma* ha llevado a tal unidimensionalización del pensamiento psiquiátrico que, por un lado, esos tratamientos resultan hoy disparatadamente costosos para la comunidad mientras que, por el otro, generan un profundo rechazo por parte de la población, de otros profesionales* e incluso de muchos psiquiatras, como por ejemplo, la propia Joanna Moncrieff.** Y también por parte de asociaciones, redes y grupos de investigación. Como ejemplos, baste citar la Critical Psychiatry Network que la misma Moncrieff fundó, la ISPS (International Society for the Psychological and Psychosocial Treatments of Psychosis), etc.

Como decíamos, esa perspectiva unidimensional, de reduccionismo biologista, está provocando un rechazo cada vez más amplio. Pero, al tratarse de un asunto de poder (que no científico), algunos creemos que ya no podrá ser modificada desde dentro, por los propios técnicos y científicos de nuestras disciplinas, sin el impacto renovador del movimiento social, de la comunidad organizada que se oponga a tanto disparate derrochador, omnipotente e iatrogénico.

★ Por ejemplo, de la American Psychological Association, la British Psychological Association, las asociaciones de psicoterapeutas, el movimiento mundial contra la publicación del DSM-5, etc. Véase como muestra el documento de 2013 de la British Psychological Association / Division of Clinical Psychology, titulado *Position Statement on the Classification of Behaviour and Experience in Relation to Functional Psychiatric Diagnoses: Time for a Paradigm Shift* [<http://xa.yimg.com/kq/groups/74145827/899227592/name/DCP%20Position%20Statement%20on%20Classification.pdf>]. Esa perspectiva integradora, además, está claramente apoyada por las investigaciones biopsicológicas más actualizadas. Una muestra puede consultarse, por ejemplo, en M. Szyf y J. Bick, «DNA methylation: a mechanism for embedding early life experiences in the genome», *Child Development* 84(1) (2013), pp. 49-57.

★★ O el propio Allen Frances, jefe de tareas del DSM-4: «DSM5 in distress: The DSM's impact on mental health practice and research», *Psychology Today*, 18 de julio de 2013 [<http://www.psychologytoday.com/blog/dsm5-in-distress>].

La tercera razón para incluir un libro sobre «psicofarmacología general» es que, sin embargo, un uso prudente, razonado y relacional de algunos de esos psicofármacos imprescindibles (tal vez veinte), probablemente seguirá siendo un recurso útil para la psiquiatría y la psicopatología, tanto en la actualidad como en el futuro. De ahí que pensáramos que una perspectiva clara y actualizada de los mismos podría ser de gran utilidad, tanto para nuestros lectores habituales como para otros practicantes o usuarios de la psicofarmacología. Una consecuencia de esa clarificación, deseada también por la propia autora de este volumen, es que el libro pueda servir a familiares y profanos no solo para conocer mejor los psicofármacos, sino para poder preguntar y dialogar sobre ellos con sus referentes clínicos de forma más informada, segura y, por tanto, autónoma.

Ahí es donde el libro de Joanna Moncrieff nos pareció de especial utilidad. Por un lado, porque proviene de una especialista en psicofarmacología, con experiencia en la investigación en este campo; por el otro, porque se trata de una autora y un libro en el cual se aprecian la claridad y calidad expositivas, y que parte, además, de posturas teóricas y éticas también más claras de lo habitual en nuestros medios. Ante todo, porque son posturas mantenidas desde una actitud abierta y no de falsa prudencia. Una falsa prudencia que hoy, con los desatinos en los que incurre la psicofarmacología tanto popular como psiquiátrica, es un apoyo a la lenidad, si no venalidad.* Joanna Moncrieff no cae en las habituales actitudes de muchos de nuestros profesores de medicina, y habla claro de la situación y del enfoque de la práctica psiquiátrica actual y, por tanto, de los fármacos y su uso. En ese sentido, mencion aparte merecen los primeros capítulos de este libro, que proporcionan una visión sintética y explicativa de la situación actual de la psicofarmacología: el lugar de los

★ J.L. Tizón, «La insoportable venalidad del mal», *Temas de Psicoanálisis* 6 (2013) [www.temasdepsicoanalisis.org].

fármacos en la psiquiatría moderna, una perspectiva farmacológica sobre su funcionamiento, los problemas y desviaciones de los ensayos psicofarmacológicos actuales, etc.

Las comunicaciones de la doctora Moncrieff, además, poseen el valor adicional, al menos para algunos, de no refugiarse en una supuesta postura «ateórica» (como los difusores de las clasificaciones DSM y algunas asociaciones psiquiátricas, tanto nacionales como internacionales). Al contrario, Moncrieff nos describe su perspectiva teórico-técnica «basada en el fármaco» que contrapone al modelo teórico-técnico «centrado en la enfermedad». Se puede estar de acuerdo con ella o no, pero sus razonamientos parten de bases incuestionables: al dar por hecho que los problemas psiquiátricos son «enfermedades», por lo general se asume que la mayor parte de los fármacos utilizados en psiquiatría funcionan revirtiendo total o parcialmente el proceso subyacente. Como la profesora Moncrieff recuerda, el nombre de los fármacos psiquiátricos refleja tal suposición: se piensa que los «antipsicóticos» actúan sobre la anormalidad biológica que produce los síntomas de las psicosis o la esquizofrenia; se cree que los «anti-depresivos» revierten la base orgánica de la depresión; que los «estabilizadores del ánimo» rectifican el proceso causante de las fluctuaciones anormales del humor; que los «ansiolíticos» intervienen en los mecanismos biológicos del origen de la ansiedad o el «estrés». Es el modelo de la psicofarmacología que la profesora Moncrieff denomina «centrado en la enfermedad».

Para creer en ese modelo, se suele partir de otra creencia previa, también basada tal vez en la fe, tal vez en la ignorancia, pero no en las pruebas de que disponemos: tal modelo de la acción de los psicofármacos «centrado en la enfermedad» es similar al modelo patofisiológico con el que se suele explicar la acción de los fármacos en el resto de las disciplinas médicas. Sin embargo, en la medicina actual, en realidad son pocos los fármacos que actúan sobre la etiología de una enfermedad, sobre su causa última. En primer lugar, porque esta a menudo no es una causa única, sino una composición compleja de factores de riesgo y

vulnerabilidades, muchos de ellos inaccesibles al fármaco, más aún cuando la enfermedad ya se ha declarado. En segundo lugar, porque la mayor parte de los fármacos actúan tan solo revirtiendo total o parcialmente un segmento del proceso patobiológico que produce los síntomas de la enfermedad, no sus causas «últimas».

Una consecuencia sumamente relevante de la acción de esas «creencias» no apoyadas en pruebas es que la mayor parte de la investigación sobre fármacos psiquiátricos no se orienta hacia la descripción del tipo de intoxicación que estos producen y sus efectos, una perspectiva más amplia y menos sesgada que podría dar lugar a interesantes replanteamientos. En su lugar, los estudios de investigación asumen «ingenuamente» que los fármacos revierten un proceso subyacente; por eso, intentan «medir» los «síntomas» de la «enfermedad» y determinar sus variaciones. Cualquiera de los cambios (positivos) observados se asume como un cambio en «la enfermedad», y no en las emociones, sentimientos, pensamientos, fantasías o relaciones de los sujetos. Por tanto, las alteraciones mentales obvias producidas por la mayor parte de los fármacos psicoactivos se ignoran o, como mucho, son calificadas como «efectos secundarios» o «daños colaterales» inevitables.

En resumen: muchos terapeutas pensamos que los psicofármacos existen, lo que obliga a estudiar cómo usarlos; por el contrario, las «enfermedades psiquiátricas», hoy en día, son entelequias supuestamente ateóricas para nada basadas en las pruebas. No podemos fundamentar en ellas nuestra asistencia psiquiátrica y psicopatológica. Desde una perspectiva incluso más amplia, diríamos que para un modelo asistencial actualizado, que en otros muchos lugares y otros muchos autores designamos como la «asistencia centrada en el consultante en tanto miembro de la comunidad» (ASCC),* los fármacos o drogas psicoactivas

* M. Stewart; J.B. Brown; W.W. Weston; I.R. McWhinney; C.L. McWilliam y T.R. Freeman, *Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method*, Londres, Sage, 1995. F. Borrell-Carrio; A.L. Suchman y

deben ser resituados en función del «para qué» y el «para quién». Es decir, en función de los efectos deseados e indeseados que producen, y en función del «consultante» (que no «enfermo») en cuanto miembro de una comunidad y una cultura determinadas; en función de una organización social determinada.

Por eso, Joanna Moncrieff, autora entre otros trabajos del revelador libro *The Myth of the Chemical Cure*, rechaza el modelo de prescripción y uso de los psicofármacos «centrado en la enfermedad», carente de evidencias que lo apoyen. En su lugar propone redefinir la relación entre el paciente y el prescriptor, valorando de forma más realista los probables riesgos y beneficios del consumo de medicamentos psiquiátricos, y teniendo en cuenta también que su capacidad para mejorar la vida de las personas es limitada.

Una consecuencia directa: este libro de farmacología es mucho más claro de lo habitual en la reseña de los llamados «efectos secundarios» de las drogas psicoactivas. Pero no solo por su actitud crítica y combativa, sino por un tipo de actitud también más consecuentemente científica y, por tanto, teórica, que parte de la consideración estrictamente farmacológica que antes mencionábamos: todas las drogas psicoactivas, y entre ellas, las que llamamos «psicofármacos», producen estados de intoxicación cerebral. Sus efectos tienen que ver con esa intoxicación del SNC y no con supuestas y míticas «reequilibraciones de desequilibrios electroquímicos» o con más míticas aún «restituciones químicas de enfermedades químicas». Aquí, Joanna utiliza el término «intoxicación» en su sentido más estrictamente farmacológico y médico.

R. Epstein, «The Biopsychosocial Model 25 Years Later: Principles, Practice and Scientific Inquiry», *Annals of Family Medicine* 2(6) (2004), pp. 576-582. J.L. Tizón, «Epistemology, politics, emotions and counter transference: Around 'The Biopsychosocial Model' 25 Years Later. Principles, Practice and Scientific Inquiry», *Annals of Family Medicine* [www.annfammed.org/content/2/6/576.../reply], en la discusión del artículo anterior; J.L. Tizón; N. Daurella y X. Clèries (comps.), *¿Bioingeniería o medicina?*, op. cit.

Cualquier intoxicación puede poseer un rango incluso beneficioso para el sujeto y, desde luego, un rango no dañino (piénsese en el alcohol en nuestras sociedades mediterráneas) y, en el otro extremo, puede alcanzar rangos y dosis dañinas para el cerebro, para otros sistemas o funciones del organismo, o para el individuo al completo.

En ese sentido, por ejemplo, la doctora Moncrieff, al igual que Delay y Deniker, se muestra sumamente renuente a hablar de «antipsicóticos», como de forma acrítica hacemos en nuestros medios. Algunos consideramos que tales fármacos «antipsicóticos» son tan solo entes virtuales, generados por la fantasía comercial de algunas empresas. Lo que sí existen son los neurolépticos, es decir, fármacos capaces de generar neurolepsia, sedación mayor (etimológicamente, fármacos capaces de «apoderarse del sistema nervioso»). Ahora bien: si pensáramos en neurolepsis, en sedación mayor, entenderíamos mejor algunos de los efectos beneficiosos de estos fármacos y podríamos contraequilibrarlos con algunos de sus efectos negativos (que no secundarios), propios de la otra cara de la «intoxicación nerviosa» que, como drogas psicoactivas, producen: por ejemplo, el aplanamiento emocional y cognitivo, los trastornos metabólicos o los trastornos motores y psicomotores.

Como director de la colección y como prologuista quiero darme el gusto de mencionar aquí la destacada contribución a la publicación en castellano de este libro de Mikel Valverde, José A. Inchauspe e Inés Martínez Ciordia. Ellos son los que me advirtieron de su interés y, generosamente, ofrecieron su traducción del volumen, que ya venían considerando en su práctica clínica diaria. Una traducción más que notable por su calidad y nivel científico, que han enriquecido con tablas, como la «Tabla de fármacos, por principio activo, vida media, clase de fármaco, y nombres comerciales» y otras, así como con acotaciones, adaptaciones y traducciones culturales más que ajustadas a lo largo del todo el libro.

Tanto ellos como nosotros, desde la colección 3P, desearíamos que este libro sirviera para colaborar en el auténtico «choque de

realismo» que requiere hoy en día el uso masivo de psicofármacos en muchos de nuestros equipos psiquiátricos. Pero para ello necesitamos una perspectiva más integrada, realista y honesta de las características de tales moléculas. Si no, seguiremos encerrados en un «sueño de la razón», como nos advertía Francisco de Goya y Lucientes (1746-1828), pero un «sueño» bien diferente del que, según algunas teorías, se produce en la «locura»: sería nuestro *sueño-engaño* consciente, no el *sueño-delusión* de nuestros consultantes.

1. EL LUGAR DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN PSIQUIATRÍA

Fármacos de diversos tipos constituyen la base principal del tratamiento psiquiátrico moderno, y lo son desde los años cincuenta del siglo pasado.* A la mayor parte de las personas que reciben asistencia psiquiátrica se les receta algún tipo de fármaco psiquiátrico, y con frecuencia varios. Los médicos de familia recetan estos fármacos a millones de personas que se consideran pacientes con trastornos psiquiátricos o psicológicos. De hecho, su ingesta constituye el eje de la totalidad de los servicios psiquiátricos. La relación entre los profesionales de la salud mental y los usuarios de los servicios se suele articular en torno a la medicación. Por ejemplo, los profesionales pasan buena parte de su tiempo persuadiendo a la gente de que tome medicación que no desea, retocando las dosis si algo va mal, añadiendo fármacos y cambiando su pauta de administración. Los problemas de los pacientes por lo general se atribuyen a que no toman medicación, o a que lo hacen en dosis reducidas, aun cuando haya otras explicaciones perfectamente

* El texto original emplea la palabra *drug* que indistintamente se usa para «droga», «fármaco» y «medicamento». En inglés este término carece de significado peyorativo. En estas páginas hemos optado por «medicamento» y «fármaco» y por «droga» exclusivamente para las ilegales. Asimismo, cuando en el texto original se indica que un fármaco psiquiátrico es una sustancia psicoactiva, que en el idioma original no tiene ningún sentido peyorativo, conservaremos la expresión. (*N. de los T.*)

plausibles. En muchos casos no hay indicios claros de que las personas mejoren más con medicamentos que sin ellos.

La publicidad dada a la mejoría que producen medicamentos psiquiátricos, como el Prozac o el Rubifen, y la idea de que las personas con problemas psiquiátricos padecen de «desequilibrios químicos» ha convencido a muchas personas de que necesitan fármacos para poder sentirse normales. Es decir, la presión para prescribir fármacos psiquiátricos ya no solo procede de los profesionales, sino también de potenciales pacientes convencidos de que sufren de un trastorno cerebral y de que los medicamentos ofrecen una solución a sus dificultades. Esto ha sido de gran ayuda a la industria farmacéutica, que ha visto subir las ventas de antidepressivos vertiginosamente desde principios de la década de 1990; y las ventas de «estabilizadores del ánimo», «antipsicóticos» y estimulantes siguen el mismo camino. Los medicamentos psiquiátricos se han convertido en un éxito de ventas, contribuyendo de forma importante a los beneficios de la industria farmacéutica.

Incluso antes de la década de 1950, los fármacos, en especial los sedantes, eran ampliamente utilizados tanto en los hospitales psiquiátricos como con los pacientes ambulatorios. Sin embargo, recibían poca atención porque generalmente se los consideraba solo un medio de control químico.^{1,2} Eran procedimientos como la terapia electroconvulsiva (TEC), la lobotomía y la terapia de coma insulínico, junto con las intervenciones psicosociales, los que se consideraban tratamientos importantes en esa época. No obstante, durante los años cincuenta y sesenta se introdujeron nuevas clases de fármacos en psiquiatría y la perspectiva acerca de cómo funcionaban cambió paulatinamente esta disciplina. Los fármacos pasaron a ser vistos no solo como inductores de estados mentales toscos pero útiles de sedación y apatía, como otros medicamentos más antiguos, sino que se pensó que actuaban revirviendo las enfermedades mentales subyacentes.

La naturaleza del trastorno psiquiátrico ha sido controvertida desde que existe la psiquiatría. La profesión psiquiátrica, como parte de la profesión médica, ha intentado siempre justificar su

rol dominante mediante la afirmación de que la locura y el sufrimiento psicológico son esencialmente lo mismo que otros problemas médicos como el cáncer de pulmón o intestinal. Pero siempre han existido, tanto dentro y fuera de la psiquiatría, diversas explicaciones y enfoques. La perspectiva de la alteración psiquiátrica como una enfermedad del cerebro o del cuerpo fue rechazada sin cesar por algunos de los destinatarios de los cuidados psiquiátricos, y en la década de 1960 el movimiento antipsiquiátrico expuso objeciones filosóficas y políticas al concepto de trastorno psiquiátrico como enfermedad médica.³ También se ha discutido cómo se ayudaba mejor a los pacientes.

En los momentos fundacionales de la psiquiatría la perspectiva psicosocial conocida como «tratamiento moral» fue muy respetada. Se basaba en la idea de que la gente podía aprender a controlar su comportamiento contando con una guía adecuada. Fue pionero un asilo ideado y dirigido por cuáqueros llamado «el Refugio de York», en Inglaterra. El psicoanálisis, otras formas de psicoterapia, las intervenciones sociales y las perspectivas psicológicas han competido o han sido practicadas junto con la psiquiatría biológica en algún momento de la historia de la psiquiatría.

No obstante, desde hace varias décadas la visión biológica de los problemas psiquiátricos se ha consolidado. Del mismo modo que se sabe que los síntomas del asma, por ejemplo, se producen al tensarse las vías respiratorias del pulmón, se asume que un problema etiquetado como condición psiquiátrica, como la depresión o la esquizofrenia, está causado por procesos localizados en el cerebro. Esta visión de la naturaleza de los trastornos psiquiátricos ha ayudado a justificar la expansión de la prescripción de tratamientos con fármacos a personas con toda clase de dificultades psiquiátricas. El cambio de hipótesis, que afirma que los fármacos actúan revirtiendo la enfermedad subyacente, ha ayudado a consolidar la noción de que los trastornos psiquiátricos están causados por defectos biológicos concretos.

Algunas veces es indudable que el desarrollo de un mercado para ciertos fármacos ha conformado nuestra visión sobre la

naturaleza de los trastornos psiquiátricos, y que ha llegado incluso a crear algunos nuevos. Por ejemplo, el concepto moderno de «depresión» no fue enteramente aceptado hasta el desarrollo de la idea de un fármaco antidepresivo.⁴ Antes de la aparición de los fármacos que se consideran antidepresivos (pero que actúan de formas muy diferentes, como se explicará en el capítulo 5) se entendía la depresión como una condición grave pero rara, que por lo general se encontraba solo en personas con severos trastornos maníaco-depresivos o en la vejez. Cuando se sugirió por primera vez la existencia de fármacos antidepresivos, las compañías farmacéuticas se dedicaron a popularizar el punto de vista de que la depresión es un trastorno frecuente que no solo se halla en los hospitales psiquiátricos, sino en muchos otros entornos. Además, sugirieron que con frecuencia no era reconocida como tal. Más recientemente, como el psiquiatra David Healy ha documentado, el concepto de depresión se amplió con objeto de crear un gran mercado para los antidepresivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) como el Prozac.⁵ Las compañías farmacéuticas han promocionado condiciones psiquiátricas poco conocidas anteriormente como el «trastorno de ansiedad social», el «trastorno de pánico», el «trastorno explosivo intermitente», el «trastorno de compra compulsiva» dentro de sus esfuerzos para comercializar sus productos. De este modo, la industria farmacéutica ha colaborado en transformar en enfermedades psiquiátricas problemas que antes eran vistos como propios de situaciones sociales o interpersonales y que en algún caso ni siquiera se habrían considerado problemas.

La industria farmacéutica también ha sido muy influyente en la configuración del paisaje actual del tratamiento psiquiátrico utilizando otros medios. Es quien dirige la mayor parte de la investigación en fármacos psiquiátricos, incluidos la mayoría de ensayos que establecen supuestamente si un fármaco es efectivo o no. No hay que olvidar, como se explica en el capítulo 3, que hay muchas formas de maquillar el resultado de los ensayos para transmitir el mensaje conveniente. Un estudio reciente observó que

el 90 por ciento de los ensayos que comparaban diferentes antipsicóticos obtenía resultados que favorecían al producto de la compañía que subvencionaba el estudio, llegando a resultados contradictorios.⁶ Por ejemplo, un estudio subvencionado por los fabricantes de X generalmente favorecerá a X ante Y, pero un estudio subvencionado por los fabricantes de Y favorecerá a Y ante X.

ISBN 978-84-9051-111-1

Objetivos

En este libro pondré a prueba el supuesto erróneo que subyace en el uso habitual de los fármacos psiquiátricos: la creencia de que revierten el trastorno subyacente de la enfermedad. Luego presentaré un enfoque alternativo al uso de los fármacos psiquiátricos que hace hincapié en el hecho de que son sustancias psicoactivas que inducen estados de intoxicación. Creo que esta perspectiva proporciona un mejor modo para aconsejar, ya que considera los posibles efectos beneficiosos y los efectos dañinos de los fármacos. Después de describir las diferentes perspectivas teóricas para entender cómo funcionan los fármacos psiquiátricos, buscaré evidencias de la efectividad de los que se utilizan más comúnmente, incluido los fármacos neurolépticos o «antipsicóticos», los «antidepresivos», los «estabilizadores del ánimo» o fármacos para el trastorno maníaco-depresivo, los estimulantes y las benzodiazepinas. A lo largo del libro tendré que emplear términos que no necesariamente apoyo. Los nombres de ciertos fármacos reflejan la suposición de que actúan desde la perspectiva centrada en la enfermedad, pero todo en este libro desafía ese supuesto. No obstante, el uso de las denominaciones que reflejan esa suposición está generalizado, como es el caso de los «antipsicóticos» y en gran medida el de los «antidepresivos», y no queda otra alternativa. Por tanto, he tenido que hacer uso de estos términos de manera ocasional, aunque los he evitado en la medida de lo posible. De igual forma, la idea de que la pertur-

bación psiquiátrica es una enfermedad médica está tan arraigada en nuestra cultura que es difícil evitar el uso del lenguaje medicalizado, como «enfermedad», «tratamiento» y «paciente». Las alternativas son con frecuencia torpes y su significado no siempre es claro. Sea como fuere, he usado esta jerga en buena parte de este libro en aras de simplificar y para que sea legible, pero no debería considerarse como una aceptación, por mi parte, de todas sus consecuencias médicas.

Referencias bibliográficas

- 1 MONCRIEFF, J., «An investigation into the precedents of modern drug treatment in psychiatry», *History of Psychiatry* 10(40 pt 4), pp. 475-490.
- 2 BRASLOW, J., *Mental Ills and Bodily Cures*, Berkeley, CA, University of California Press, 1997.
- 3 SZASZ, T., *Ideology and Insanity: Essays on the Psychiatric Dehumanization of Man*, Nueva York, Anchor Books, 1970 [trad. cast.: *Ideología y enfermedad mental*, Buenos Aires, Madrid, Amorrortu, 2000].
- 4 MONCRIEFF, J., «The creation of the concept of an antidepressant: an historical analysis», *Social Science & Medicine* 66(11) (2008), pp. 2346-2355.
- 5 HEALY, D., «Shaping the intimate: influences on the experience of everyday nerves», *Social Studies of Science* 34(2) (2004), pp. 219-245.
- 6 HERES, S.; DAVIS, J.; MAINO, K.; JETZINGER, E.; KISSLING, W. y 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», *The American Journal of Psychiatry* 163(2) (2006), pp. 185-194.

2. ¿CÓMO FUNCIONAN LOS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS?

¿Tratan enfermedades los fármacos psiquiátricos?

Como dijimos en el capítulo anterior, la psiquiatría occidental describe los trastornos comportamentales y el sufrimiento emocional asociado considerándolos enfermedades. Se sugiere que estos problemas surgen como las otras enfermedades, de una alteración del funcionamiento correcto de alguna parte del organismo, normalmente del cerebro. En los dos últimos siglos ha habido numerosos intentos de identificar las causas biológicas de la locura y el sufrimiento psíquico, con diferentes teorías que están o pasan de moda. La idea de que los trastornos psiquiátricos por lo general se transmitían genéticamente ha sido popular durante mucho tiempo, y en las últimas décadas las complicaciones en el parto, las enfermedades virales, los defectos estructurales del cerebro y los desequilibrios en la química cerebral han sido propuestos como causa de los trastornos mentales.

Al dar por hecho que los problemas psiquiátricos son enfermedades en general se asume que la mayor parte de los fármacos utilizados en psiquiatría funcionan revirtiendo total o parcialmente el proceso de la enfermedad subyacente. El nombre de los fármacos psiquiátricos refleja tal suposición: se piensa que

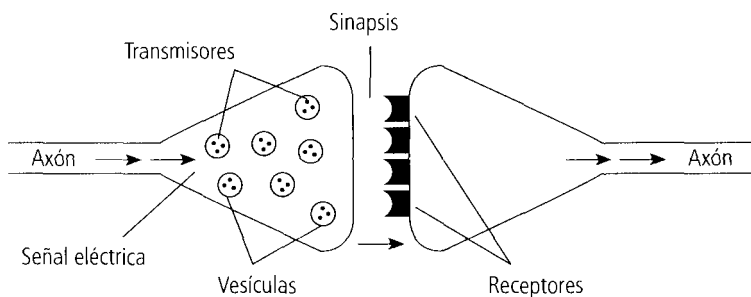
los «antipsicóticos» actúan sobre la anormalidad biológica que produce los síntomas de la psicosis o la esquizofrenia; se cree del «antidepresivo» que revierte la base de los síntomas depresivos, de los «estabilizadores del ánimo», que rectifican el proceso que causa las fluctuaciones anormales del ánimo, y de los «ansiolíticos», que intervienen en los mecanismos biológicos del origen de la ansiedad. Muchos dicen que los estimulantes contrarrestan específicamente las bases de la hiperactividad o del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), como se lo conoce ahora. Llamaremos a esta visión de la naturaleza de los fármacos psiquiátricos «modelo centrado en la enfermedad». Aunque este es en la actualidad el punto de vista dominante de la acción de los fármacos psiquiátricos, se trata de un modelo relativamente novedoso en la historia de la psiquiatría. Se desarrolló en las décadas de 1950 y 1960 cuando la mayor parte de los fármacos, hoy en día comunes en psiquiatría, se presentaron por primera vez.⁷

El modelo centrado en la enfermedad se basa en la misma lógica con la que suele explicarse la acción de los fármacos en el resto de la medicina. Sin embargo, son pocos en realidad los fármacos que revierten la causa última de una enfermedad, porque la mayor parte actúan revirtiendo total o parcialmente un segmento del proceso biológico que produce los síntomas de la enfermedad. Los psiquiatras comparan a menudo la necesidad de ciertos fármacos psiquiátricos con la necesidad de la insulina en la diabetes, por ejemplo. El tratamiento con insulina no revierte la causa última de la diabetes, el fracaso de la glándula del páncreas, sino que ayuda a revertir las consecuencias de la enfermedad, reemplazando el suministro de insulina del cuerpo. Existen otros fármacos médicos que actúan de este modo, como por ejemplo los analgésicos en el tratamiento sintomático del dolor. Los analgésicos contrarrestan parte del proceso biológico que causa el dolor. En este sentido, la mayoría de los fármacos usados habitualmente en medicina actúan de acuerdo con el modelo centrado en la enfermedad. Esto no es casual, ya que se desarrollan para impactar sobre los procesos identificados de la enfer-

medad. Los fármacos que actúan según este modelo se consideran más poderosos porque tienen como blanco el mecanismo biológico responsable de los síntomas concretos.

En psiquiatría, el modelo centrado en la enfermedad de la acción del fármaco se halla estrechamente unido a las teorías que afirman que las condiciones psiquiátricas están causadas por anomalías, en particular en la química cerebral, o «desequilibrios químicos». Hoy sabemos que el cerebro contiene muchas sustancias químicas que intervienen en la transmisión de mensajes entre las células nerviosas que lo hacen funcionar (figura 1).

Figura 1. *La transmisión nerviosa*



Estas sustancias químicas se llaman «neurotransmisores» e incluyen moléculas como la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina, las endorfinas y muchas más. Actúan permitiendo que los impulsos eléctricos que viajan a lo largo de los nervios puedan atravesar los espacios entre las terminaciones de las células nerviosas conocidos como «sinapsis». Cuando el impulso nervioso llega a la terminación de una neurona, hace que se libere un neurotransmisor de unas bolsitas o «vesículas» en las que está almacenado. El neurotransmisor viaja a través de la sinapsis y se une a un receptor, llamado neurorreceptor, en la superficie de la neurona contigua. La unión entre neurotransmisores y neurorreceptores activa (otras veces inhibe) el impulso nervioso en la segunda célula nerviosa. Algunos fármacos psiquiátricos

actúan sobre los receptores de varios neurotransmisores, bloqueando o activando su capacidad de transmitir impulsos. Los neurolépticos o fármacos antipsicóticos, por ejemplo, bloquean los receptores de la dopamina y frenan la capacidad del sistema dopaminérgico para transmitir sus impulsos de la forma habitual. Las drogas opiáceas, como la heroína y la morfina, estimulan receptores que se activan normalmente por los analgésicos químicos naturales, las llamadas endorfinas. Hay fármacos que intervienen estimulando de manera directa la liberación de los neurotransmisores, o actuando sobre los procesos que los desactivan o los eliminan de la sinapsis. Una de las formas por las que se desactivan los neurotransmisores es su reabsorción o recaptación por las propias células nerviosas. Se cree que los antidepresivos actúan deteniendo, inhibiendo, la recaptación y desactivación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina, provocando un incremento de esas sustancias en la sinapsis. Sin embargo, como se explicará en el capítulo 5, no ha sido demostrado de forma fiable que esos fármacos aumenten los niveles de dichos neurotransmisores. Estimulantes como la anfetamina o el metilfenidato (Rubifen) estimulan directamente la liberación de noradrenalina y dopamina en la sinapsis y reducen su recaptación.

Al observar que los fármacos psiquiátricos actúan en los sistemas de neurotransmisión, se comenzó a proponer que la causa de los trastornos psiquiátricos podría radicar en una anormalidad en estos sistemas. El ejemplo mejor conocido de esta forma de pensar es la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia. La idea de que la depresión está causada por una deficiencia de serotonina o noradrenalina, conocida como «teoría monoaminérgica» de la depresión (la serotonina y la noradrenalina son neurotransmisores tipo monoamina) es otro ejemplo. Aunque los científicos reconocen que se trata de meras teorías muy lejos de haber sido probadas, se ha extendido la creencia en la opinión pública de que los orígenes bioquímicos de varios trastornos psiquiátricos han sido claramente identificados.

¿Hay alguna prueba de que los trastornos psiquiátricos estén causados por un desequilibrio químico?

Ningún trastorno psiquiátrico ha sido indiscutiblemente vinculado a una alteración bioquímica concreta. La teoría de la dopamina en la esquizofrenia y la teoría de la monoamina en la depresión son las que han sido investigadas más a fondo. En lo que a la depresión se refiere, los estudios sobre la función de la serotonina y la noradrenalina muestran un cuadro confuso y conflictivo, con algunos que sugieren un déficit, otros que apuntan a un exceso y los que no muestran relación alguna.⁸ Los expertos psiquiatras e investigadores admiten que aún no se ha demostrado que exista una anomalía de la serotonina asociada a la depresión.⁹

En la esquizofrenia y la psicosis es la dopamina el centro de interés, aunque también se ha planteado, de vez en cuando, el posible papel desempeñado por otras sustancias químicas. La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia sugiere que la esquizofrenia, o la psicosis en general, se debe a una hiperactividad del sistema dopaminérgico. En su versión más sofisticada se supone que los síntomas «positivos» de la esquizofrenia o los de la psicosis aguda, como delirios y alucinaciones, se deben a la sobreactivación dopaminérgica, aunque el sistema dopaminérgico pudiera no ser la causa última del trastorno. Los escasos indicios de que exista un aumento de la actividad dopaminérgica en las personas con psicosis aguda son indirectos y muy inconsistentes. Proceden de comparar la actividad cerebral en personas que están experimentando un episodio psicótico agudo con un grupo de «controles sanos». Los controles sanos habitualmente pertenecen al equipo tratante o se reclutan entre familiares del personal que trabaja en el hospital. Pero la presencia o no de síntomas de la

psicosis no es la única diferencia entre ambos grupos. Las personas que tienen una experiencia psicótica están seguramente más alerta (activados) que los controles y puede que su mayor nivel de alerta tenga que ver con el aumento de la actividad de la dopamina, ya que sabemos que esta se halla asociada a la activación. Los estudios han demostrado que se libera dopamina cuando un animal o un ser humano experimentan estrés, cuando se mueven, cuando prestan una atención especial a algo, cuando fuman y en respuesta a otras numerosas situaciones. Es probable que muchos de estos factores sean diferentes entre las personas con psicosis y los controles sanos. Las personas con psicosis están probablemente más agitadas, ansiosas, estresadas e hiperactivas y es muy probable que entre ellas haya un mayor número de fumadores. Son muchas las variables que pueden dar cuenta de las sospechas de incremento de la actividad dopaminérgica en personas con psicosis sin vínculo específico con la psicosis propiamente dicha. Existe, además, otro tipo de investigaciones que por lo general no han demostrado relación alguna entre dopamina y esquizofrenia o psicosis. Por ejemplo, los exámenes post mortem, la única forma de medir directamente el contenido de dopamina en el cerebro, no encuentran diferencias entre personas con esquizofrenia y los controles. Estudios sobre los receptores de dopamina descubrieron que habían aumentado en los cerebros de personas con esquizofrenia, pero este aumento resultó deberse al hecho de que los pacientes de estos estudios habían tomado fármacos neurolepticos largo tiempo. Se trata de fármacos que bloquean la actividad de la dopamina y se ha demostrado en estudios con animales que el cerebro responde a esta situación construyendo más receptores dopaminérgicos.¹⁰

Por tanto, incluso la teoría bioquímica más aceptada sobre los orígenes de los síntomas y trastornos psiquiátricos tiene, de hecho, escasa base científica en la que apoyarse. Se ha dicho que el tratamiento farmacológico es la mejor prueba del origen bioquímico de las condiciones psiquiátricas, argumentando que, puesto que los fármacos tienen efectos bioquímicos y parecen mejorar

a las personas con síntomas psiquiátricos, los trastornos han de ser originados por un estado bioquímico opuesto al que producen los fármacos. Sin embargo, este argumento solo es válido si se asume que los fármacos actúan siempre conforme al modelo centrado en la enfermedad, revirtiendo los mecanismos subyacentes de la enfermedad (o parte de ella). En la próxima sección veremos que hay una explicación alternativa para la acción de los fármacos psiquiátricos que he llamado «modelo centrado en el fármaco». Si se adopta este modelo alternativo entonces los fármacos no sirven para apoyar la teoría de que los trastornos mentales surgen por alteraciones específicas en la química cerebral.

Un modelo alternativo de la acción farmacológica: el modelo centrado en el fármaco

Otra forma de explicar los efectos de los fármacos psiquiátricos es la que llamo «modelo centrado en el fármaco». La tabla 1 ilustra las principales y antagónicas características de los dos modelos.

Tabla 1. *Modelos de la acción farmacológica*

Modelo centrado en la enfermedad	Modelo centrado en el fármaco
<ul style="list-style-type: none">• Los fármacos corrigen un estado anormal del cerebro.• Los efectos beneficiosos de los fármacos se derivan de sus efectos sobre un presunto proceso de la enfermedad.• Ejemplo: la insulina en la diabetes.	<ul style="list-style-type: none">• Los fármacos crean un estado alterado en el cerebro.• Los efectos inducidos por los fármacos se solapan, alteran y se superponen a la expresión de los problemas psiquiátricos.• Ejemplo: el alcohol para la ansiedad social.

El modelo centrado en la enfermedad asume que el fármaco ejerce sus efectos terapéuticos revirtiendo una anomalía biológica subyacente o enfermedad. En su lugar, el modelo centrado en el fármaco postula que los fármacos influyen en la expresión de los síntomas psiquiátricos al inducir estados biológicos alterados. Los fármacos psiquiátricos son *psicoactivos*. Esto significa que hay fármacos que afectan al sistema nervioso y alteran la forma en que pensamos y sentimos. Los fármacos psicoactivos de los que hemos oído hablar en estos términos son los utilizados para propósitos lúdicos, como el alcohol y drogas ilegales como el cannabis, la cocaína y la heroína. Todas esas sustancias hacen que las personas se sientan y comporten de un modo diferente cuando las toman. Producen lo que se llama un estado de «intoxicación» y cada fármaco produce un tipo particular de intoxicación que depende de sus efectos químicos en el sistema nervioso. Cuando esas drogas se consumen en grandes cantidades las alteraciones que pueden producir serán extremas y evidentes. Pero incluso pequeñas cantidades pueden generar un impacto sutil en el comportamiento y la experiencia. Los fármacos psiquiátricos no son diferentes. También producen estados característicos de intoxicación distintos al estado normal sin fármacos. No obstante, a diferencia de las drogas recreativas que generalmente hacen sentirse bien a las personas, al menos a corto plazo, la mayor parte de los fármacos psiquiátricos producen estados que varían desde suavemente desagradables a por completo insoportables.

Es decir, mientras el modelo centrado en la enfermedad asume que los fármacos psiquiátricos ayudan a restaurar el normal funcionamiento del cerebro, el modelo centrado en el fármaco sugiere que los fármacos *crean* por sí mismos un estado cerebral anómalo. De acuerdo con el modelo centrado en el fármaco, el estado inducido por el medicamento es el que impacta en quien está experimentando sufrimiento psíquico y es este impacto el descrito como «respuesta» al tratamiento de acuerdo con la perspectiva del modelo convencional centrado en la enfer-

medad. Sin embargo, el modelo centrado en el fármaco sugiere que tomar medicamentos psiquiátricos sirve simplemente para sustituir el estado original del problema mental por el estado mental inducido por el fármaco. Si la perturbación es muy severa, el estado anormal inducido por el fármaco puede ser considerado preferible por el paciente o por las personas que están intentando ayudarlo.

En psiquiatría, un ejemplo reconocido de tratamiento centrado en el fármaco es el efecto benéfico del alcohol en la fobia social. El alcohol puede ayudar a las personas con ansiedad social porque un estado suave de intoxicación, en otras palabras «sentirse alegre», se asocia a una disminución de las inhibiciones sociales. Nadie sugiere que el alcohol actúe revirtiendo un desequilibrio químico subyacente o corrigiendo un déficit de alcohol en el cerebro. Funciona porque sustituye el estado ansioso normal por un estado cerebral inducido con una característica disminución de la inhibición.

El modelo centrado en el fármaco hace hincapié en que al tomar fármacos se crea un estado biológico anormal. Un fármaco es una sustancia extraña al organismo, el cual automáticamente intenta deshacerse de ella. Si no puede librarse porque la persona continua tomándolo, intenta esforzarse para contrarrestar sus efectos, lo que lo sitúa bajo un estrés biológico continuo. Es decir, tomando un medicamento no se regresa de un sistema de funcionamiento anormal a uno normal, como asume el modelo centrado en la enfermedad; en realidad se conduce al organismo a un estado anormal y biológicamente estresado. De esta forma, el modelo centrado en el fármaco ayuda a explicar los efectos dañinos que un uso a largo plazo de cualquier clase de fármaco implica de modo inevitable.

Pruebas a favor del modelo centrado en la enfermedad de la acción farmacológica

Antes de los años cincuenta del siglo xx la acción de los fármacos era considerada según el modelo centrado en el fármaco. Cuando en la década de 1950 se presentaron los primeros neurolépticos como la clorpromazina (de nombre comercial Largactil o Thiorazine) se consideraron dentro del modelo centrado en el fármaco, sugiriéndose incluso que inducían una enfermedad neurológica, y que era eso lo que los hacía útiles. Los síntomas de esa enfermedad suplantaban los del trastorno psiquiátrico.¹¹ No obstante, estos fármacos han llegado progresivamente a verse como tratamientos específicos de enfermedades, olvidándose que producen profundos y extraños estados psicoactivos.¹²

La psiquiatría adoptó el modelo centrado en la enfermedad de la acción farmacológica porque se fomentó la idea de que los trastornos psiquiátricos eran similares a otras condiciones médicas, y que podían ser gestionados y tratados del mismo modo. Este modelo nunca se ha puesto a prueba. Nunca se ha confrontado con la explicación alternativa proporcionada por el modelo centrado en el fármaco. El modelo centrado en la enfermedad simplemente llegó y fue asumido, descartándose que pudiera haber otras alternativas.

Por esta razón son tan escasos los indicios que puedan permitir decidir qué modelo explicativo de la acción farmacológica es superior. Como nadie puede negar que los fármacos psiquiátricos tienen efectos psicoactivos, son los defensores del modelo centrado en la enfermedad quienes han de justificar que funcionan ejerciendo un efecto específico en un proceso subyacente de enfermedad, más allá de los efectos psicoactivos que producen.

Pero como la mayor parte de los investigadores simplemente ha pasado por alto la posibilidad de que los fármacos funcionen induciendo un estado de intoxicación anormal, hay pocos indicios que puedan refutar el modelo centrado en el fármaco y establecer que los fármacos producen una acción específica en el proceso de enfermedad. En otras palabras, la mayor parte de la investigación realizada con fármacos psiquiátricos desde la década de 1950 es compatible con una explicación centrada en los efectos del fármaco en las personas con condiciones psiquiátricas.¹³

Un ejemplo de la falta de pruebas que apoyen la perspectiva del modelo centrado en la enfermedad es el hecho de que hay pocos indicios de que los fármacos que se supone que tienen efectos específicos en ciertas condiciones, como los antidepresivos en la depresión, sean realmente mejores que otro tipo de medicamentos. A lo largo de este libro presentaré con más detalle algún aspecto de esta investigación, que he desarrollado con mayor profundidad en otras publicaciones.^{14,15} En resumen, en los estudios sobre personas con depresión, numerosos fármacos (y otros tipos de tratamiento) que por lo general no se consideran antidepresivos han mostrado tener efectos similares a los antidepresivos. Varios estudios de personas con psicosis o esquizofrenia muestran que hay otros fármacos, como las benzodiazepinas (Diazepam o Valium, por ejemplo) o el opio, que tienen efectos similares a los llamados fármacos antipsicóticos. Se trata de sustancias con propiedades sedativas, pero que funcionan de forma muy diferente en el cerebro respecto a los fármacos convencionalmente presentados como antipsicóticos. En particular no bloquean los receptores dopaminérgicos.

Los lectores tendrán que decidir por sí mismos si el modo de pensar «centrado en el fármaco» o «centrado en la enfermedad» sobre la actividad de los fármacos psiquiátricos es la mejor manera de explicar sus efectos. Desde mi punto de vista, el modelo centrado en el fármaco proporciona el mejor marco de referencia para entender lo que los fármacos psiquiátricos hacen a quienes los toman, por qué pueden ser útiles a veces, y también qué efec-

tos dañinos pueden generar. Este modelo sugiere que los efectos terapéuticos beneficiosos que algunos fármacos parecen producir coinciden con las características del estado mental alterado que inducen. Algunas veces estos efectos merecerán la pena. Otras, sin embargo, al distorsionar la función normal del organismo, tendrán un impacto adverso. Pueden, por tanto, hacer más mal que bien, especialmente a largo plazo.

Consecuencias del uso a largo plazo del fármaco

Los fármacos son sustancias extrañas desde el punto de vista orgánico y, por tanto, el cuerpo intentará contrarrestar sus efectos. Esta es la razón por la que los adictos a drogas como los opiáceos necesitan dosis cada vez más altas para obtener el mismo efecto. Este fenómeno se llama «tolerancia farmacológica». Se consigue de varias formas. En respuesta al fármaco que altera la actividad de los mensajeros químicos del cerebro, los neurotransmisores, el organismo puede aumentar o disminuir el número de receptores de esa sustancia e incrementar o reducir su sensibilidad. Estos cambios se pueden considerar como adaptaciones del cuerpo ante la presencia del fármaco. Los estudios con animales muestran que este proceso a veces empieza desde los primeros días de utilización del fármaco si se toma regularmente de forma diaria. Las consecuencias de este proceso son que los efectos agudos del fármaco disminuyen y se requieren dosis cada vez mayores para obtener los mismos efectos. Si se interrumpe la toma, la adaptación previamente producida se encuentra de repente sin oposición por la ausencia del fármaco, y aparecen los llamados síntomas de abstinencia o retirada, que pueden persistir hasta que el cuerpo haya vuelto a la normalidad previa y la adaptación desaparecido. Sin embargo, los lectores se sorpren-

derían al saber lo poco que se conoce de las respuestas adaptativas del cuerpo a las sustancias psiquiátricas. Nunca se ha estudiado adecuadamente el rango completo de las adaptaciones ante los diferentes fármacos psiquiátricos. Tampoco disponemos de suficiente información acerca de cuánto tiempo le lleva al cuerpo recuperar su estructura y normal funcionamiento desde que se interrumpe la ingesta de un fármaco y si los cambios inducidos son reversibles o no.

El problema es que los cambios o las adaptaciones que el organismo realiza para intentar contrarrestar los efectos de los medicamentos son impredecibles. No necesariamente se limitan a equilibrar los efectos de los fármacos. Ejemplo de ello es el trastorno llamado «disquinesia tardía», que consiste en movimientos involuntarios y posiblemente otros daños neurológicos asociados (véase el capítulo 4). Se sabe que su causa es el uso prolongado de fármacos que bloquean la actividad dopaminérgica tales como los neurolépticos o antipsicóticos. Se cree que los síntomas resultan de la sobreactivación del sistema dopaminérgico cuando el cuerpo se opone a los efectos de esas sustancias. La actividad dopaminérgica se asocia con el incremento del movimiento y especialmente de movimientos involuntarios y compulsivos, como los que se ven en la disquinesia tardía. Por tanto, en la disquinesia tardía la adaptación no se limita a equilibrar los efectos por bloqueo de la actividad de dopamina por el fármaco, sino que se excede. La consecuencia es una mayor actividad dopaminérgica que origina los movimientos anormales característicos de esa condición. El mecanismo de la disquinesia tardía es probablemente más complejo, y no se ha estudiado del todo, pero el principio de que las adaptaciones ante lo que induce el fármaco pueden ser disfuncionales es digno de tenerse en cuenta.

El uso a largo plazo de fármacos también puede causar efectos que dañen directamente las células del cerebro. Varios estudios recientes sugieren que el uso de neurolépticos a largo plazo se acompaña con una reducción de células de la masa cerebral y

el correspondiente incremento en el volumen de las cavidades del cerebro o ventrículos. Estos estudios serán descritos en el capítulo 4. De nuevo, hay poca investigación sobre cómo la exposición a fármacos psiquiátricos a largo plazo puede afectar directamente a las células nerviosas del cerebro, y los mecanismos de algunos de sus efectos son desconocidos.



Referencias bibliográficas

- 7 MONCRIEFF, J., «An investigation into the precedents of modern drug treatment in psychiatry», *History of Psychiatry* 10(40 pt 4) (1999), pp. 475-490.
- 8 — y COHEN, D., «Do antidepressants cure or create abnormal brain states?», *PLOS Medicine* 3(7) (2006), p. e240.
- 9 LACASSE, J.R. y LEO, J., «Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature», *PLOS Medicine* 2(12) (2005), p. e392.
- 10 Para más información, véase MONCRIEFF, L., «A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis», *Harvard Review of Psychiatry* 17 (2009), pp. 214-225.
- 11 DENIKER, P., «Experimental neurological syndromes and the new drug therapies in psychiatry», *Comprehensive Psychiatry* 1(92) (1960), pp. 92-102.
- 12 MONCRIEFF, J., *The Myth of the Chemical Cure: A Critique of Psychiatric Drug Treatment*, Basinstoke, Palgrave Macmillan, 2008.
- 13 — y COHEN, D., «Rethinking models of psychotropic drug action», *Psychotherapy and Psychosomatics* 74(3) (2005), pp. 145-153.
- 14 Véase n. 12.
- 15 Véase n. 13.

3



INTERPRETANDO LAS PRUEBAS SOBRE LOS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS

Copyright © 2004 by Elsevier Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier Inc.

En los siguientes capítulos trataré de resumir la gran cantidad de investigación disponible sobre los efectos de las diferentes clases de fármacos psiquiátricos. Esta investigación es difícil de interpretar por una serie de razones. En primer lugar, porque la investigación sobre los fármacos psiquiátricos usa los mismos métodos aplicados al estudio de tratamientos para las enfermedades físicas. Sin embargo, como he mencionado antes, es cuestionable dar por válido considerar los problemas psiquiátricos como si fueran condiciones médicas o somáticas. Entender un problema psiquiátrico como una enfermedad o un trastorno médico sugiere que puede ser identificado, cuantificado y medido con independencia de la persona que lo esté experimentando. Así es como hablamos sobre las características del cáncer de hígado, de la enfermedad cardíaca o de la artritis. Podemos medir las características de esas condiciones con cierta facilidad porque son físicas y porque presentan rasgos similares en cualquiera que las padece. Pero medir algo no físico, como las experiencias emocionales, los procesos de pensamiento y del comportamiento, resulta más complejo. Y ello se debe a que es más difícil llegar a un acuerdo sobre cómo los valoramos. Por ejemplo, ¿cómo decidir si la persona X está más triste que la persona Y? Un observador puede apreciar que el comportamiento y el estado de X manifiestan mayor tristeza, pero otro puede creer que es Y la que

muestra mayor y más profundo sufrimiento emocional. Además, es difícil entender los estados emocionales, los pensamientos y los comportamientos humanos como si fueran entidades abstractas. «Pertenece» siempre a alguien, a una persona individual, y es difícil comprender qué significan en realidad si se consideran con independencia de la persona que los experimenta. La tristeza, por ejemplo, en sí misma no se puede medir ni pesar. Se trata siempre de una persona que está triste, y para entender esta tristeza, necesitamos comprender la situación de quien la padece.

Lo que esto implica es que no es necesariamente útil medir los síntomas de los trastornos mentales como si fueran síntomas de enfermedades físicas. No nos dice nada acerca de la naturaleza real de los problemas de las personas. Los estados emocionales y el comportamiento no pueden ser descritos y cuantificados del mismo modo en que medimos las propiedades de los objetos físicos. Por tanto, al medirlos usando las escalas y puntuaciones que utilizamos en la investigación psiquiátrica para describir estados mentales, no está claro lo que significan en realidad, o incluso si realmente significan algo.

En segundo lugar, como mencionamos en el capítulo anterior, la mayor parte de la investigación sobre fármacos psiquiátricos se realiza asumiendo que el modelo centrado en la enfermedad de la acción farmacológica es el correcto. Desde que este modelo se aceptó en la década de 1960 apenas ha sido cuestionado y la mayoría de los psiquiatras lo adoptan sin ser conscientes de que hay otras formas de considerar los efectos de los fármacos psiquiátricos. En consecuencia, la mayor parte de la investigación sobre fármacos psiquiátricos no intenta describir el tipo de intoxicación que producen y sus efectos. En su lugar, los estudios de investigación asumen ingenuamente que los fármacos revierten un proceso subyacente e intentan medir los «síntomas» de la «enfermedad». Cualquiera de los cambios observados se asume como cambio en la enfermedad. Por tanto, las alteraciones mentales obvias producidas por la mayor parte de

los fármacos psicoactivos se pasan por alto y son interpretadas como cambios en el trastorno subyacente.

Y en tercer lugar, la investigación está altamente condicionada por grupos cuyo interés apunta a exagerar los efectos beneficiosos de los fármacos. La profesión psiquiátrica y la industria farmacéutica dirigen y publican la mayor parte de la investigación sobre los tratamientos médicos. Ambas instituciones tienen razones para minimizar los efectos adversos de los fármacos, sobreestimar sus beneficios y promover un modelo centrado en la enfermedad de la acción farmacológica. Un ejemplo sobre cómo estos grupos pueden influir en la investigación es lo que se conoce como el «sesgo de publicación». Hace referencia a que los estudios que encuentran efectos positivos en los fármacos tienen más posibilidades de ser publicados que los que no los encuentran o que destacan que son dañinos. Investigadores suecos, por ejemplo, han demostrado que los estudios de los antidepresivos tienen mayor probabilidad de ser publicados si muestran un efecto superior del fármaco sobre el placebo y que los que no encuentran diferencias pueden no publicarse.¹⁶ Además, la mayor parte de los estudios publicados contenían varias medidas o resultados beneficiosos. Los informes de las publicaciones suelen hacer hincapié en las mediciones que muestran a los fármacos en su mejor perfil.¹⁷ Las mediciones que no muestran beneficios o que sugieren daño pueden no publicarse o pasar inadvertidas al ser objeto de una referencia marginal en el artículo. Se sabe de empresas farmacéuticas que han retenido los datos que no muestran su fármaco bajo una luz positiva.¹⁸ Los médicos, los investigadores y los editores también han contribuido a minimizar los efectos negativos de los fármacos.

Todos estos problemas sugieren que mucha de la investigación referente a los efectos de los fármacos psiquiátricos en los pacientes no tiene sentido. Se usan instrumentos que miden experiencias personales intangibles como si fueran objetos materiales, y no se hace caso al hecho de que los medicamentos psiquiátricos son sustancias psicoactivas, que alteran el normal funcionamiento

del cerebro produciendo estados que solapan e interactúan con las dificultades psiquiátricas. Además, los sesgos introducidos por quienes dirigen, presentan y publican la investigación distorsionan fácilmente la lectura de los resultados al presentarlos de ciertas formas. Aunque estén muy bien considerados, los ensayos controlados y aleatorizados en psiquiatría son problemáticos porque usan un diseño ideado para evaluar el impacto de tratamientos sobre condiciones físicas sin tener en cuenta los problemas que presenta evaluar la conducta y las emociones humanas. Naturalmente, siguen pasando por alto el impacto de los efectos inducidos por el fármaco. Sin embargo, a pesar de todos estos problemas, hay comités de expertos que confeccionan las llamadas Guías de Práctica Clínica (GPC, en adelante «guías»), como las del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) en el Reino Unido, muy influidas por las pruebas de investigación existentes, y en particular por los resultados de los ensayos controlados aleatorizados. La forma en la que los psiquiatras prescriben la medicación está cada vez más determinada por este tipo de guías y por su comprensión de las pruebas de investigación. Es importante conocer, por tanto, los principios sobre los que se basa el diseño de las investigaciones sobre los fármacos psiquiátricos para poder entender sus resultados. Esto nos colocará en una posición ventajosa a fin de juzgar el valor de las recomendaciones que se formulan sobre las sustancias psiquiátricas.

Ensayos controlados y aleatorizados (ECA)

Tabla 2. *El diseño de ensayos controlados y aleatorizados*

Paso 1	Se empieza por definir qué personas podrían recibir el tratamiento que hay que probar (por ejemplo, personas con depresión para un ensayo de un tratamiento para la depresión) – la población .
Paso 2	Se selecciona una muestra para el estudio (a menudo se excluyen las personas más jóvenes o de más edad, al igual que las que padecen otras condiciones como pueden ser enfermedades físicas).
Paso 3	Aleatoriamente, al azar, se divide la muestra en grupos.
Paso 4	Se le da a cada grupo un tratamiento diferente (por ejemplo, en un ensayo controlado con placebo, a un grupo se le da el fármaco y al otro el placebo).
Paso 5	Se miden y comparan los resultados de los diferentes grupos.

Antes de que los ensayos aleatorizados llegaran a ser el pilar de la evaluación de los fármacos, muchos tratamientos se evaluaron al utilizarlos y ver cómo evolucionaban las personas. Si mejoraban se solía decir que el tratamiento funcionaba. Esta interpretación podría parecer apropiada si fuera cierto que la condición psiquiátrica ha de deteriorarse necesariamente, pero muchas de las condiciones o estados psiquiátricos, e incluso físicos, siguen un curso fluctuante. De hecho, la mayor parte de los trastornos psiquiátricos mejoran de forma espontánea, al menos de vez en cuando. Por tanto, es necesario separar los efectos del tratamiento de la evolución natural del trastorno. Esta es la razón por la que se idearon los ensayos «controlados». En los ensayos controlados las personas se reparten en grupos: a uno se le administra el tra-

tamiento que se está investigando y al otro no; este último es el grupo de control. Se sigue a ambos grupos durante un período y se comparan los resultados.

Los ensayos controlados y aleatorizados son pruebas donde los participantes se asignan al azar a diferentes grupos. Normalmente se usa una tabla de números aleatorios o un ordenador que reparte los números al azar. Se recomienda la aleatorización con el fin de asegurar que no haya diferencias importantes entre cada grupo. De otra forma, los investigadores podrían seleccionar a personas con mejores perspectivas (es decir, personas con posibilidades de mejorar por sí mismas) para el grupo con tratamiento experimental y asignar a todas las de peor pronóstico al grupo control. O podría suceder a la inversa. El asunto es que si los grupos se eligieran de forma selectiva cualquier diferencia de resultados simplemente no podría ser atribuida a los efectos del tratamiento. La aleatorización se aplica antes de que empiece el ensayo con el propósito de asegurar que los participantes bajo tratamiento y los del grupo de control no se diferencien en ningún aspecto importante que pudiera afectar a su posterior evolución.

Para salvaguardar la aleatorización, la mayor parte de los ECA intenta crear una situación en la que los participantes en los diferentes grupos tengan una experiencia similar en todo el curso del ensayo. Idealmente, la única diferencia entre el grupo de control y el grupo con tratamiento será el tratamiento que se esté ensayando en ese momento. Por tanto, el grupo de control debe recibir un tratamiento del mismo aspecto que el que se da al grupo que recibe el tratamiento específico, al igual que el tiempo que les dedican los profesionales y los investigadores debe de ser el mismo, los mismos análisis de sangre y los mismos cuestionarios que rellenar. En los ensayos farmacológicos, a las personas del grupo de control se les da también un placebo. El placebo es una pastilla falsa que se hace con algo, como la tiza, que no tiene efectos activos. El placebo se da para simular la toma de un fármaco, lo que se llama efecto «placebo» o «no específico» en la toma de un fármaco. Este efecto hace referencia a las expec-

tativas positivas que se despiertan en mucha gente cuando se le da un tratamiento farmacológico. Sabemos que, en algunas circunstancias, estas expectativas pueden hacer por sí mismas que las personas se sientan mejor. Por ejemplo, algunas personas con dolor severo informan que este mejora al administrarles una inyección de agua salina, si se les ha dicho que la inyección es realmente de un fármaco analgésico.¹⁹

Los profesionales también pueden verse influidos por sus expectativas sobre los beneficios de un nuevo fármaco, con lo que el usar placebo ayuda a impedir que el equipo que trata al paciente y los investigadores conozcan quiénes están tomando el fármaco y quiénes no. De lo contrario los investigadores podrían estar condicionados por sus propias expectativas acerca del valor del tratamiento al evaluar los resultados, inclinando su puntuación hacia alguien del que saben que está tomando el tratamiento como si le fuera mejor que a otro que no lo toma, por ejemplo, aun cuando no hubiera verdadera diferencia entre ambos. Cuando un placebo se utiliza de esta forma el ensayo se llama a «doble ciego». Esto significa que ni los pacientes ni los investigadores conocen la naturaleza del tratamiento que reciben. En otras palabras, nadie sabe, o se supone que no debería saber, quién está tomando el fármaco real y quién toma la cápsula placebo.

Como los ensayos controlados y aleatorizados a doble ciego se diseñan cuidadosamente para minimizar la influencia de aspectos como la selección de participantes y los efectos de las expectativas, se les suele considerar como el «patrón oro» de la investigación sobre tratamientos. Se han realizado importantes ensayos para obtener pruebas concluyentes sobre los beneficios o la efectividad de los tratamientos, y los comités que diseñan las guías les asignan un gran peso. Los resultados de los metaanálisis también se consideran como pruebas de gran calidad. Un metaanálisis es un estudio sobre los resultados de cierto número de diferentes ensayos clínicos sobre el mismo tratamiento. Pero en realidad es tan bueno o tan malo como los ensayos que inclu-

ye, un hecho que a veces se soslaya. La integración de ensayos en metaanálisis es un instrumento estadísticamente poderoso que puede hacer que los resultados parezcan fuertemente positivos. Pero un metaanálisis de ensayos mal realizados, además de agrupar un conjunto de resultados, suma también sus deficiencias y sesgos. El resultado puede, por tanto, inducir a un error aún mayor que los estudios originales.

Los ensayos aleatorizados y controlados están diseñados para indicar si, a la hora de tratar un trastorno, el fármaco que se está probando mejora los resultados del tratamiento «control». En un ensayo que confronta un medicamento con un placebo, los grupos se comparan midiendo los resultados, utilizando para ello escalas como, por ejemplo, la que mide la depresión. Posteriormente se aplican pruebas estadísticas para ver si hay una verdadera diferencia entre las puntuaciones de los dos grupos. Si la diferencia es suficientemente grande, y el estudio cuenta con bastantes participantes, entonces la probabilidad de que la diferencia ocurra por casualidad es baja. Si la probabilidad del valor p , como se le conoce en estadística, es menor que el 5 por ciento o 0,05, como se ha establecido por convención entre expertos, se dice que el resultado es estadísticamente significativo. Esto significa que se acepta que hay una diferencia real entre los resultados de los dos grupos. Sin embargo, aunque se acepte por convención que el resultado es significativo o real, quiere decir que el 5 por ciento de las veces podemos tener esos resultados por casualidad. Si, por ejemplo, hacemos 100 ensayos o tenemos 100 mediciones diferentes de resultados (tantas como ensayos realizados), aun cuando no hubiera una diferencia real entre los grupos, por término medio, en cinco de nuestros resultados se encontrarán diferencias estadísticamente significativas.

Problemas con los ensayos controlados y aleatorizados en los fármacos psiquiátricos

LA INFLUENCIA DE LOS EFECTOS INDUCIDOS POR EL FÁRMACO

Dado que se asume la presunción de que los fármacos actúan bajo el modelo centrado en la enfermedad, los ensayos controlados y aleatorizados no intentan controlar la variable introducida por los efectos *farmacológicos* que el fármaco induce. La toma de un fármaco psicoactivo produce efectos tales como la sedación o el sentirse aturdido o enlentecido, que pueden cambiar la experiencia y el comportamiento de las personas sin afectar al proceso subyacente. Por ejemplo, muchos antidepresivos tienen efectos sedativos. Estos efectos quizás ayuden a la persona a dormir, le reduzcan la ansiedad o simplemente la aturdan y por ello no se sienta deprimida. Todos estos fenómenos pueden interpretarse como una mejoría de la depresión, pero ninguno de ellos implica que haya *ningún* cambio real en el estado emocional subyacente de los individuos.

DESENMASCARAMIENTO

El uso de la pastilla placebo pretende que los participantes en el ensayo no sepan si están tomando un fármaco real o no. Se basa en la presunción de que no podrán distinguir entre un fármaco activo y una pastilla totalmente inerte. No obstante, es muy frecuente y muy fácil para las personas que participan en los ensayos saber si están tomando el placebo o el fármaco. Si el fármaco tiene alguna propiedad psicoactiva, hará que se sientan diferentes de una u otra manera. Efectos como la sedación y el

aturdimiento, por ejemplo, pueden manifestarse, al igual que otros físicos, como tener boca seca o sentir náuseas. Quienes toman placebo pueden prever algunos de los efectos inducidos por el fármaco y darse cuenta de que no están experimentándolos. La posibilidad de que las personas detecten si están tomando un fármaco o un placebo es aún mayor ya que quien participa en ensayos recibe una detallada información sobre el proceso del ensayo y la naturaleza del fármaco que va a probarse, incluidos sus efectos secundarios. Es decir, los participantes son conscientes de que se les puede dar un fármaco real o un placebo, y a menudo tienen interés en intentar decidir cuál se les ha asignado. También conocen muy bien el tipo de efectos que el fármaco real podría producir.

Lo que esto sugiere es que muchos de los ensayos que se suponen a doble ciego no lo son en realidad. Muchos de los participantes y algunos de los profesionales involucrados tienen seguramente la capacidad de averiguar quién está tomando el fármaco auténtico y quién el placebo. De hecho, los ensayos en los que se pide a los participantes que adivinen qué están tomando demuestran en la mayoría de los casos que estos pueden detectar la naturaleza de la píldora que se les dio.²⁰ Si las personas que participan en los ensayos creen que probablemente el fármaco les ayude —lo que ocurre a menudo porque, de lo contrario, podrían no haber estado de acuerdo en tomar parte en el estudio—, pueden tener una más alta expectativa de mejorar si creen estar tomando el fármaco. Igualmente, su expectativa será menor si creen que se les dio un placebo. Es decir, el nivel de expectativas que las personas tienen sobre su tratamiento será diferente entre el grupo con el fármaco y el del placebo o grupo de control. En este caso, cualquier diferencia en el resultado del tratamiento puede ser debida a esas distintas expectativas más que a los efectos del fármaco.

EFFECTOS DE ABSTINENCIA DE LA MEDICACIÓN

Desde que los fármacos modernos se introdujeron en psiquiatría en los años cincuenta, han sido prescritos a muchos pacientes en tratamientos a largo plazo. Por tanto, lo primero que deseaban saber los investigadores era si dicho tratamiento sería realmente beneficioso; y al reclutar sujetos para sus ensayos se han encontrado con que muchos ya estaban con el tratamiento desde hacía tiempo. No se consideró que eso pudiera ser un problema, y se limitaron a asignar al azar a los pacientes, por lo que a la mitad de los sujetos que ya estaban tomando fármacos se les reemplazó el medicamento por placebo. Es decir, los ensayos de tratamientos a largo plazo en muchos casos no comparan a personas que han empezado a la vez con un fármaco con otras a las que no se les da tratamiento. Se recluta a gente que ya está tomando un tratamiento farmacológico y se compara a personas que continúan en este tratamiento con otras a las que súbitamente se les retira el medicamento.

El problema de este plan es que sabemos que la abstinencia a cualquier clase de fármaco psicoactivo produce cierto número de efectos adversos.²¹ Estos se describirán con más detalle en el capítulo 10, pero en resumen incluyen:

1. síntomas físicos de retirada o abstinencia;
2. psicosis asociada a la retirada;
3. recaídas inducidas por la retirada;
4. efectos psicológicos.

Esto significa que las personas que han sido asignadas al placebo en los ensayos de tratamientos a largo plazo tienen más posibilidades de sufrir uno o más de esos efectos asociados a la abstinencia. Por tanto, si parece que empeoran y sus resultados no son tan buenos como los de las personas que continúan tomando la medicación, esto no indica que la medicación haya sido útil para

prevenir una recaída de la dolencia subyacente. Efectivamente, las personas pueden desarrollar una reacción psicótica de abstinencia al interrumpir la toma de algún tipo de fármacos, incluidos los neurolépticos, o pueden sufrir una recaída en su condición psiquiátrica precipitada por el estrés de la interrupción. Hay buenas pruebas sobre todas estas situaciones, de las que se informará con más detalle en el capítulo 10. Las personas pueden llegar a ser psicológicamente dependientes de la medicación y sentirse ansiosas y vulnerables si creen que se les ha retirado. Lo que aquí quiero señalar es que los estudios que comparan a personas que acaban de abandonar su medicación con otras que continúan tomándola no pueden demostrar que la medicación por sí misma ayude a mejorar el resultado: únicamente prueban que al interrumpir la medicación pueden producirse cierto número de dificultades, que tal vez lleven a pensar que ha habido un empeoramiento. En muchos casos el empeoramiento no será una recaída completa de la condición psiquiátrica previa, sino las consecuencias físicas y psíquicas absolutamente previsibles de la retirada del fármaco.

EL ANÁLISIS Y LA PRESENTACIÓN DE LOS ENSAYOS

Hay numerosas formas de maquillar los resultados de los ensayos para exagerar la efectividad de un fármaco y minimizar los efectos adversos. Como discutimos antes, las mediciones que obtienen resultados positivos tienden a ser publicadas y las que muestran resultados negativos, ocultadas. Por ejemplo, un viejo estudio sobre la depresión usó más de 700 mediciones.²² Como se ha explicado antes, estadísticamente un promedio de uno sobre 20 resultados puede ser positivo solo por casualidad, aunque no hubiera habido ningún efecto beneficioso real. Los informes publicados en el mencionado estudio presentaban unas pocas mediciones positivas sin que se pudiera saber el número total de mediciones realizadas, por lo que la explicación más probable para estos resultados positivos puede ser simplemente el azar.

La forma en que se presentan los datos puede afectar también a los resultados. Agrupar a personas entre «los que responden» y «los que no responden» tal vez dé la impresión de que hay grandes diferencias entre las que tomaron el fármaco y las que tomaron el placebo, por ejemplo. No obstante, esto puede ocultar el hecho de que la diferencia real entre los grupos, en términos de las puntuaciones en las escalas, sea muy pequeña.²³

LOS ABANDONOS EN LOS ENSAYOS

Muchas personas que participan en los ensayos farmacológicos acaban abandonándolos. Es decir, interrumpen la toma del tratamiento asignado, dejan las evaluaciones contempladas, o recaen y necesitan tratamiento adicional. En ese punto termina normalmente su papel en el ensayo. El problema es que así no sabemos el resultado final de ese grupo de personas. Por ejemplo, un sujeto puede abandonar porque tiene una crisis, y parecerá que le ha ido mal en el tratamiento asignado, aunque mejore posteriormente. En un caso como este, los datos obtenidos para los propósitos del ensayo no proporcionarán una evaluación correcta sobre la evolución de esta persona a lo largo del período del ensayo. Además, si las personas asignadas al tratamiento farmacológico activo lo abandonan por razones diferentes de quienes toman el placebo y abandonan, esto podría desequilibrar los resultados de cada grupo e invalidar los resultados del ensayo.



La evaluación según el modelo centrado en el fármaco

Estos problemas, y particularmente el hecho de que la investigación haya pasado por alto los profundos efectos psicoactivos provocados en todo tipo de personas por los fármacos psiquiá-

tricos, han llevado al investigador David Cohen a defender que los ensayos controlados y aleatorizados son completamente irrelevantes.²⁴ Ni siquiera han empezado a decirnos qué clases de efectos psiquiátricos producen los fármacos. En otras palabras, si tenemos en cuenta cómo funcionan los medicamentos psiquiátricos según el modelo centrado en el fármaco, los indicios obtenidos por los ensayos aleatorizados y controlados no nos ayudan mucho. Lo que necesitamos son estudios diferentes. Necesitamos, en primer lugar, estudios con voluntarios, esto es, con personas sin problemas psiquiátricos, que permitan a los investigadores caracterizar los efectos globales inducidos por el fármaco. En estos estudios se requerirán descripciones de cómo les afectan los fármacos, facilitadas por los propios voluntarios y por amigos y familiares que los conozcan bien. Necesitamos saber qué se siente al tomar el fármaco, cómo afecta este a la activación mental, a otros procesos mentales y a las reacciones emocionales. También hará falta información sobre qué efectos ejercen los medicamentos sobre otras funciones del cuerpo, como la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y los niveles de varias hormonas. Necesitamos esa información sobre períodos largos de uso, ya que sabemos que los efectos de los fármacos tras cierto tiempo de ingesta pueden ser diferentes a cuando se toman solo una o dos veces. Es también importante que a las personas que hayan tomado el fármaco se les dé la oportunidad de relatar qué sintieron al ingerirlo y tras dejarlo. Algunas veces las personas piensan que están funcionando bien con un fármaco, y solo se dan cuenta de lo afectados que estaban realmente al interrumpirlo y mirar atrás.

Por desgracia, existen pocos estudios de este tipo. Actualmente, lo que se sabe de los efectos inducidos por los fármacos se ha obtenido partiendo de informes, de anécdotas o revisando las reseñas de los llamados efectos secundarios. De acuerdo con el modelo centrado en la enfermedad, se conoce como efecto secundario cualquier tipo de consecuencia derivada de la toma del fármaco que no sean los efectos sobre la enfermedad en sí. Desde el modelo centrado en el fármaco, los efectos del fármaco

no pueden clasificarse de esa forma y los descritos como efectos secundarios pueden facilitar claves importantes sobre el estado global que induce el fármaco. Solo cuando sepamos las características de ese estado podremos empezar a descifrar cuál sería el impacto del medicamento sobre los diversos tipos de dificultades psiquiátricas.

En los próximos capítulos describiré lo que se sabe acerca de los efectos globales que generan los diferentes tipos de fármacos psiquiátricos. Presentaré una visión general de la investigación existente sobre sus efectos beneficiosos, teniendo en mente que la mayor parte de la misma ha sido realizada desde el modelo centrado en la enfermedad y las pruebas sobre la mayoría de sus efectos adversos. A partir de estos datos, abordaré qué beneficios pueden obtenerse del uso de los diferentes tipos de fármacos y qué consideraciones hay que hacer a la hora de decidir si tomarlos o no.

Referencias bibliográficas

- 16 MELANDER, H.; AHLQVIST-RASTAD, J.; MEIJER, G. y BEERMANN, B., «Evidence b(i)ased medicine — selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications», *British Medical Journal* 326(7400) (2003), pp. 1171-1173.
- 17 *Ibid.*
- 18 JUREIDINI, J.N.; MCHENRY, L.B. y MANSFIELD, P.R., «Clinical trials and drug promotion: selective reporting of study 329», *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 20(1-2) (2008), pp. 73-81.
- 19 LASAGNA, L.; MOSTELLER, F.; VON FELSINGER, J. y BEECHER, H.K., «A study of the placebo response», *American Journal of Medicine* 16 (1954), pp. 770-779.

- 20 FISHER, S. y GREENBERG, R.P., «How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs?», *Journal of Nervous and Mental Disease* 181(6) (1993), pp. 350-340.
- 21 MONCRIEFF, J., «Why is it so difficult to stop psychiatric drug treatment? It may be nothing to do with the original problem», *Medical Hypotheses* 67(3) (2006), pp. 517-523.
- 22 RASKIN, A.; SCHULTERBRANDT, J.G.; REATIG, N. y MCKEON, J.J., «Differential response to chlorpromazine, imipramine, and placebo. A study of subgroups of hospitalized depressed patients», *Archives of General Psychiatry* 23(2) (1970), pp. 164-173.
- 23 KIRSCH, I. y MONCRIEFF, J., «Clinical trials and the response rate illusion», *Contemporary Clinical Trials* 28(4) (2007), pp. 348-351.
- 24 COHEN, D. y JACOBS, D., «Randomized controlled trials of antidepressants Clinically and Scientifically irrelevant», *Debates in Neuroscience* 1 (2007), pp. 44-54.

4



FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS (TAMBIÉN CONOCIDOS COMO «ANTIPSIÓTICOS» Y TRANQUILIZANTES MAYORES)

El término «neuroléptico» se aplica a un grupo de fármacos asociados especialmente al tratamiento de la psicosis y de la esquizofrenia. También son conocidos como «antipsicóticos», aunque he evitado el uso de este término siempre que he podido porque parece implicar que poseen un efecto específico que puede revertir la psicosis. Este capítulo propone que funcionan de una forma diferente, desde una perspectiva centrada en el fármaco.

El término «neuroléptico» procede del griego y significa «apoderarse del sistema nervioso».* Como se verá después, es un término útil para describir la acción de estos fármacos. Aunque se usan para la psicosis y la esquizofrenia, los fármacos neurolépticos también se emplean en una amplia gama de otro tipo de situaciones, especialmente para calmar y contener a personas agitadas o agresivas.

Es decir, se prescriben asimismo a personas que han sido diagnosticadas de manía, trastorno de personalidad, demencia, autismo, dificultades del aprendizaje, ansiedad, depresión y otros trastornos. Los primeros fármacos de este tipo se introdujeron en los años cincuenta y sesenta del siglo pasado y ahora se denominan

* De neuro, «nervio», y lepto, «atar». (*N de los T.*)

neurolépticos de primera generación, típicos o simplemente antiguos. En los inicios de los noventa apareció una nueva gama de fármacos conocidos como «atípicos», o neurolépticos o antipsicóticos de segunda generación.

¿Cómo funcionan?

La perspectiva convencional es que los fármacos revierten un desequilibrio químico al que se atribuye la causa de los síntomas de la esquizofrenia o la psicosis. La mayor parte de los neurolépticos contrarrestan fuertemente los efectos de la sustancia química cerebral llamada dopamina. Como hemos explicado antes (véase el capítulo 2), esto ha llevado a formular la hipótesis de que los síntomas psicóticos se producen por una sobreactivación dopaminérgica y, por tanto, el modelo centrado en la enfermedad de la acción de los neurolépticos sugiere que funcionan corrigiendo, o modificando parcialmente, una subyacente anomalía en el sistema de la dopamina.

En cambio, un modelo centrado en el fármaco ve en la acción de estos fármacos la consecución de un estado característico de deficiencia de dopamina que puede ser útil en algunas situaciones psiquiátricas. Sin embargo, no se llega a este estado porque los fármacos corrijan una subyacente hiperactividad de la dopamina. Como describí en el capítulo 1, los estudios que han comparado los niveles de dopamina y sus neuroreceptores en las personas con psicosis y esquizofrenia con los de personas sanas hallaron poca evidencia de que exista una irregularidad concreta en la activación de la dopamina en las citadas condiciones psiquiátricas. Un modelo centrado en el fármaco sugiere que un estado de deficiencia de dopamina como el producido por estos fármacos puede suprimir los síntomas de las psicosis, así como disminuir la perturbación y la alta activación mental al reducir toda actividad física y mental.

Así pues, ¿cuál es el estado que los fármacos neurolépticos producen? Sus efectos neurológicos globales fueron descritos con precisión por los psiquiatras que los usaron por primera vez en los cincuenta. Inducen un estado neurológico similar a la enfermedad de Parkinson, que está causada por la degeneración de las células de un área del cerebro que produce dopamina (la sustancia negra) y sus síntomas reflejan una reducción de la actividad del sistema dopaminérgico. La dopamina tiene un efecto activador sobre una parte del cerebro llamada ganglios basales, un grupo de células cubiertas por la masa cerebral del tronco del encéfalo. La principal característica de la reducción de la actividad de la dopamina es una disminución del movimiento y un enlentecimiento general de los procesos mentales.

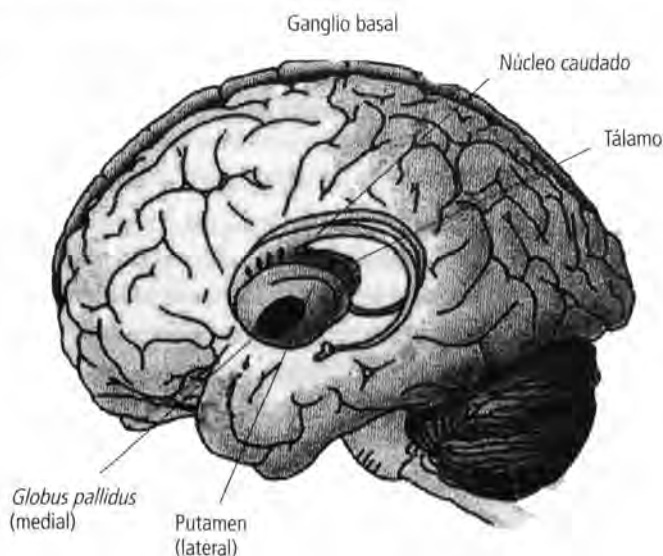
Los fármacos neurolépticos producen efectos parecidos. Hacen que las personas se muevan menos y que sus movimientos sean más lentos. Al disminuir los movimientos de los músculos de la cara, la expresividad facial es menor y se desarrolla una especial expresión gestual plana. También se reducen otras respuestas de expresión emocional. Experiencias emocionales como la tristeza y la felicidad son menos intensas y las personas que han tomado estos fármacos describen sentirse emocionalmente aplanadas, indiferentes o insensibles. Los neurolépticos enlentecen el pensamiento y para quienes los toman resulta especialmente difícil hacer cosas por sí mismos. Se describe como una dificultad para «iniciar acciones» e incluso algo tan sencillo como el responder a preguntas puede llegar a ser difícil. Tareas que parecen sencillas en ocasiones requieren mucho esfuerzo. Dos médicos de Israel que probaron una inyección de haloperidol con un propósito experimental describieron que eran incapaces de leer, usar el teléfono o realizar tareas domésticas por su propia voluntad, pero que podían hacerlas si otra persona se las ordenaba.²⁵ En otro estudio, un voluntario que tomó una dosis de un neuroléptico llamado droperidol contaba que sacar sándwiches de una máquina expendedora le resultaba demasiado difícil.²⁶ La mayor parte de estos fármacos también producen

un efecto sedativo que adormece a las personas. Peter Breggin, un psiquiatra americano y bien conocido crítico de los fármacos psiquiátricos, resume los efectos de los neurolépticos como un estado de «desactivación», un término que recoge la restricción de actividad física y mental que generan.²⁷

Numerosos estudios que han medido las habilidades mentales de voluntarios que han tomado neurolépticos muestran que estos fármacos retardan o perjudican de alguna manera el funcionamiento mental. Quienes toman una dosis experimentan dificultades de coordinación, atención, aprendizaje y memoria, les cuesta más reaccionar, tienen una mayor latencia de respuesta y movimientos más lentos.^{28,29} Los estudios con animales de laboratorio han demostrado que a los que se les da estos fármacos muestran dificultades en el desempeño de sus actividades habituales, aprendizaje y memoria.³⁰

Los fármacos neurolépticos causan signos físicos evidentes, presentes en la enfermedad de Parkinson, como la rigidez muscular, especialmente en altas dosis. Sin embargo tienen menos propensión a causar el típico temblor de la enfermedad de Parkinson. En dosis bajas, la característica rigidez muscular puede no producirse o ser muy leve por lo que solo suelen diagnosticarse los llamados efectos secundarios parkinsonianos, o efectos secundarios extrapiramidales, cuando se están tomando dosis relativamente altas de neurolépticos.

Figura 2. *Sistema extrapiramidal*



Se denomina sistema extrapiramidal para distinguirlo de los haces de fibras que viajan por las pirámides de la médula y transmiten mensajes sobre el movimiento voluntario entre el cuerpo y el cerebro. El sistema extrapiramidal consiste en un conjunto de tractos fibrosos que subyacen a la parte principal del cerebro y que reciben estímulos desde varias zonas de este, incluyendo la sustancia negra y los ganglios basales. Este sistema está implicado en los reflejos, locomoción, movimientos complejos y el control postural. Hay conexiones entre el sistema extrapiramidal y áreas del cerebro que controlan el pensamiento, la motivación y las emociones. Los transmisores más importantes en el sistema incluyen la dopamina, acetilcolina, GABA y glutamato.

No obstante, dosis menores producen signos de la enfermedad de Parkinson menos evidentes, como movimientos más lentos, y la pérdida de la expresión facial normal. Es lógico que el bloqueo de la dopamina se exprese a lo largo de una línea continua de síntomas. Sabemos de estudios con animales que a niveles muy altos de bloqueo de la dopamina se les produce un estado en el cual están rígidos y son incapaces de moverse, aunque

estén conscientes. Este estado es conocido como «catalepsia». En dosis de moderadas a altas los neurolépticos causan signos típicos de la enfermedad de Parkinson, esto es, rigidez muscular, *enlentecimiento físico y mental y aplanamiento emocional*. En dosis más bajas no hay razones para pensar que esos procesos no estén presentes de forma más atenuada.

Además de los efectos de la desactivación, la mayoría de los neurolépticos parece inducir un estado de inquietud intensa. *A este estado se le llama «acatisia» y suele ser una experiencia extremadamente desagradable*. Las personas se sienten obligadas a moverse y experimentan un sentimiento de tensión psíquica o ansiedad. Este fenómeno se considera habitualmente como un efecto extrapiramidal porque se piensa que se debe a los efectos de los fármacos en los ganglios basales o en el sistema extrapiramidal. Sin embargo, el mecanismo preciso por el que ocurre sigue siendo desconocido.

Entonces, ¿cómo puede este estado inducido por fármacos ser útil en el tratamiento de problemas psiquiátricos o psicológicos? Una perspectiva centrada en el fármaco consideraría que la inducción de este estado parecido a la enfermedad de Parkinson es responsable de su supuesta utilidad en la psicosis y otros trastornos psiquiátricos. En este sentido, actúan como una camisa de fuerza con efectos sobre la conducta y los procesos mentales. Reduce el movimiento físico y el nivel de conciencia, lo cual puede ser útil en personas superactivadas o agresivas. Producen somnolencia, lo cual puede ayudar a alguien con problemas severos de insomnio. Su efecto antipsicótico se relaciona con su capacidad de entorpecer y abotargar toda actividad mental. Al enlentecer todos los procesos mentales ayudan a contener pensamientos y experiencias anormales, como los delirios y las alucinaciones. En conclusión, pueden ser útiles para los síntomas agudos de la psicosis o los conocidos como «síntomas positivos» de la esquizofrenia. Si embargo, no hay indicios de que sean selectivos para los pensamientos anormales, y las observaciones de las personas que han tomado estos fármacos para

diversos trastornos indican que afectan a todos los procesos mentales.³¹

No resulta claro, desde una perspectiva centrada en el fármaco, en qué medida los efectos de los neurolépticos pueden ser útiles para los llamados «síntomas negativos».

Tabla 3. *Síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia*

Síntomas positivos	Síntomas negativos
1. Alucinaciones	1. Habla reducida
2. Delirios	2. Motivación reducida
3. Sentimientos de ser controlado	3. Aislamiento social
4. Sentimientos de lectura, difusión o interferencia del pensamiento con un discurso incoherente o tangencial	4. Embotamiento emocional

La mayoría de los psiquiatras sabe todo esto. Por supuesto, los efectos de los neurolépticos se parecen a los síntomas negativos de la esquizofrenia que incluyen apatía, motivación disminuida y aplanamiento emocional. Todos ellos pueden ser también consecuencia de la toma de fármacos neurolépticos y los estudios muestran que tienden a mejorar cuando las dosis de neurolépticos se reducen.³² Sin embargo, hay personas con síntomas positivos o agudos que pueden presentar síntomas negativos porque están tan preocupadas con sus experiencias mentales internas que pueden llegar a aislarse de la interacción social y estar físicamente inactivas. En estas personas los fármacos pueden ser capaces de mejorar su actividad física y social al suprimir sus procesos mentales. A pesar de ello, es difícil entender cómo los déficits observados a más largo plazo en algunas personas con diagnóstico de esquizofrenia pueden verse aliviados por fármacos que «desactivan».

Efectos de la retirada del fármaco

Los neurolépticos son fármacos sedativos que disminuyen la actividad del sistema nervioso. El sistema nervioso intenta contrarrestar sus efectos produciendo, por ejemplo, más receptores para la dopamina. Cuando se interrumpe la toma de los fármacos las adaptaciones previas del cerebro hacen que todo el sistema nervioso esté sobreactivado hasta que se readapta de nuevo a la ausencia del fármaco. Así, las personas que abandonan los neurolépticos reducen la duración del sueño y se sienten físicamente agitadas y mentalmente alertas o ansiosas. Otros efectos físicos de los fármacos pueden mostrarse de forma diferente. Estos fármacos reducen la motilidad intestinal provocando estreñimiento (fármacos similares se utilizan para combatir las náuseas y los mareos). Su retirada se asocia con frecuencia a náuseas y diarrea, y ocasionalmente vómitos. Como se explica más ampliamente en los capítulos 3 y 10, la retirada puede inducir síntomas psicóticos de forma ocasional.

¿Viejos o nuevos antipsicóticos?

Se cree que algunos de los fármacos antipsicóticos recientes trabajan sobre las mismas bases que los más antiguos, bloqueando la actividad de la dopamina y produciendo un estado parecido a una afectación por la enfermedad de Parkinson. La risperidona, por ejemplo, provoca claros síntomas parkinsonianos en dosis de moderadas a altas. Sin embargo, otros pueden actuar de forma diferente aunque aún no se sabe seguro cómo. La olanzapina y la clozapina parecen inducir síntomas parkinsonianos en dosis altas y en dosis menores siguen presentando importantes propie-

dades sedativas asociadas a la supresión de experiencias psicóticas como delirios y alucinaciones. En particular, las personas que toman clozapina pasan mucho tiempo adormecidas, se encuentran más calmadas y algunas, obviamente, se ven menos afectadas por sus pensamientos internos. Otro efecto muy característico de ambos fármacos es que estimulan el apetito y provocan que las personas incrementen sustancialmente de peso. De hecho parece que poseen un efecto disruptivo en el sistema metabólico. Ambos fármacos afectan a una amplia gama de sustancias de la química cerebral, incluidas la noradrenalina, la histamina, la serotonina y la acetilcolina, además de la dopamina. No se sabe con certeza cómo producen sus efectos, pero su impacto en todos o en alguno de esos sistemas puede favorecerlos.

Pruebas a favor de su utilización

EL USO A CORTO PLAZO EN LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

Varios estudios aleatorios con placebo muestran que los neurolepticos reducen la perturbación general que experimentan las personas que sufren un episodio agudo de psicosis. También reducen la intensidad de experiencias anormales como delirios y alucinaciones en mayor medida que el placebo. Esto no debería constituir una sorpresa, dado que conocemos sus efectos más globales. De todos modos, que los neurolepticos sean superiores en esos aspectos a otras clases de fármacos sedativos es menos cierto. Por ejemplo, un antiguo ensayo aleatorio y controlado que comparaba un neuroleptico clásico denominado clorpromazina (Largactil o Toracine) con opio en personas con psicosis aguda demostró una mejoría similar en ambos fármacos al cabo de tres semanas.³³ Siete estudios han comparado neurolepticos con benzodiazepinas como el diazepam (Valium) y el lorazepam.³⁴ Tres

de esos estudios demostraron que el neuroléptico era superior, tres que las benzodiazepinas eran superiores y uno no permitía llegar a una conclusión. Dado que el principal efecto de las benzodiazepinas es la sedación, pueden reducir el nivel de alerta y la activación psicomotriz, lo que podría explicar sus beneficios. De todos modos, varios estudios demuestran que reducen los síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones igual de bien que los neurolépticos. En cambio, dos estudios que compararon los primeros neurolépticos con los barbitúricos, otro tipo de fármaco sedativo, hallaron que los neurolépticos eran superiores.³⁵⁻³⁶

Es decir, los estudios muestran que, por término medio, a corto plazo los fármacos neurolépticos reducen el impacto de los síntomas psicóticos y otras manifestaciones de los episodios psicóticos agudos mejor que el placebo. Sin embargo, no está claro que sean superiores a otros fármacos sedativos.

La siguiente cuestión es saber si todos los que reciben estos fármacos se benefician en la misma medida y si puede haber personas a las que les vaya igual de bien sin fármacos.

En los años setenta había algún interés en esta cuestión, actualmente relegada al olvido. En la década de 1970 Loren Mosher, un psiquiatra americano, puso en marcha el proyecto Soteria en San Diego, California. Fue una unidad familiar pequeña, diseñada para hacerse cargo de personas con trastornos psicóticos o esquizofrenias, que evitaba el uso de fármacos neurolépticos en lo posible. Se compararon los resultados de las personas que participaron en el proyecto Soteria con los de un grupo similar tratado en hospitales psiquiátricos convencionales. Los resultados mostraron que las personas del proyecto Soteria fueron tan buenas como las del grupo de comparación, usando muchos menos fármacos.³⁷ El 30 por ciento de los participantes en Soteria evitó completamente el uso de fármacos neurolépticos. Un estudio más reciente en Finlandia demostró que el 43 por ciento de los pacientes podía ser manejado con éxito sin ningún fármaco neuroléptico.³⁸ Por tanto, es posible que un tercio o más de los pa-

cientes con un episodio de psicosis pueda recuperarse sin la necesidad de fármacos neurolépticos.

Es también ampliamente conocido que otro 30 por ciento de los pacientes permanecen perturbados incluso usando estos fármacos. Se dice que las personas en esta situación padecen una esquizofrenia «resistente al tratamiento» y son a quienes se recomienda la clozapina. Los estudios que comparan la clozapina con otros neurolépticos (principalmente haloperidol) para personas en esta situación demuestran que la clozapina es superior al menos a corto plazo, aunque estudios más prolongados presentan diferencias menores.³⁹ Se reserva la clozapina a personas en las que otros tratamientos han fracasado, por el riesgo de desarrollar una enfermedad mortal de la sangre denominado agranulocitosis. Esta es una condición en la que los glóbulos blancos se reducen drásticamente y puede llegar a causar la muerte al suprimir la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones.

La clozapina puede ayudar a parte de las personas que no han respondido bien a otros fármacos, pero lamentablemente sabemos que muchas de ellas continuarán experimentando síntomas y dificultades. Por tanto, puede que solo sean una minoría las personas que, padeciendo una crisis psicótica aguda, lleguen a beneficiarse de la toma de fármacos neurolépticos. Tampoco sabemos si los neurolépticos son superiores a otro tipo de fármacos sedativos en tal situación.

EL USO A LARGO PLAZO PARA PREVENIR LA RECAÍDA

Los neurolépticos se usan desde una perspectiva a largo plazo tanto para personas que se han recuperado totalmente del episodio psicótico como para las que en alguna medida continúan experimentando síntomas. En el primer caso, se recomienda el tratamiento a largo plazo porque se cree que reduce las posibilidades de sufrir una recaída. En el segundo, porque se cree que sin los fármacos neurolépticos la persona empeoraría, es decir, se piensa que es necesario el tratamiento continuado para redu-

cir la intensidad de los síntomas. Muchos estudios no han distinguido esas dos situaciones claramente, y la mayor parte incluyen a personas de ambas categorías.

Como se explicó en el capítulo 3, los ensayos controlados y aleatorizados de tratamientos a largo plazo para gente diagnosticada de esquizofrenia reclutan a personas que han estado tomando neurolépticos, por lo general a largo plazo, que a la mitad de ellas se los cambian por una falsa pastilla o placebo. Es muy probable que esas personas puedan experimentar síntomas de discontinuidad y que sean vulnerables al resto de efectos adversos asociados a la retirada de la medicación neuroléptica, incluida la psicosis por discontinuidad (psicosis por hipersensibilidad) y la inducción de una recaída asociada al estrés por discontinuidad. Por tanto, el estado mental y la conducta de muchas personas en el grupo placebo pueden parecer deteriorados como consecuencia de la retirada del fármaco, algo totalmente ajeno a cualquier efecto del trastorno subyacente. Pero esto se ha soslayado por completo en los estudios de tratamiento a largo plazo, en los que cualquier empeoramiento es simplemente etiquetado como una recaída.

En conclusión, se trata de ensayos que no pueden decirnos nada sobre si tomar fármacos neurolépticos a largo plazo es mejor que dejar de tomarlos a partir del momento en que la persona se encuentre mentalmente bien. Todo lo que indican es que la gente que ha dejado la medicación después de tomarla largo tiempo, especialmente si la retirada es rápida, experimenta más problemas que las personas que continúan tomándolas —lo que no es lo mismo.

Debo señalar que existe hoy en día un consenso abrumador respecto a que las personas que padecen episodios psicóticos o esquizofrenia deben tomar medicación a largo plazo para prevenir recaídas o deterioro. En la práctica se alienta a muchos de estos pacientes a ingerir estos fármacos durante toda su vida. Sin embargo, creo que el uso a largo plazo de esta medicación no se apoya en pruebas fiables, porque los estudios de investigación han pasado

por alto las consecuencias adversas de interrumpir la medicación de la gente que ha pasado a tomar placebo. Esto no es lo mismo que decir que el tratamiento es definitivamente inútil. Simplemente no tenemos pruebas para formarnos un juicio seguro sobre la eficacia de estos fármacos en tales situaciones. No hay estudios que demuestren que tomar fármacos neurolépticos desde el primer momento y a largo plazo es superior a tomarlos durante poco tiempo procediendo luego a una lenta y cuidadosa retirada. En suma, existen estudios que nos hablan sobre todo de tasas de recaídas, sin hacer caso en su mayor parte de otros aspectos de los resultados, como la capacidad general de funcionar, de trabajar, de tener relaciones o de disfrutar de la vida.

Mucha gente ha tenido la experiencia de ver a alguien que ha estado tomando esos fármacos y recae o empeora al poco de dejarlos, lo que parece probar que es necesario tomarlo y ciertamente convence a la mayor parte de los profesionales de la salud mental de que se requiere un tratamiento a largo plazo. Lo que he querido señalar es que la recaída o el empeoramiento tras la interrupción de la ingesta de fármacos neurolépticos puede ser una consecuencia del proceso de retirada del fármaco, más que la reaparición del trastorno previo. El tratamiento a largo plazo podría ser beneficioso, pero no conocemos la dimensión y el alcance de tales beneficios.

Al contrario, puede que no tenga valor profiláctico alguno. Puede ser simplemente que la medicación psiquiátrica usada a largo plazo sea difícil de retirar. Las pruebas sugieren que si la retirada se hace lenta y cuidadosamente, el riesgo de desarrollar problemas es menor.⁴⁰

EL USO A LARGO PLAZO PARA LA SUPRESIÓN DE SÍNTOMAS

Otra justificación para un tratamiento con fármacos a largo plazo es su indicación en personas que mantienen de forma continua síntomas psicóticos. Aunque muchas de ellas se recuperan, al menos en parte, de un episodio psicótico agudo, otras permanecen

severamente trastornadas, y algunas, aunque mejoren, continúan experimentando síntomas y dificultades residuales. Puesto que los fármacos neurolépticos pueden suprimir los síntomas psicóticos en algunas personas a corto plazo, usarlos de manera continuada podría beneficiar a aquellas que experimentan esas dificultades de forma mantenida. No obstante, y como se ha explicado en los capítulos previos, conocemos la capacidad del cuerpo para contrarrestar los efectos de la toma de sustancias extrañas. Por desgracia, es un fenómeno que no ha sido seriamente considerado en muchos de los estudios relacionados con los fármacos usados en los tratamientos psiquiátricos y hay poca investigación que pueda ayudarnos a averiguar qué ocurre y en qué medida. Sabemos que el uso de los fármacos neurolépticos causa un incremento compensatorio del número y sensibilidad del particular tipo de receptores que bloquean (el receptor D_2).^{*} Un experimento reciente con animales muestra que los efectos característicos de los neurolépticos en la conducta animal se reducen a lo largo del tiempo.⁴¹ Es como si la desactivación mental inducida por fármacos también se redujera con su uso prolongado. Incrementar la dosis puede restaurar temporalmente los efectos del fármaco, pero con el tiempo el cuerpo contrarrestará también las dosis mayores.

En resumen, los estudios que pueden citarse para apoyar la eficacia del tratamiento a largo plazo para prevenir el deterioro de las personas con síntomas crónicos son los mismos estudios que se citan para la prevención de la recaída. Estos estudios incluyen tanto a personas que evolucionan de forma sintomática como a otras que se han recuperado completamente de un episodio agudo de psicosis. Las mismas consideraciones hechas sobre los efectos adversos de la discontinuación del tratamiento previo con fármacos y la asignación al grupo placebo se pueden aplicar a la

^{*} Han sido identificados varios tipos de receptores de la dopamina. Hasta ahora se conocen al menos cuatro. (*N. de la A.*)

situación de supresión de síntomas en alguien con sintomatología crónica. La suspensión del tratamiento previo a las personas asignadas al grupo placebo puede producir un empeoramiento debido a los síntomas por retirada (psicosis por hipersensibilidad), recaída inducida por la retirada u otros efectos adversos. Por tanto, las personas que pasan al grupo placebo tal vez empeoren, lo que ha sido por lo general interpretado como un agravamiento de la enfermedad previa. Sin embargo, puede que simplemente sean las consecuencias de la retirada de la medicación.

Por todo ello, es difícil saber si los fármacos neurolépticos son útiles cuando se toman a largo plazo en personas que presentan síntomas, como alucinaciones y delirios, continuados. Cualquier potencialidad que puedan tener para suprimir esos síntomas al principio puede disminuir a medida que el cuerpo se adapta a su uso. Los ensayos clínicos que se supone que apoyan este tipo de utilización son incorrectos porque no tienen en cuenta los efectos de la discontinuación del fármaco sobre las personas que son asignadas al grupo placebo.

Algunos psiquiatras e investigadores han sugerido que el uso prolongado de estos fármacos puede empeorar los síntomas psicóticos. La explicación propuesta es que los niveles netos de la actividad dopaminérgica pueden verse incrementados por la respuesta del cuerpo al bloqueo de la dopamina por el fármaco. Se cree que también podría ser esta la explicación de la disquinesia tardía, el trastorno del movimiento producido por el uso continuado a largo plazo de neurolépticos. Esta condición, a veces denominada «psicosis tardía» (*tardive psychosis*), se ha llamado asimismo psicosis por hipersensibilidad, a partir de la hipótesis sugerida por el hallazgo del incremento de la sensibilidad de los receptores de la dopamina. De todos modos, su existencia no ha sido probada, ya que muy poca gente es tratada sin estos fármacos, y parece difícil averiguar si el deterioro en algunas personas con esquizofrenia está causado por el uso continuado a largo plazo de los fármacos o es parte de la evolución de la propia esquizofrenia.

El uso de neurolépticos en otras situaciones

Los efectos físicos de los neurolépticos los hacen útiles para controlar la agresividad y el comportamiento disruptivo. Por tanto, se prescriben a ancianos con demencia que a veces se agitan y a personas con discapacidades intelectuales. Se prescriben a personas con ansiedad, en parte por sus efectos sedativos, dado que su capacidad para enlentecer y reducir el pensamiento puede ser útil en estos casos. A veces son prescritos a personas con depresión, a menudo para ayudar con la ansiedad asociada. También suelen prescribirse a personas con diagnóstico de trastorno de personalidad. En los últimos años se ha producido un preocupante incremento de los niveles de prescripción de estos fármacos a niños y jóvenes.⁴² En la mayoría de los casos se trata de niños no psicóticos, lo que sugiere que se usan como una medida general para el control de su conducta.⁴³ Hay pocos indicios de que el uso de fármacos neurolépticos produzca algún beneficio reseñable en estas situaciones.

Efectos adversos frecuentes

- *Efectos secundarios extrapiramidales.* Este es un término utilizado para describir los síntomas producidos por el impacto de los fármacos en el sistema extrapiramidal del cerebro. Estos síntomas incluyen rigidez muscular del tipo de la enfermedad de Parkinson, enlentecimiento de los movimientos y del pensamiento. A veces puede aparecer una severa reacción distónica aguda. Cuando esto ocurre los músculos

se ponen rígidos, en ocasiones inmediatamente después de tomar el fármaco. Lo más frecuente es que afecte a los músculos del cuello y la cabeza, es atemorizante y doloroso, y a veces puede ser peligrosa si paraliza los músculos de la garganta o, más raramente, los de la respiración, pudiendo llegar a provocar asfixia. En torno al 10 por ciento de las personas tratadas con los antiguos neurolépticos desarrollan una reacción distónica, que es más frecuente en personas jóvenes. Afortunadamente es fácil de tratar dando una dosis de un fármaco anticolinérgico, como biperideno o prociclidina, que contrarresta los efectos del bloqueo dopaminérgico de los neurolépticos. Rara vez es fatal, aunque pueda serlo en alguna ocasión. La acatisia se incluye también dentro de los efectos secundarios extrapiramidales, aunque se desconoce el mecanismo exacto que la causa. Es difícil de tratar, y no existe ningún tratamiento farmacológico adicional efectivo.

- *Síndrome neuroléptico maligno*. Es una reacción infrecuente que ocurre aproximadamente en el 0,5 por ciento de las personas que toman por primera vez neurolépticos. Está causada probablemente, al menos de forma parcial, por sus efectos en el sistema extrapiramidal, pero de nuevo se desconoce el mecanismo exacto. Consiste en una reacción repentina por la cual las personas tienen fiebre alta y rigidez muscular. Se estima que el riesgo de muerte se halla en torno al 20 por ciento y no se dispone de un tratamiento específico.
- *Disquinesia tardía*. Es un síndrome que surge después de utilizar neurolépticos durante largo plazo. Se inicia con la presencia de movimientos involuntarios, tales como relamerse los labios, movimientos de la lengua, espasmos o tics faciales. Normalmente afecta a la cara pero también se da en otros grupos musculares. Puede ser permanente, es decir, permanecer tras la interrupción de la toma del fármaco. Es probable, también, que se deba al impacto de los neurolépticos en

el sistema extrapiramidal. Se cree que ocurre como consecuencia de la sobrecompensación del sistema de la dopamina, posiblemente por el incremento en número y sensibilidad de los receptores de la dopamina, aunque es probable que haya otros factores implicados. Además de los movimientos anormales, varios estudios sugieren que el deterioro mental es parte integrante del síndrome de la disquinesia tardía.⁴⁴ Esto ha llevado a los expertos a concluir que la disquinesia tardía es una condición que se deriva del daño inducido en el cerebro por el fármaco, daño que se manifiesta en movimientos anormales y en un tipo de disminución de las habilidades mentales similar al que se observa en la demencia.⁴⁵ Otras enfermedades neurológicas que incluyen movimientos anormales, como la corea de Huntington y la enfermedad de Parkinson, también se acompañan de déficits cognitivos, por tanto, esto no debería sorprendernos. La literatura psiquiátrica convencional suele pasar por alto este aspecto de la disquinesia tardía y ha habido poco interés en profundizar en su investigación. Generalmente se estima que al menos el 20 por ciento de los pacientes con neurolépticos clásicos desarrolla disquinesia tardía si los toman a largo plazo.⁴⁶ Ocurre con más frecuencia en las personas mayores. Puede ser menos frecuente con el uso de los neurolépticos de nueva generación, pero esto aún no ha sido determinado de forma concluyente.

- *Cambios estructurales en el cerebro.* Dos estudios recientes indican que el uso de neurolépticos durante semanas o meses se asocia con la reducción en la cantidad de las células nerviosas o neuronas conocidas como «sustancia gris» del cerebro.^{47,48}
- *Efectos sobre el corazón.* Todos los fármacos neurolépticos causan un defecto en la capacidad del músculo cardíaco para conducir los impulsos eléctricos que puede detectarse bajo la forma de anomalías del electrocardiograma (ECG), un registro de la actividad eléctrica del corazón. En particular los fármacos pueden prolongar parte de este registro (el inter-

valo QT) y causar latidos irregulares y arritmias. Estos efectos pueden provocar la muerte de las personas que toman neurolépticos.

- *Anormalidades metabólicas.* Todos los neurolépticos pueden causar aumento de peso y predisposición a desarrollar diabetes y trastornos coronarios. La olanzapina y la clozapina provocan una sustancial ganancia de peso en muchas de las personas que las toman, así como un importante incremento del apetito y ansia por las comidas dulces. Parece tratarse de un efecto global en que está implicado un trastorno del proceso metabólico normal derivado del impacto del neuroléptico en parte porque puede generar resistencia a la insulina, la hormona que regula el metabolismo corporal. Las consecuencias incluyen un riesgo aumentado de diabetes y colesterol elevado.
- *Anormalidades hormonales.* La dopamina reduce la producción de la hormona prolactina. Por tanto, inhibir la actividad de la dopamina conlleva el incremento de los niveles de la prolactina. Es la hormona que estimula la producción de leche materna, y cuando sus niveles son altos puede hacer crecer los pechos en los hombres, y producir galactorrea, infertilidad, impotencia, reducción del deseo sexual y un efecto de pérdida de masa ósea u osteoporosis en hombres y mujeres. Los niveles de prolactina deberían controlarse regularmente para estar seguros de que permanecen dentro de los límites normales. Se ha dicho que alguno de estos fármacos, como la clozapina y la quetiapina, no incrementan los niveles de prolactina.
- *Otros efectos indeseados.* Muchos de los neurolépticos contrarrestan la actividad del neurotransmisor acetilcolina y producen los llamados «efectos anticolinérgicos». Estos incluyen síntomas como boca seca, visión borrosa y estreñimiento. Muchos de estos fármacos causan hipotensión postural, que consiste en el descenso de la presión sanguínea al ponerse de pie, debido al efecto de estos fármacos en un tipo de neuroreceptores de la noradrenalina, y es peligroso por el riesgo

de caídas. Muchos neurolépticos pueden provocar ataques epilépticos, y la clozapina es el peor en este aspecto. La clozapina también puede causar un peligroso descenso de los glóbulos blancos, los que proporcionan la inmunidad del cuerpo a las infecciones, causando un estado conocido como neutropenia, agranulocitosis en su forma más grave. La agranulocitosis es especialmente peligrosa porque puede llevar rápidamente a la muerte por infecciones comunes. Todos los que toman clozapina requieren una monitorización de los glóbulos sanguíneos para asegurarse que este efecto sea rápidamente detectado y el uso de la clozapina se interrumpa de forma inmediata.

- *Incremento de la mortalidad.* Varios estudios han determinado que las personas que toman neurolépticos en una perspectiva a largo plazo padecen una tasa de mortalidad superior a la de la población general. Aunque parte de este incremento de riesgo pueda ser debido al estilo de vida de los pacientes psiquiátricos durante largo tiempo, como la alta tasa de consumo de tabaco y la escasez de ejercicio, algunos estudios indican que, aun teniendo en cuenta estos factores de estilo de vida, los fármacos desempeñan su papel. Estar tomando más de un tipo de fármaco neuroléptico se asocia a un particular alto riesgo de muerte prematura.⁴⁹

¿Qué es lo inadecuado en el modo como se usan habitualmente los neurolépticos?

A pesar de sus tremendos efectos negativos, los neurolépticos se prescriben ampliamente y su uso se está incrementando. En mi opinión se están prescribiendo a demasiadas personas, por demasiado tiempo y, a menudo, en dosis altas. Una revisión reciente

mostraba que muchos de los neurolépticos se usan por lo general en dosis superiores a las que han demostrado ser clínicamente efectivas.⁵⁰ Una investigación del gobierno británico en 2007 concluyó que uno de cada tres pacientes psiquiátricos estaba tomando dosis más altas de fármacos psiquiátricos de lo que necesitaban.⁵¹ Los neurolépticos suelen prescribirse por norma a la mayor parte de las personas que comienzan a experimentar síntomas psicóticos. Es muy raro que a alguien que experimente síntomas psicóticos se le ayude a recuperarse sin fármacos. Se hace así a pesar de que se sabe, por estudios históricos y por proyectos actuales que intencionadamente minimizan el uso de fármacos, que al menos un tercio de las personas pueden recuperarse sin neurolépticos. Hace tan solo una década, aún se aceptaba trabajar sin tratamiento neuroléptico con alguien en un primer episodio de psicosis a fin de obtener un diagnóstico más claro y permitir en algunos casos dar tiempo a los síntomas para que remitieran sin medicación. Esta práctica ha llegado a ser menos frecuente y está cada vez más extendida la opinión de que el tratamiento con fármacos es siempre bueno.

Se publica, por ejemplo, cada vez más literatura sobre los beneficios de una intervención temprana en la psicosis, y sobre la dudosa práctica de utilizar fármacos antipsicóticos para prevenir el inicio de la psicosis entre los jóvenes. Se está desarrollando la perspectiva de que el tratamiento temprano con fármacos puede prevenir las consecuencias más graves de la esquizofrenia. Pero este pensamiento se basa en una incorrecta interpretación de una observación bien conocida. Se sabe desde hace tiempo que las personas cuya psicosis se desarrolla de una forma lenta y gradual padecen una condición más grave y dañina, y son menos propensas a recuperarse completamente que las personas cuyos síntomas aparecen de repente. Este hecho bien conocido se ha reinterpretado afirmando que es la «duración sin tratamiento de la psicosis», en otras palabras, la demora en iniciar el tratamiento, la que determina el desenlace de la esquizofrenia. Pero las personas cuya psicosis se desarrolla gradualmente tenderán a buscar tra-

tamiento más adelante en el curso de su evolución. Una larga «demora en tratar la psicosis» puede meramente indicar que ha habido un inicio lento, lo que se sabe que predice una recuperación menor. No hay pruebas para justificar el cambio en la preocupación con el inicio para retrasar el tratamiento. La comunidad psiquiátrica ha dejado de hablar sobre la relación entre la forma de inicio de las psicosis y el resultado del tratamiento, y ha empezado a centrarse en cómo asegurar que las personas comiencen el tratamiento cuanto antes. Es tan solo un ejemplo del incremento de la tendencia desde hace unos pocos años a fijarse en los beneficios del tratamiento farmacológico y pasar por alto su lado negativo.

Otro tópico actual es que el episodio agudo se trata fácilmente y solo dura unas pocas semanas como máximo. Si los síntomas no han cedido en ese tiempo, se apremia a incrementar las dosis de neurolépticos que se están usando, añadir otro o comenzar con la clozapina. Parte de esta presión procede de la carestía de las camas de hospitalización de agudos. También de la impaciencia habitual del profesional y de su necesidad de intervención activa en vez de esperar y promover una recuperación natural. Sin embargo, los episodios psicóticos pueden tardar más tiempo en resolverse por sí mismos. Las personas que podrían recuperarse a su propio ritmo son sometidas a un régimen de dosis altas de fármacos o con clozapina, porque el sistema de salud mental no está preparado para esperar su recuperación espontánea.

Es decir, las personas que comienzan un tratamiento neuroléptico podrían no haberlo necesitado, y esto incluye a un número cada vez mayor de niños. Buena parte de las personas que llegan a la psicosis pueden recuperarse sin el uso de fármacos neurolépticos, si se les facilita ayuda y apoyo. A otras que de forma clara pueden beneficiarse de un uso temporal de estos fármacos se les dan dosis grandes y, como se dijo antes, millones de personas en todo el mundo son inducidas a tomar fármacos neurolépticos durante años basándose en pruebas que son fundamentalmente erróneas.

Sopesando cuándo usar neurolépticos

Los neurolépticos, o antipsicóticos, son fármacos potentes. Muchos de ellos producen un estado similar a la enfermedad de Parkinson, en que la actividad física y los procesos mentales se enlentecen y reducen. Estos efectos pueden ser útiles para suprimir experiencias mentales anormales como delirios y alucinaciones y para el control de la conducta disruptiva.

Para cada persona, la decisión de tomar o no neurolépticos, o dejar de tomarlos una vez iniciado el tratamiento, depende de un delicado equilibrio entre muchas consideraciones. Para alguien sometido a la tortura de sufrir alucinaciones y que vive encerrado en su mundo mental de preocupaciones, el empezar a usarlos puede tener efectos sorprendentes y útiles. Muchos usuarios testifican que el fármaco les ayuda a suprimir el mundo mental anómalo en que estaban absortos y a reincorporarse a la realidad. Sin embargo, este beneficio conlleva un alto precio. La mayor parte de las personas encuentran la experiencia de tomar estos fármacos desagradable. No les gusta tener el pensamiento enlentecido, el cuerpo más lento y su vida emocional aplanada. La acatisia es también un estado muy desagradable y otros «efectos extrapiramidales», tales como la rigidez muscular, son horribles. Los fármacos que tienen menos tendencia a producir estos efectos son la clozapina y la olanzapina, pero parecen impactar interfiriendo en el proceso metabólico del cuerpo, causando un importante aumento de peso en algunos casos y diabetes, y otras anormalidades, como el incremento de riesgo de enfermedades del corazón a largo plazo. El incremento de la prolactina tiene efectos desagradables y todos los neurolépticos son potencialmente dañinos para el corazón. Se ha demostrado que están asociados a la reducción de la esperanza de vida. Como si ello no bastara, los neurolépticos reducen el volumen cerebral de forma apreciable

en imágenes cerebrales tras solo unos meses de uso. Después de varios años de uso pueden causar trastornos neurológicos como la disquinesia tardía, con movimientos anormales involuntarios que probablemente vayan acompañados de deterioro mental. Lo peor de todo es que este estado puede ser permanente, es decir, persiste tras la interrupción de la medicación.

No hay pruebas que justifiquen el uso de estos fármacos a largo plazo. Aunque teóricamente pudiera ser útil el tratamiento en personas que experimentan síntomas persistentes, no sabemos con certeza si los efectos útiles de los neurolépticos se mantienen, o si el cuerpo se adapta y los contrarresta. A menudo también es difícil decir que una persona está realmente mejor después de empezar a tomar un fármaco que antes. Aunque hubiera indicios de que el tratamiento neuroléptico a largo plazo es beneficioso, las consecuencias son tan graves y debilitantes que puede ser preferible sufrir recaídas más frecuentes o niveles más altos de síntomas que soportar el tratamiento.

A las personas que rechazan la medicación a largo plazo por lo general se las etiqueta como difíciles e incumplidoras, pero pueden estar tomando una elección perfectamente razonable, una decisión correcta sustentada en sus experiencias negativas con la terapia farmacológica. Sin embargo, abandonar una medicación que se ha estado tomando durante largo tiempo puede ser un proceso difícil, como se describe en el capítulo 10. Más que ser rechazadas como difíciles, las personas que quieren dejar la medicación deberían recibir apoyo para minimizar las complicaciones que acarrea. Uno de los problemas para salir de los fármacos psiquiátricos es que existe el prejuicio profundamente arraigado de que son indispensables. Una actitud de apoyo y una perspectiva más optimista podría hacer posible que más personas pudieran dejar su tratamiento farmacológico con éxito.

Referencias bibliográficas

- 25 BELMAKER, R.H. y WALD, D., «Haloperidol in normals», *The British Journal of Psychiatry* 131 (1977), pp. 222-223.
- 26 HEALY, D. y FARQUHAR, G., «Immediate effects of droperidol», *Human Psychopharmacology* 13 (1998), pp. 113-120.
- 27 BREGGIN, P.R., *Toxic Psychiatry*, Londres, Fontana, 1993.
- 28 RAMAEKERS, J.G.; LOUWERENS, J.W.; MUNTJEWERFF, N.D.; MILIUS, H.; DE BIE, A.; ROSENZWEIG, P. *et al.*, «Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic», *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19(3) (1999), pp. 209-221.
- 29 MCCLELLAND, G.R.; COOPER, S.M. y PILGRIM, A.J., «A comparison of the central nervous system effects of haloperidol, chlorpromazine and sulpiride in normal volunteers», *The British Journal of Clinical Pharmacology* 30(6) (1990), pp. 795-803.
- 30 GEMPERLE, A.Y.; McALLISTER, K.H. y OLPE, H.R., «Differential effects of iloperidone, clozapine, and haloperidol on working memory of rats in the delayed non-matching-to-position paradigm», *Psychopharmacology (Berl)* 169(3-4) (2003), pp. 354-364.
- 31 MONCRIEFF, J.; COHEN, D. y MASON, J.P., «The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data», *Acta Psychiatrica Scandinavica* 120 (2010), pp. 102-111.
- 32 SEIDMAN, L.J.; PEPPEL, J.R.; FARAONE, S.V.; KREMEN, W.S.; GREEN, A.I.; BROWN, W.A. y TSUANG, M.T., «Neuropsychological performance in chronic schizo-

- phrenia in response to neuroleptic dose reduction», *Biological Psychiatry* 33(8-9) (1993), pp. 575-584.
- 33 ABSE, D.W.; DAHLSTROM, W.G. y TOLLEY, A.G., «Evaluation of tranquilizing drugs in the management of acute mental disturbance», *The American Journal of Psychiatry* 116 (1960), pp. 973-980.
- 34 WOLKOWITZ, O.M. y PICKAR, D., «Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal», *The American Journal of Psychiatry* 148(6) (1991), pp. 714-726.
- 35 CASEY, J.F.; LASKY, J.J.; KLETT, C.J. y HOLLISTER, L.E., «Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. A comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital», *The American Journal of Psychiatry* 117 (1960), pp. 97-105.
- 36 —; BENNETT, I.F.; LINDLEY, C.J.; HOLLISTER, L.E.; GORDON, M.H. y SPRINGER, N.N., «Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo», *AMA Archives of General Psychiatry* 2(2) (1960), pp. 210-220.
- 37 BOLA, J.R. y MOSHER, L.R., «Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria Project», *Journal of Nervous and Mental Disease* 191 (2003), pp. 219-229.
- 38 LEHTINEN, V.; AALTONEN, J.; KOFFERT, T.; RÄKKÖLÄINEN, V. y SYVÄLAHTI, E., «Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed?», *European Psychiatry* 15 (2000), pp. 312-320.
- 39 MONCRIEFF, J., «Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination», *The British Journal of Psychiatry* 183 (2003), pp. 161-166.
- 40 VIGUERA, A.C.; BALDESSARINI, R.J.; HEGARTY, J.D.; VAN KAMMEN, D.P. y TOHEN, M., «Clinical risk fol-

- lowing abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment», *Archives of General Psychiatry* 54(1) (1997), pp. 49-55.
- 41 SAMAHA, A.N.; SEEMAN, P.; STEWART, J.; RAJABI, H. y KAPUR, S., «'Breakthrough' dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time», *The Journal of Neuroscience* 27(11) (2007), pp. 2979-2986.
- 42 OLFSO, M.; BLANCO, C.; LIU, L.; MORENO, C. y LAJE, G., «National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs», *Archives of General Psychiatry* 63 (2006), pp. 679-685.
- 43 WONODI, I.; REEVES, G.; CARMICHAEL, D.; VEROVSKY, I.; AVILA, M.T.; ELLIOTT, A.; HONG, E.; ADAMI, H. y THAKER, G.K., «Tardive dyskinesia in children treated with atypical antipsychotic medications», *Movement Disorders* 22 (2007), pp. 1777-1782.
- 44 WADDINGTON, J. y YOUSSEF, H.A., «Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia», *Psychological Medicine* 26(4) (1996), pp. 681-688.
- 45 BREGGIN, P., «Brain damage, dementia and persistent cognitive dysfunction. Associated with neuroleptic drugs: evidence, etiology, implications», *Journal of Mind and Behavior* 11 (1990), pp. 425-464.
- 46 JESTE, D.V.; CALIGIURI, M.P.; PAULSEN, J.S.; HEATON, R.K.; LACRO, J.P.; HARRIS, M.J.; BAILEY, A.; FELL, R.L. y MCADAMS, L.A., «Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients», *Archives of General Psychiatry* 52(9) (1995), pp. 756-765.
- 47 LIEBERMAN, J.A.; TOLLEFSON, G.D.; CHARLES, C.; ZIPURSKY, R.; SHARMA, T.; KAHN, R.S. *et al.*, «Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-epi-

- sode psychosis», *Archives of General Psychiatry* 62 (2005), pp. 361-370.
- 48 DAZZAN, P.; MORGAN, K.D.; ORR, K.; HUTCHINSON, G.; CHITNIS, X.; SUCKLING, J. *et al.*, «Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the ÆSOP study», *Neuropsychopharmacology* 30(4) (2005), pp. 765-774.
- 49 JOUKAMAA, M.; HELIOVAARA, M.; KNEKT, P.; AROMAA, A.; RAITASALO, R. y LEHTINEN, V., «Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality», *The British Journal of Psychiatry* 188 (2006), pp. 122-127.
- 50 DAVIS, J.M. y CHEN, N., «Dose response and dose equivalence of antipsychotics», *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24(2) (2004), pp. 192-208.
- 51 HEALTHCARE COMMISSION, *Talking about Medicines. The Management of Medicines in Trusts Providing Mental Health Services*, Londres, Commission for Healthcare, Audit and Inspection, 2007.

5. ANTIDEPRESIVOS

En la década de 1950 comenzaron a utilizarse algunos fármacos con personas que estaban deprimidas, a los que se denominó antidepresivos. A un tipo de fármacos, muy parecidos a algunos de los primeros neurolépticos, se los llamó antidepresivos tricíclicos. Otro grupo de fármacos fueron conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa o IMAO. Estos fueron los principales tipos de antidepresivos usados hasta finales de la década de 1980. El Prozac estuvo disponible en 1988, y fue el primero de una serie de nuevos antidepresivos que se introdujeron en el mercado en los noventa conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Más tarde se les añadió otras clases de fármacos aceptados también como antidepresivos (incluidas la venlafaxina, la mirtazapina y la moclobemida).

Desde su introducción, los antidepresivos han sido recetados por psiquiatras y médicos generalistas a personas diagnosticadas de «depresión». Desde principios de la década de 1990, insistentes campañas de anuncios y publicidad especializada incrementaron la prescripción de estos fármacos de forma sustancial. Su prescripción aumentó en un 234 por ciento entre 1992 y 2002 en Gran Bretaña, por ejemplo.⁵² En 2002 el 11 por ciento de las mujeres y el 5 por ciento de los hombres estadounidenses estaban tomando antidepresivos.⁵³ A pesar de que hace un tiempo el uso de medicinas psiquiátricas estaba muy estigmatizado, hoy en día, tomar antidepresivos es considerado completamente normal y corriente.

¿Qué efectos produce un antidepresivo?

Basándose en el modelo centrado en la enfermedad, el punto de vista convencional, se sugiere que ayudan a corregir un desequilibrio químico que se supone presente en la depresión. En particular, se ha dicho que incrementan la disponibilidad de un neurotransmisor que se cree insuficiente en quienes están deprimidos. Se piensa que los fármacos más antiguos, como los antidepresivos tricíclicos y los IMAO, incrementan la disponibilidad del neurotransmisor noradrenalina. Se cree que los ISRS mejoran la depresión mediante la corrección del déficit de serotonina. Por tanto, la mayor parte de la investigación de las acciones bioquímicas de los antidepresivos se ha centrado en sus efectos sobre el sistema de la noradrenalina y la serotonina. Sin embargo, la mayor parte de estos fármacos también afectan a otros numerosos neurotransmisores. La investigación con animales sobre cómo afectan los antidepresivos a los niveles de serotonina y noradrenalina es confusa e inconsistente. Por ejemplo, hay investigaciones que sugieren que reducen más que incrementan la actividad de la noradrenalina.^{54,55,56,57} A su vez, no hay datos relevantes sobre cómo impactan los ISRS en el sistema serotoninérgico tras un uso a largo plazo.

No se han realizado grandes esfuerzos para caracterizar todos los efectos psicoactivos de los antidepresivos y como consecuencia también somos escasamente conscientes de las características de la intoxicación asociada a estos fármacos. Sin embargo, conviene hacer unas pocas consideraciones al respecto. Los antidepresivos químicamente pertenecen a muchos tipos diferentes de fármacos y se puede suponer que los efectos que producen son distintos. Algunos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, parecen ser similares en su naturaleza a la clase más sedativa de los neurolépticos como la clorpromazina (Largactil), especialmente la

amitriptilina y la clorimipramina. Dado que se usan en dosis más bajas que los neurolépticos, los efectos del bloqueo de la dopamina pueden ser menos patentes, pero estudios en animales sugieren que tienen la capacidad de bloquear la actividad de la dopamina del mismo modo que los neurolépticos.⁵⁸ El principal efecto que notan quienes toman por primera vez estos fármacos es la sedación. Incrementan el sueño y causan somnolencia durante el día. No hacen que la persona se sienta muy bien. Los estudios con voluntarios sanos muestran que tomar antidepresivos tricíclicos los hace más lentos en sus reacciones y dificulta habilidades intelectivas como la atención y la memoria. Tomarlos es una experiencia habitualmente desagradable para los voluntarios.^{59,60}

Los ISRS parecen tener pocos efectos en los estudios con voluntarios aparte de ciertos efectos sobre los intestinos. No es sorprendente, dado que la mayor parte de serotonina del organismo está presente en el intestino y solo una pequeña proporción en el cerebro. Los ISRS con frecuencia causan náuseas y a veces diarrea y vómitos. También producen habitualmente cierta somnolencia leve, pero a diferencia de los tricíclicos, pueden causar insomnio más que aumentar el sueño en voluntarios. Los voluntarios también señalan que no se sienten diferentes después de tomar un ISRS o que encuentran sus efectos desagradables, en especial cuando se les dan dosis altas.⁶¹

Algunos informes y anécdotas sugieren que los ISRS pueden producir embotamiento emocional, pero esto no se ha investigado apropiadamente. Es imposible establecer, por ejemplo, si existe un estado característico de embotamiento emocional provocado por los ISRS, como sí ocurre con los neurolépticos. Crear un estado de conciencia alterado inducido es propio de todas las sustancias psicoactivas, incluidos el alcohol y la nicotina, y hace que las personas sean menos sensibles al mundo que los rodea. Por lo tanto, puede decirse que todos los fármacos psicoactivos distorsionan nuestra experiencia emocional en alguna medida. No se ha realizado ninguna investigación para intentar saber si los ISRS tienen un efecto peculiar en nuestra experiencia emo-

cional que los distinga de otras sustancias psicoactivas. De hecho, no se ha realizado ninguna indagación sobre este aspecto para ningún medicamento psiquiátrico. Los efectos de los neurolépticos en las respuestas emocionales se conocen tan solo por las primeras descripciones de sus efectos y los testimonios de las personas que los han probado.

En los procesos de investigación realizados con pacientes, una parte de quienes toman ISRS desarrollan un desagradable estado de agitación e inquietud.⁶² Por esta reacción y porque causan insomnio, se dice a veces que tienen «efectos activadores». Esta activación parece ser similar a la acatisia provocada por los neurolépticos y se ha sugerido que estos efectos activadores desagradables pueden inducir a las personas a realizar acciones suicidas e incluso homicidas.⁶³ Sin embargo, cabe destacar que su perfil de efectos no es el de las clásicas sustancias estimulantes como las anfetaminas, que incrementan de forma marcada el nivel de alerta, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea y se asocian a sentimientos de euforia.

Hay muchas otras clases de antidepresivos que varían en estructura química y acciones farmacológicas. La trazodona y la mianserina son sustancias más antiguas y fuertemente sedativas. La venlafaxina es más reciente y es similar a los ISRS, pero se afirma que también tiene efectos de bloqueo en la recaptación de la noradrenalina. La moclobemida es un fármaco tipo IMAO del que se asegura que evita las peligrosas interacciones asociadas a los IMAO antiguos. Algunos antidepresivos tienen una genuina acción estimulante, esto es, incrementan el sistema de alerta. Uno de los IMAO más antiguos, la tranilcipromina, poseía un perfil estimulante, como, posiblemente, lo tenga un fármaco más reciente denominado reboxetina.⁶⁴

Efectos de discontinuación

Actualmente es bien conocido que el uso durante largo tiempo de los antidepresivos conlleva efectos físicos y psíquicos cuando se interrumpe su ingesta. La naturaleza de los síntomas varía de acuerdo con las propiedades de las diferentes clases de fármacos. La intensidad del síndrome de interrupción (o discontinuación) depende en parte de cuán rápido haya sido retirado el medicamento. Los fármacos que se eliminan rápidamente causan un efecto de discontinuación con síntomas más severos, como si el cuerpo no hubiera tenido tiempo de readaptarse a la ausencia del fármaco.

La interrupción de los antidepresivos tricíclicos causa náuseas, escalofríos, dolor muscular, insomnio y exceso de sueño. La retirada de los TMAO se caracteriza por irritabilidad, agitación, trastornos del movimiento, insomnio o exceso de sueño, y sueños vívidos. La retirada de los ISRS produce típicamente sensaciones «tipo *shock*», confusión, insomnio, irritabilidad, excesiva somnolencia y llanto. La paroxetina y la venlafaxina tienen la reputación de ocasionar los más intensos y perturbadores síntomas de discontinuación entre los ISRS y fármacos similares a los ISRS, porque son sustancias que permanecen poco tiempo en el cuerpo, tienen una duración breve y se eliminan rápidamente.

Pruebas de su utilidad

EN UN USO A CORTO PLAZO

Hay cientos y, probablemente, miles de ensayos que han comparado varios antidepresivos con un placebo en personas diag-

nosticadas de depresión. En general, la mayoría de los estudios señalan que, al final, quienes toman antidepresivos tiene menores niveles de depresión que las personas que tomaron placebo. Sin embargo, muchos estudios no encuentran diferencias entre las personas que toman antidepresivos y quienes están tomando el placebo. Además, ensayos recientes muestran que la diferencia entre quienes toman antidepresivo y placebo es muy pequeña; de hecho, es tan pequeña que resulta poco probable que su uso merezca la pena incluso aun cuando tuvieran un efecto antidepresivo real. Por ejemplo, en un análisis que combinaba los resultados de diversos ensayos sobre ISRS y otros fármacos modernos en Estados Unidos, su diferencia respecto al placebo era de dos puntos en la Escala de Hamilton para la Depresión.⁶⁵ Esta es una escala que se utiliza por lo general para medir la intensidad de la depresión, consta de 17 ítems y puede llegar hasta los 54 puntos. Una diferencia de dos puntos no se considera clínicamente significativa y puede haber sido producida por los efectos sedativos del fármaco (véase más adelante). Otro análisis de ensayos reciente dirigido por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) británico demostró que la diferencia en las puntuaciones de depresión entre quienes fueron asignados al azar al grupo de antidepresivos y al del placebo era tan pequeña que resultaba «improbable que tuviera un significado clínico» según las propias palabras del instituto.⁶⁶

Desde una perspectiva centrada en el fármaco hay muchas explicaciones de por qué hay tan poca diferencia entre el placebo y los fármacos antidepresivos, y ningún indicio de que los fármacos reviertan la depresión. Primero, la depresión conlleva con frecuencia insomnio o dificultades del sueño y a veces también ansiedad e inquietud. Cualquier fármaco con propiedades sedativas mejorará este aspecto del problema. La Escala de Hamilton para la Depresión contiene tres ítems sobre el dormir y con estos tres ítems se pueden obtener hasta seis puntos. Por tanto, la diferencia entre el placebo y los fármacos puede deberse a las cualidades sedativas de los principales antidepresivos utilizados.

Segundo, cualquier fármaco que altere la conciencia o que sea capaz de crear un estado de intoxicación puede tamizar o suprimir los sentimientos depresivos. En otras palabras, es difícil sentirte deprimido si te sientes fuertemente dopado. Además, fármacos como los neurolépticos aplanan las emociones y crean un estado en el cual las personas se sienten más indiferentes a su entorno que en condiciones normales. Si los antidepresivos tricíclicos comparten la capacidad de bloquear la dopamina pueden producir este efecto. Se sugiere que los fármacos ISRS apagan o adormecen las emociones de esa forma. Es decir, todos los fármacos con importantes efectos psicoactivos pueden tamizar o amortiguar por un tiempo los sentimientos de depresión y algunas clases de fármacos pueden crear estados neurológicos en los cuales las respuestas emocionales normales se ven adormecidas.

Tercero, los ensayos donde se comparan los antidepresivos con placebo probablemente se hayan convertido en ensayos «no cegados». En otras palabras, los participantes son capaces de saber si han sido asignados al grupo que toma el placebo o al del antidepresivo, dado que los antidepresivos inducen diversos efectos manifiestos. Por ejemplo, quienes toman tricíclicos llegarán a estar somnolientos de forma profunda y rápidamente sedados, y quienes toman ISRS a menudo se darán cuenta por las náuseas y diarreas. Si las personas pueden mejorar tomando un placebo inerte, lo que se conoce vulgarmente como «efecto placebo», entonces, quienes están tomando un fármaco que produce efectos colaterales asociados pueden experimentar un efecto placebo «ampliado» o más fuerte. A la inversa, las personas que han tomado placebo pueden darse cuenta de que han sido asignadas a tomar la pastilla falsa porque no experimentan ninguno de los efectos secundarios supuestos. Tales personas quizás funcionen peor de lo que hubieran hecho si antes no hubieran dispuesto de un tratamiento antidepresivo. Por tanto, la diferencia entre antidepresivo y placebo que se aprecia en los ensayos clínicos puede ser el resultado de un efecto placebo ampliado al no haberse cegado el estudio. Si esto fuera correcto cualquier fármaco que tenga

efectos apreciables por el sujeto puede ser superior al placebo en los ensayos clínicos. El rango de fármacos que han sido probados y se han mostrado «efectivos» en la depresión lo demuestra. Se ha hallado que estimulantes, tranquilizantes, opiáceos, neurolépticos y otros fármacos son mejores que el placebo o igual que los antidepresivos habituales en ensayos aleatorizados en personas con depresión.

Es decir, el hecho de que los antidepresivos parezcan ser un poco más efectivos que los placebos en la mejoría de la depresión no indica que tengan un efecto sobre la enfermedad. No se ha demostrado que actúen revirtiendo algún hipotético déficit subyacente en la depresión. Los efectos físicos y psíquicos que inducen explican suficientemente los resultados de los estudios existentes que, en cualquier caso, solo muestran pequeñas diferencias entre el antidepresivo «real» y el placebo o las pastillas «de pega». Los beneficios que se atribuyen a los antidepresivos en otras condiciones psiquiátricas como trastornos de ansiedad, bulimia, tensión premenstrual y en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) también pueden deberse a los mecanismos que acabamos de citar.

EN UN USO A LARGO PLAZO

Varios estudios muestran que si se selecciona a personas cuya depresión ha mejorado mientras están tomando antidepresivos y son asignadas al azar interrumpiendo en algunas la toma del antidepresivo y dándoles un placebo como sustitutivo, quienes han sido transferidos a placebo tendrán mas «recaídas» en la sintomatología depresiva. Basándose en estos estudios, a las personas que han tenido un único episodio de depresión se les recomienda continuar tomando antidepresivos al menos seis meses. A las personas que tienen episodios depresivos recurrentes se les recomienda tomar antidepresivos durante largo tiempo.

Sin embargo, estos estudios presentan los mismos errores lógicos que los estudios a largo plazo sobre neurolepticos. En las personas que se encuentran bajo el síndrome de abstinencia

del fármaco se manifiestan los efectos de la interrupción, efectos que pueden ser confundidos con una recaída. Además, las personas que los experimentan tal vez se den cuenta de que han sido asignadas a tomar un placebo, lo que quizás aumente su ansiedad y su vulnerabilidad. La próxima vez que experimenten problemas pueden caer en un estado de depresión porque han llegado a creer que necesitan el fármaco para estar bien y porque son conscientes de que lo han dejado de tomar. Se trata de una situación muy plausible ya que los participantes en estos ensayos, todos ellos, habían mejorado mientras estaban en tratamiento con fármacos y querían seguir tomándolos, porque de no ser así ya habrían interrumpido su toma antes. En otras palabras, pertenecían a un grupo elegido entre personas que ya estaban convencidas de que necesitaban el tratamiento.

LOS ANTIDEPRESIVOS EN LA DEPRESIÓN SEVERA

Con frecuencia se afirma que los antidepresivos son más efectivos en los casos de depresión grave. Esta creencia probablemente recoja las afirmaciones de quien hizo las primeras investigaciones con el antidepresivo tricíclico imipramina, Roland Kuhn. Kuhn afirmó que la imipramina obtenía sus mejores resultados en personas con depresión severa, en aquel tiempo conocida como «depresión endógena». Sin embargo, no consiguió probar lo suficiente para esa afirmación. La investigación posterior no apoya su visión de que la depresión endógena responda mejor al tratamiento con antidepresivos que las formas más suaves de depresión.⁶⁷

La revisión del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) sobre antidepresivos publicada en el 2004 reconoce que estos pueden no ser útiles en trastornos de intensidad media, pero defiende que los fármacos obtienen sus beneficios más claros en personas con depresiones graves. De cualquier modo, de los datos extraídos de la propia guía del NICE se concluye que los mayores efectos comparados con el placebo se dan

en el rango de la depresión suave, más que en la depresión severa.⁶⁸ Además, los ensayos más antiguos demuestran que los pacientes hospitalizados, que son quienes normalmente padecen las depresiones más severas, responden peor que los pacientes ambulatorios.⁶⁹ Por otro lado, varias revisiones ponen de manifiesto una asociación entre la mayor gravedad y la respuesta al antidepresivo. Sin embargo, estas revisiones están basadas en estudios que implican principalmente a pacientes ambulatorios, y pocos incluyen a pacientes ingresados o personas con depresión más severa.^{70,71,72}

En general, las pruebas son contradictorias. Aun en las revisiones que apuntan mayor efectividad en las personas con depresión más grave, la diferencia en las puntuaciones de la depresión entre grupos con antidepresivos y placebo es de solo cuatro puntos en la Escala de Hamilton para la Depresión. Esta diferencia sigue siendo muy pequeña y es fácilmente atribuible a los efectos sedativos u otros efectos inducidos por el fármaco o por la ampliación del efecto placebo.

Efectos adversos frecuentes

LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS – ATC

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) tienen efectos potencialmente peligrosos en el funcionamiento del corazón. Al igual que los neurolépticos, enlentecen la conducción de impulsos eléctricos en el corazón e inducen la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). En dosis altas pueden causar irregularidades en los latidos del corazón conocidas como arritmias, y la sobredosis de estos fármacos es peligrosa y a veces fatal. Aun en dosis normales pueden provocar muerte súbita de forma muy ocasional debido al mal funcionamiento del corazón.⁷³ También causan hipotensión postural, lo que puede generar caídas al po-

nerse de pie, siendo en especial peligrosas en las personas de más edad, que ocasionalmente resulta letal.

Al igual que los neurolépticos, los antidepresivos tricíclicos disminuyen el umbral convulsivo y pueden provocar ataques epilépticos. Tienen fuertes «efectos anticolinérgicos» que incluyen boca seca, estreñimiento, dificultad para orinar y visión borrosa. En dosis mayores pueden provocar confusión. También pueden causar aumento de peso y disfunciones sexuales, incluido impotencia, pérdida de la libido y retraso del orgasmo.

LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA – IMAO

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no se utilizan mucho en la actualidad debido principalmente a que pueden aumentar la presión sanguínea cuando se combinan con otros fármacos o sustancias que se desactivan por la encima monoaminoxidasa. Una de esas sustancias es la tiramina. Su combinación puede incrementar la presión de la sangre y de la frecuencia cardíaca de manera peligrosa e incluso fatal. La tiramina está presente en muchas clases de comida, incluido el queso (por ello la reacción es a veces conocida como el «efecto queso»), y las personas que toman IMAO tienen que evitar esos alimentos. Fármacos como la efedrina y la anfetamina, que tienen efectos similares, también deben evitarse. Los IMAO son asimismo peligrosos si se combinan con muchos otros tipos de fármacos y sustancias psicoactivas, incluidos opiáceos y antidepresivos tricíclicos.

LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA – ISRS Y FÁRMACOS SIMILARES

Como ya dijimos, la mayor parte de la serotonina está en el intestino. Por consiguiente, los efectos más frecuentes se dan en el aparato digestivo y reflejan la actividad intestinal incrementada en forma de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Los ISRS se asocian también a disfunción sexual, en especial en el retraso del orgasmo. Aunque son comúnmente sedantes, los fármacos ISRS parecen causar agitación en un número reducido de pacientes.

LOS ISRS Y EL SUICIDIO

Se ha sugerido que los antidepresivos ISRS pueden producir pensamientos suicidas o incluso llevar a algunas personas al suicidio. Se ha sugerido que el mecanismo de este efecto, si es que existe, es la agitación que ocasionalmente producen los ISRS. Se ha pensado que este efecto es tan perturbador que lleva a algunas personas a hacerse daño impulsivamente o a considerar o intentar un suicidio. Aunque las autoridades que los regulan en Inglaterra y Estados Unidos han obligado a la industria a incorporar advertencias acerca de una posible relación entre ISRS y comportamientos suicidas, este aspecto sigue siendo controvertido. Los indicios son contradictorios y difíciles de interpretar.

La primera prueba de la relación entre los ISRS y el comportamiento suicida salió a la luz a principios de la década de 1990 cuando se publicaron varios informes basados en casos que mostraban a pacientes que se convirtieron en suicidas mientras tomaban Prozac.⁷⁴ Dado que el suicidio y los comportamientos suicidas son raros es difícil estudiarlos y comprenderlos y han sido analizados, más allá de los informes de casos concretos, mediante metaanálisis que combinan resultados de diferentes estudios. Varios metaanálisis de ensayos de antidepresivos en niños y adolescentes muestran tasas más altas de comportamientos suicidas asociados al uso de ISRS.^{75,76, 77,78} Dos metaanálisis de ensayos en adultos indican un pequeño aumento de intentos suicidas o autolesiones en personas que tomaron ISRS en comparación al placebo,^{79,80} pero otros no.^{81,82} Y por encima de todo, cuando se han comparado con otros tipos de antidepresivos, los ISRS no han mostrado ser peores en cuanto al aumento de pensamientos y comportamientos suicidas.^{83,84}

Se han relacionado actos de violencia y hostilidad con el uso de ISRS. De nuevo, las pruebas cuantitativas son difíciles de encontrar porque, al igual que el suicidio, la violencia extrema es rara. Sin embargo, los indicios de casos de incidentes violentos, incluidos informes legales y datos de los departamentos que investigan las incidencias asociadas a los fármacos, sugieren que hay relación entre los ISRS y la violencia, al menos en términos de posibilidad.⁸⁵ La asociación, si es que existe, se puede atribuir a la agitación y/o activación producida por el ISRS. También puede ser debida a efectos más generales de los fármacos psicoactivos sobre las respuestas emocionales, ya que todas las drogas psicoactivas hacen a las personas menos sensibles a su entorno y a las necesidades de quienes están alrededor.⁸⁶

Contrariamente a la posibilidad de que los ISRS induzcan actos suicidas en algunas personas, muchos analistas afirman que reducen el riesgo suicida. Por ejemplo, varios artículos publicados defienden y muestran que las tasas de suicidio han bajado debido al aumento del uso de antidepresivos en años recientes. Sin embargo, esos artículos pierden de vista que las tasas de suicidio han estado bajando en muchos países hace ya tiempo, antes de que se extendiera la prescripción de antidepresivos tras la introducción de los ISRS. Una revisión reciente de esta literatura concluye en que no hay pruebas de que las tasas de suicidio hayan descendido como resultado del cambio de los hábitos de prescripción de antidepresivos.⁸⁷

Con todo, es difícil demostrar de forma concluyente que los ISRS y otros antidepresivos incrementen o disminuyan los suicidios o los comportamientos suicidas. Las pruebas sugieren que los ISRS incrementan más el riesgo de comportamientos suicidas en los niños, pero es difícil entender por qué en los niños sus efectos podrían ser cualitativamente diferentes a los de los adultos. Dada la gravedad de estos hechos parece prudente asumir que podría haber un aumento de riesgo suicida o de conducta violenta con fármacos antidepresivos, al menos hasta que se demuestre lo contrario.

¿Son útiles los antidepresivos?

La primera cuestión que debemos tener presente cuando pensamos si los fármacos antidepresivos tienen algún efecto útil es lo que entendemos exactamente como depresión. Por supuesto, todas las personas se sienten muy tristes de vez en cuando, y algunas experimentan sentimientos profundos de melancolía. Pero la idea de que existe un problema frecuente llamado depresión es algo reciente. De hecho, esta idea solo emergió en la década de 1960, justo cuando se promocionaban los fármacos para tratarla.⁸⁸

Hoy en día, recibe el diagnóstico de depresión quien cumpla los criterios de manuales diagnósticos como el DSM (Manual diagnóstico y estadístico) creado por la Asociación Americana de Psiquiatría. Estos manuales han establecido, reformado y cambiado el proceso moderno del «diagnóstico». Pero las personas a quienes colocar esta etiqueta diagnóstica presentan tal diversidad de problemas que entre ellas tienen realmente muy poco más en común que el hecho de pedir ayuda de cierta forma. En otras palabras, han elegido hablar de sus dificultades con el médico, más que con un amigo, un terapeuta o un sacerdote.

No es este el lugar para discutir completamente las virtudes y defectos del concepto de depresión, pero es importante decir que el término «depresión» como se usa por lo general es incorrecto. Cuando se le dice a alguien que tiene depresión se piensa que es una condición perfectamente delimitada. Se supone que padece lo mismo que otra persona que también sufre una depresión, y que con este término se define la situación, sin tener que considerar a la persona que experimenta esos sentimientos. Pero no se ha demostrado que esto sea útil o tenga sentido pensar de ese modo sobre nuestros estados emocionales. Además, no existen pruebas científicas que apoyen la idea de que hay aspectos peculiares en el

cerebro que hagan surgir el sentimiento concreto de la depresión. Cada persona llama «depresión» a su particular lucha con sus propias dificultades. Etiquetándolas con el pseudodiagnóstico médico de depresión se oculta lo que es significativo para entender su situación y ayudarles a sobreponerse a sus problemas.

He argumentado que no hay pruebas que apoyen la perspectiva de que los fármacos antidepresivos actúen según el modelo centrado en la enfermedad. En otras palabras, no hay pruebas de que corrijan parcial o totalmente nada de una subyacente irregularidad biológica. También he sugerido que una perspectiva centrada en el fármaco puede dar cuenta del modesto nivel de mejora que los antidepresivos suponen respecto al placebo en los ensayos clínicos. Dicho de otra forma, el hecho de que los antidepresivos tengan efectos significativos sobre la sedación puede influir en la mejoría de las puntuaciones en las escalas que miden la depresión.

Así que, si aceptáramos el modelo centrado en el fármaco, ¿qué implicaciones tendría en el tratamiento farmacológico de la depresión? De acuerdo con dicho modelo, este provoca estados psíquicos alterados, no corrige trastornos subyacentes. Por ello, la cuestión es: ¿hay algún estado inducido por fármacos que pueda ser útil en la depresión? Sabemos que algunas drogas como el alcohol, los opiáceos, el cannabis y las benzodiazepinas producen euforia, en otras palabras, la intoxicación que generan es experimentada como agradable. Se puede argumentar que podría ser útil salir y beber ocasionalmente si uno se siente deprimido para experimentar un sentimiento temporal de placer inducido por drogas y distraernos de nuestros problemas. Sin embargo, esto no va a ayudar a largo plazo. El organismo actúa reaccionado a los efectos placenteros inducidos por esas drogas si se toman de forma continuada. Algunos usuarios de drogas recreativas las toman para evitar afrontar situaciones difíciles o recuerdos dolorosos, pero se hacen dependientes de las drogas y experimentan efectos de abstinencia o discontinuación si intentan interrumpir su uso.

Los fármacos con efectos sedativos pueden utilizarse para el insomnio o para reducir la ansiedad y la agitación en personas que dicen estar deprimidas. Los antidepresivos tricíclicos son más fuertemente sedativos y los médicos de familia seguramente los prescriben en dosis más bajas que las recomendadas para alcanzar esos efectos sedativos. Sin embargo, dados sus efectos tóxicos sobre el corazón, sería más saludable prescribir otros sedantes, como las benzodiazepinas. Es difícil aceptar desde un modelo centrado en el fármaco que los ISRS y otros antidepresivos más modernos puedan desempeñar un papel determinante en el tratamiento de la depresión. Parecen tener solo unos efectos psicoactivos suaves que no sabemos bien en qué consisten.

En general, resulta difícil que un fármaco induzca un estado mental que pueda ayudar a alguien a superar un período de desgracia y sufrimiento. Ciertamente, da la impresión que es más probable que el estar bajo la influencia de una sustancia que altera la mente durante largo tiempo lleve a obstaculizar los esfuerzos que las personas necesitan hacer para recuperarse de sus problemas. Si a las personas que piden ayuda para resolver sus dificultades se les presentara el modelo centrado en el fármaco cuando se les ofrece un tratamiento con antidepresivos, sería poco probable que muchas eligieran tomarlos. Mucha gente cree que su vida emocional está gobernada por fluctuaciones espontáneas en la química de su cerebro y que los fármacos antidepresivos les ayudarán a corregirlas. Si, al contrario, a la gente se le dijera que los fármacos les harán sentirse aturridos y con sensaciones desagradables, y así podrán olvidar sus propios sentimientos durante un rato, parece probable que muchas más personas buscarían otros modos de afrontar sus propias dificultades.

Referencias bibliográficas

- 52 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, *Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care*, National Clinical Practice Guideline no. 23, Londres, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004.
- 53 STAGNITTI, M., *Antidepressant Use by the U.S. Civilian Non Institutionalized Population, 2002, Statistical Brief #77*, Rockville, MD, Medical Expenditure Panel, Agency for Healthcare Research and Quality, 2005.
- 54 HEYDORN, W.; FRAZER, A. y MENDELS, J., «Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission? An update», *The American Journal of Psychiatry* 137(1) (1980), pp. 113-114.
- 55 SCHILDKRAUT, J.J.; WINOKUR, A. y APPLGATE, C.W., «Norepinephrine turnover and metabolism in rat brain after long-term administration of imipramine», *Science* 168(933) (1970), pp. 867-869.
- 56 SCHULTZ, J., «Psychoactive drug effects on a system which generates cyclic AMP in brain», *Nature* 261(5559) (1976), pp. 417-418.
- 57 VETULANI, J. y SULSER, F., «Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain», *Nature* 257(5526) (1975), pp. 495-496.
- 58 DELINI-STULA, A. y VASSOUT, A., «Modulation of dopamine-mediated behavioural responses by antidepressants: effects of single and repeated treatment», *European Journal of Pharmacology* 58(4) (1979), pp. 443-451.
- 59 DUMONT, G.J.; DE VISSER, S.J.; COHEN, A.F. y VAN GERVEN, J.M., «Biomarkers for the effects of selective

- serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects», *British Journal of Clinical Pharmacology* 59 (2005), pp. 495-510.
- 60 HERRMANN, W.M y McDONALD, R.J., «A multidimensional test approach for the description of the CNS activity of drugs in human pharmacology», *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie* 11(6) (1978), pp. 247-265.
- 61 Véase n. 59.
- 62 BEASLEY, C.M. JR.; SAYLER, M.E.; BOSOMWORTH, J.C. y WERNICKE, J.F., «High-dose fluoxetine: efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression», *The Journal of Clinical Psychopharmacology* 11(3) (1991), pp. 166-174.
- 63 HEALY, D.; HERXHEIMER, A. y MENKES, D.B., «Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law», *PLOS Medicine* 3(9) (2006), pp. e372.
- 64 TAYLOR, D.; PATON, C. y KERWIN, R., *The Maudsley 2005-2006 Prescribing Guidelines*, Londres, Taylor & Francis, 2005.
- 65 KIRSCH, I.; MOORE, T.J.; SCOBORIA, A. y NICHOLLS, S.S., «The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration», *Prevention & Treatment* 5(1) (2002), artículo 23.
- 66 Véase n. 52.
- 67 JOYCE, P.R. y PAYKEL, E.S., «Predictors of drug response in depression», *Archives of General Psychiatry* 46(1) (1989), pp. 89-99.
- 68 Véase n. 52.
- 69 MONCRIEFF, J., «A comparison of antidepressant trials using active and inert placebos», *The International Journal of Methods in Psychiatric Research* 12(3) (2003), pp. 117-127.
- 70 KHAN, A.; LEVENTHAL, R.M.; KHAN, S. y BROWN, W.A., «Severity of depression and response to antide-

- pressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database», *The Journal of Clinical Psychopharmacology* 22(1) (2002), pp. 40-45.
- 71 ANGST, J.; SCHEIDEGGER, P. y STABL, M., «Efficacy of moclobemide in different patient groups. Results of new subscales of the Hamilton Depression Rating Scale», *Clinical Neuropharmacology* 16 supl. 2 (1993), pp. s55-s62.
- 72 KIRSCH, I.; DEACON, B.J.; HUEDO-MEDINA, T.B.; SCOBORIA, A.; MOORE, T.J. y JOHNSON, B.T., «Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration», *PLOS Medicine* 5(2) (2008), p. e45.
- 73 Véase n. 64.
- 74 TEICHER, M.H.; GLOD, C. y COLE, J.O., «Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment», *The American Journal of Psychiatry* 147 (1990), pp. 207-210.
- 75 DUBICKA, B.; HADLEY, S. y ROBERTS, C., «Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis», *The British Journal of Psychiatry* 189 (2006), pp. 393-398.
- 76 OLFSON, M.; MARCUS, S.C. y SHAFFER, D., «Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. A case-control study», *Archives of General Psychiatry* 63 (2006), pp. 865-872.
- 77 WHITTINGTON, C.J.; KENDALL, T.; FONAGY, P.; COTTRELL, D.; COTGROVE, A. y BODDINGTON, E., «Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data», *Lancet* 24 363(9418) (2004), pp. 1 341-1 345.
- 78 WOHLFARTH, T.D.; VAN ZWIETEN, B.J.; LEKKERKERKER, F.J.; GISPEN-DE WIED, C.C.; RUIS, J.R.; ELFERINK, A.J. y STOROSUM, J.G., «Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide», *European Neuropsychopharmacology* 16(2) (2006), pp. 79-83.

- 79 FERGUSON, D.; DOUCETTE, S.; GLASS, K.C.; SHAPIRO, S.; HEALY, D.; HEBERT, P. y HUTTON, B., «Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials», *British Medical Journal* 330(7448) (2005), p. 396.
- 80 GUNNELL, D.; SAPERIA, J. y ASHBY, D., «Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review», *British Medical Journal* 330(7488) (2005), p. 385.
- 81 BEASLEY, C.M.; DORNSEIF, B.E.; BOSOMWORTH, J.C.; SAYLER, M.E.; RAMPEY, A.H.; HEILIGENSTEIN, J.H. *et al.*, «Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression», *British Medical Journal* 21 303(6804) (1991), pp. 685-692.
- 82 KHAN, A.; KHAN, S.; KOLTS, R. y BROWN, W.A., «Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports», *The American Journal of Psychiatry* 160(4) (2003), pp. 790-792.
- 83 Véase n. 79.
- 84 MARTINEZ, C.; RIETBROCK, S.; WISE, L.; ASHBY, D.; CHICK, J.; MOSELEY, J.; EVANS, S. y GUNNELL, D., «Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study», *British Medical Journal* 19 (2005), pp. 330-389.
- 85 Véase n. 63.
- 86 BREGGIN, P.R., *Brain-Disabling Treatments in Psychiatry: Drugs, Electroshock, and the Role of the FDA*, Nueva York, Springer, 1997.
- 87 SAFER, D.J. y ZITO, J.M., «Do antidepressants reduce suicide rates?», *Public Health* 121(4) (2007), pp. 274-277.
- 88 MONCRIEFF, J., «The creation of the concept of an antidepressant: an historical analysis», *Social Science & Medicine* 66(11) (2008), pp. 2 346-2 355.

6. EL LITIO Y OTROS FÁRMACOS — USADOS PARA EL TRASTORNO MANÍACO-DEPRESIVO

En este capítulo examinaré las pruebas sobre la utilidad de los fármacos prescritos para el trastorno maníaco-depresivo, ahora denominado con frecuencia «trastorno bipolar». El trastorno maníaco-depresivo es una condición psiquiátrica reconocida desde hace tiempo que consiste en episodios de activación extrema, hiperactividad y euforia, conocidos como manía, a menudo seguidos de episodios de depresión severa. El trastorno maníaco-depresivo clásico es raro. Afecta en torno a 10 personas de cada millón al año.⁸⁹ Sin embargo, en el transcurso de las últimas décadas se ha popularizado la idea de que hay formas menos severas del trastorno y el concepto de trastorno bipolar se ha flexibilizado. Artículos recientes afirman que más del 20 por ciento de la población puede sufrir alguna clase de trastorno dentro del espectro bipolar.⁹⁰ Junto a estos cambios de la noción de trastorno maníaco-depresivo, y seguramente gracias a ello, ha aumentado la generalización de tratamientos farmacológicos dirigidos a personas con «trastornos bipolares» o con dificultades para controlar sus emociones.

Recientemente, estos medicamentos han sido llamados «estabilizadores del ánimo». El concepto de estabilizador del ánimo apareció en los años noventa del siglo pasado aproximadamente cuando los laboratorios Abbott empezaron a comercializar su versión de un viejo fármaco antiepiléptico, el valproato sódico,

como tratamiento del trastorno maníaco-depresivo.⁹¹ El término «estabilizador» o «regulador» del ánimo se utiliza por lo general para referirse a los fármacos prescritos a personas diagnosticadas de trastorno maníaco-depresivo. Pero la suposición de que estabilizan el ánimo ha permitido que esos fármacos sean prescritos a una proporción mucho mayor de pacientes psiquiátricos. Casi por definición, las personas con problemas psiquiátricos muestran desarreglos emocionales de vez en cuando. Desde que el concepto estabilizador del ánimo se generalizara esos signos emocionales se interpretan como una inestabilidad emocional patológica y justifican la prescripción de alguno de estos fármacos «estabilizadores del ánimo»; procedimiento que va en aumento en la actualidad. Es decir, a una cada vez mayor proporción de pacientes atendidos en los servicios psiquiátricos se les prescribe alguno de estos fármacos, y los laboratorios farmacéuticos se esfuerzan para que sus fármacos entren en este sector del mercado.

Sin embargo, contrariamente a lo que implica el término «estabilizador del ánimo», no hay pruebas de que ninguno de estos fármacos, u otros ideados para este fin, ayuden a normalizar las respuestas emocionales o estabilizar el ánimo. Desde una perspectiva centrada en el fármaco, todos los fármacos habitualmente conocidos como «estabilizadores emocionales» tienen efectos sedantes y, por tanto, actúan suprimiendo o aplanando las reacciones emocionales en general. La investigación más importante realizada sobre sus efectos en personas con trastornos psiquiátricos, y que se utiliza para justificar el término «estabilizador del ánimo», se centra en ver si suprimen o no los signos de manía y si previenen las recaídas en personas diagnosticadas de trastorno maníaco-depresivo clásico, también conocido como trastorno bipolar tipo I. Las únicas pruebas que se han realizado para ver si estos fármacos afectan a la variabilidad del ánimo en sujetos voluntarios se hicieron con el litio y se vio que este no reducía las fluctuaciones ordinarias del estado de ánimo.^{92,93}

La historia del litio

El primer fármaco que fue considerado como un tratamiento específico para el trastorno maníaco-depresivo fue el litio. El hecho de que llegara a ser un tratamiento psiquiátrico establecido es uno de los episodios más absurdos de la historia de la farmacología. Se trata de un metal alcalino tóxico del mismo tipo que el sodio y el potasio. Durante el siglo XIX, se usó como tratamiento para la gota y, a pesar de que se demostró que era ineficaz en ello, su uso continuó también en el siglo XX. Esto quiere decir que el litio seguía presente en las farmacias hospitalarias en la década de 1950. John Cade, un psiquiatra australiano, empezó a experimentar con litio a finales de los años cuarenta del siglo pasado. Lo inyectó a conejillos de Indias y observó que permanecían sedados. De ello dedujo que podría ser útil en la manía y lo probó con 10 pacientes con manía de larga duración y en algunos pacientes con esquizofrenia. Publicó el resultado de su experimento en 1949, defendiendo que el litio había conseguido unos resultados notables, especialmente en los pacientes con manía. Sus afirmaciones fueron recogidas por un pequeño grupo de investigadores europeos, quienes defendieron el uso del litio hasta que se acabó aceptando como un tratamiento psiquiátrico estándar. De cualquier modo, esto nunca habría ocurrido si el litio no hubiera sido utilizado antes como un fármaco médico. El hecho de que hubiera sido ampliamente utilizado para el intestino y otros males como la artritis y piedras del riñón significaba que había un precedente en su uso como fármaco y, por tanto, no se vio raro usar este metal tóxico como tratamiento. Además, ya había litio disponible en las farmacias hospitalarias listo para ser administrado a las personas con episodios maníaco-depresivos. John Cade experimentó con otras sustancias tóxicas, tales como el cesio y el estroncio, para

el tratamiento de trastornos psiquiátricos, pero como era de esperar, ninguno de estos fue autorizado. También resultó que Cade había exagerado los resultados de su ensayo con litio. Repasando las notas que tomó durante el ensayo, el historiador Neil Johnson reveló que resultaba generalmente difícil distinguir entre los efectos tóxicos y terapéuticos del litio y que muchos incidentes de toxicidad del litio no fueron notificados en el artículo publicado.

Los efectos inducidos por el litio y otros fármacos estabilizadores del ánimo

El litio es un metal que en relativamente bajas dosis causa daño severo en el sistema nervioso, el intestino y los riñones. Los síntomas de toxicidad leve incluyen síntomas neurológicos, como temblor y letargia. El daño puede ir en progresión hasta la intoxicación grave que conlleva diarreas y vómitos, incontinencia, somnolencia, desorientación, movimientos anormales, pérdida de equilibrio (ataxia), dificultad en el habla (disartria) y finalmente da lugar a convulsiones, coma y muerte. Los llamados efectos terapéuticos están en un *continuum* entre las manifestaciones leves y las más graves de la toxicidad del litio: antes de que surjan los signos de toxicidad en toda su intensidad, el litio provoca la disminución de la conducción nerviosa, conlleva sedación y dificulta el funcionamiento mental. Estos efectos han sido claramente demostrados en voluntarios sanos.^{94,95} Después de dos o tres semanas se observa que reduce la capacidad para asimilar nueva información, aumenta la latencia en la reacción, entorpece la memoria, produce pérdida de interés y reduce la actividad espontánea. Por tanto, no es sorprendente que la manía y otras formas de sobreactivación disminuyan cuando a las personas se les da litio. El problema es que al ser tan tóxico la dosis requerida para

alcanzar un efecto de sedación útil está peligrosamente cercana a aquella que causa un estado tóxico de riesgo. Esta es la razón por la que los pacientes que toman litio tienen que controlar sus niveles en sangre regularmente.

El resto de fármacos denominados «estabilizadores del ánimo» tienen todos ellos propiedades sedativas que inhiben la actividad nerviosa en diferentes formas. Todos inducen somnolencia en dosis terapéuticas normales y, en particular, los fármacos anti-convulsivantes producen signos de toxicidad nerviosa, como dificultades en el habla (disartria) y pérdida de equilibrio (ataxia) en dosis altas y a veces también en dosis más bajas.

La especificidad del litio

Aunque el litio todavía se recomienda para el tratamiento de la manía aguda, en la práctica es raro utilizarlo con este fin como fármaco único. Esto se debe a que su potencial tóxico impide su uso como sedante necesario. Los neurolépticos y las benzodiazepinas y más recientemente el fármaco antiepiléptico y sedativo valproato de sodio (Depakine) constituyen el tratamiento de elección. El litio se asocia ahora principalmente al tratamiento a largo plazo del trastorno maníaco-depresivo; se cree que reduce el riesgo de recurrencia de un episodio futuro. Aunque no exista en este caso una teoría bioquímica, como la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia, que ayude a enfocar el fármaco desde la perspectiva centrada en la enfermedad, está claro que el litio no se considera como un simple sedante. Si así fuera el riesgo por sus efectos tóxicos seguramente no justificaría usarlo. En su lugar se considera que el litio tiene un efecto específico, aun cuando no se haya identificado todavía, sobre las presuntas bases del ánimo anormal o del trastorno maníaco-depresivo.

De cualquier modo, hay pocos indicios de que el litio sea hoy en día mejor que otros fármacos con efectos sedativos para

tratar a personas con trastorno maniaco-depresivo. De hecho, dos estudios sobre personas con manía aguda mostraron que el litio era inferior a los neurolépticos probablemente debido a las limitaciones causadas por su toxicidad.^{96,97} Los autores de uno de estos estudios describieron cómo los pacientes más severamente perturbados y que fueron asignados al azar a usar litio tuvieron que ser aislados, retirados en sus habitaciones, como única manera de que siguieran dentro del estudio.⁹⁸ En cambio, un estudio japonés halló al litio superior. Sin embargo, las dosis de litio fueron cuatro veces mayores que las de clorpromazina y los pacientes estaban menos severamente enfermos y, por tanto, no requirieron probablemente el mismo nivel de sedación que los pacientes del resto de estudios.⁹⁹

Dos estudios se han interesado por conocer si a las personas con un diagnóstico de manía les va mejor con litio en comparación con otras con diagnósticos de otro tipo de trastorno agudo psicótico, como crisis de esquizofrenia. Ambos estudios compararon el litio con un fármaco neuroléptico y hallaron que el diagnóstico no predice a qué tratamiento responderán mejor. En otras palabras, las personas con manía respondían igual de bien al neuroléptico y al litio y las diagnosticadas de esquizofrenia aguda respondían de igual manera al litio.^{100,101} Uno de estos estudios defendió que los síntomas del estado de ánimo respondían mejor al litio y los síntomas positivos de la esquizofrenia, mejor a los neurolépticos. Sin embargo, se requirió un enrevesado análisis estadístico para demostrarlo y los gráficos incluidos en el artículo no mostraban una presentación convincente.¹⁰² En cambio, uno de los primeros estudios comparativos entre neurolépticos y litio concluyó que los neurolépticos eran superiores o equivalentes al litio para muchos de los síntomas típicos de la manía.¹⁰³

Hay poca investigación sobre los efectos de las benzodiazepinas en la manía, a pesar de que son ampliamente utilizadas en este trastorno. Al ser fármacos sedativos y la manía una condición de activación psicomotriz aumentada, las benzodiazepinas podrían

ser una intervención lógica y, por tanto, objeto de investigación. Hay estudios modestos que compararon una benzodiazepina llamada clonazepam (Rivotril) con litio e informaron que el clonazepam era superior, pero esos estudios no tuvieron continuidad.^{104,105} Se desconoce si se debe a que los resultados no cumplieron los iniciales augurios favorables o si la compañía farmacéutica decidió dirigir el fármaco hacia otro mercado.

Ninguna investigación ha intentado establecer la especificidad de otros fármacos utilizados como tratamiento en el trastorno maníaco-depresivo. Muchos neurolépticos atípicos están siendo utilizados hoy en día para el tratamiento de la manía. El hecho es que todos han demostrado tener una eficacia similar comparada con el placebo, lo que constituye una prueba firme, como puede deducirse, de que cualquier fármaco con una acción sedativa ejerce un efecto terapéutico en la manía.¹⁰⁶

Pruebas sobre los efectos a largo plazo del litio y otros estabilizadores del ánimo

El uso más extendido del litio y otros estabilizadores del ánimo es el tratamiento a largo plazo de las personas con trastorno maníaco-depresivo. Las guías clínicas sugieren que debería ser prescrito a largo plazo a quien tenga ese diagnóstico como forma de reducir el riesgo de recaída en episodios de manía o depresión. Estas recomendaciones están basadas en ensayos de control con placebo, algunos de los cuales muestran que las personas que toman un estabilizador del ánimo recaen menos frecuentemente que las que toman placebo. Sin embargo, estos ensayos adolecen del mismo problema que los ensayos de tratamiento con neurolépticos a largo plazo. Son sobre todo estudios de discontinuidad. En otras palabras, las personas que están tomando medica-

ción se asignan al azar a un grupo que continúa tomando el fármaco o a otro que toma placebo como sustituto del fármaco activo. Por tanto, las personas que pasaron a tomar placebo eran personas que interrumpieron el fármaco que habían estado ingiriendo durante largo tiempo.

Hay pruebas consistentes de que la discontinuidad del litio puede inducir una recaída en alguien con trastorno maniaco-depresivo, especialmente una recaída bajo la forma maníaca. Hay pruebas que indican incluso que cuando se interrumpe su uso después de largo tiempo hay mayor riesgo de recaída que antes de tomarlo.¹⁰⁷ Los primeros estudios sobre el litio realizados en los años setenta del siglo pasado incluían en su mayor parte a personas tratadas con litio antes del estudio. Se han realizado tres más desde los años noventa del siglo pasado. En estos estudios, al menos el 20 o 30 por ciento de los sujetos había estado tomando litio hasta participar en ellos. Uno no encontró diferencias entre el litio y el placebo.¹⁰⁸ Otro sí las halló, pero eran valores clínicamente pequeños.¹⁰⁹ Y el último estudio señaló una diferencia más relevante, pero resulta que gran proporción de los participantes en el mismo (mas del 69 por ciento) pudo haber estado tomando litio antes del estudio aunque el artículo publicado no lo deja claro.¹¹⁰ La mayoría de las diferencias en la tasa de recaídas se refiere a recaídas maníacas ocurridas muy al principio del estudio. Esto apoya la posibilidad de que el estudio muestre el efecto de la interrupción, ya que parece que los pacientes en el grupo placebo sufren las consecuencias del abandono del litio justo después de haber sido asignados a placebo, en el momento más inicial del ensayo.

Ninguno de estos estudios recientes considera el efecto de discontinuidad, a pesar de que es un hecho muy aceptado que abandonar el litio puede inducir una recaída. Podría haber sido relativamente sencillo centrarse en los resultados de quienes no habían estado tomando litio durante algún tiempo antes del estudio, por ejemplo, o usar técnicas estadísticas para examinar el impacto de dejar el litio. Es decir, al igual que con los neuro-

lépticos, la indagación sobre los efectos profilácticos a largo plazo del litio solo muestra que el abandono de la toma de litio aumenta el riesgo de tener una recaída. Ninguna investigación se ha dirigido a establecer si el inicio del tratamiento profiláctico con el litio tiene algún beneficio en términos de reducir las tasas de recaída.

Las pruebas son igual de pobres o incluso peores para otros «estabilizadores del ánimo». El único estudio a largo plazo del valproato de sodio comparado con placebo y litio no halló diferencias en cualquiera de las más importantes medidas de resultados.¹¹¹ Se observó que la lamotrigina, un estabilizador del ánimo relativamente nuevo, era mejor que el placebo para prevenir episodios depresivos en dos ensayos subvencionados por sus fabricantes.^{112,113} Sin embargo, como se explicó en el capítulo anterior, hay otras explicaciones de cómo ciertos fármacos pueden parecer mejores que el placebo inerte en la depresión, por lo que no es posible concluir que la lamotrigina tenga un efecto terapéutico específico. Hay un estudio con placebo y olanzapina para la profilaxis del trastorno maniaco depresivo.¹¹⁴ De nuevo, los resultados indican un probable efecto de discontinuidad en el grupo placebo, ya que la mayoría de las recaídas en este grupo ocurrieron en las primeras tres semanas del estudio, y el estudio duró tres meses. Es altamente sugerente que las recaídas fueran inducidas por la interrupción de la olanzapina, ya que todos los participantes la habían tomado antes de ser asignados aleatoriamente, y que los signos de discontinuidad en las personas que ingerían placebo fueran confundidos con recaídas.

Efectos adversos

Los estabilizadores del ánimo comprenden en la actualidad un grupo diverso de sustancias con acciones farmacológicas diferentes. Por lo tanto, sus efectos adversos varían.

El litio es altamente tóxico para el sistema nervioso, el aparato digestivo y el renal. Esto significa que los niveles en sangre de litio que pueden causar un estado agudo tóxico que podría llevar enseguida a la muerte si el litio no se interrumpiera inmediatamente están solo ligeramente por encima de los que se consideran normales. Esta toxicidad aguda puede ocurrir si se toma una sobredosis de litio, pero también si los niveles en sangre aumentan por deshidratación o por interacción con otras sustancias. La toxicidad aguda puede darse algunas veces con niveles de litio que se consideran seguros.¹¹⁵ Antes de que el estado tóxico se desarrolle por completo, los efectos del litio en los riñones hacen que se experimente una sed extrema y se produzca una gran cantidad de orina. En una pequeña proporción de pacientes el tratamiento a largo plazo puede conllevar un daño renal irreversible.¹¹⁶ Sus efectos en el sistema nervioso normalmente se manifiestan con temblor de manos y también con mayor latencia del tiempo de reacción, pensamiento enlentecido y reactividad reducida.¹¹⁷ La toma de litio conlleva una disminución de la actividad de las glándulas tiroideas. Más del 20 por ciento de las mujeres en tratamiento a largo plazo desarrollan esta complicación y requieren tratamiento con hormonas tiroideas.¹¹⁸ Por lo general es reversible si se interrumpe la toma. El litio también puede afectar a la glándula paratiroidea, lo que repercute en los niveles de calcio y en los huesos. Además, causa aumento de peso con frecuencia.

El ácido valproico, con nombre comercial Depakine (Depakote en Estados Unidos), es esencialmente la misma sustancia que el valproato de sodio, un fármaco que se ha usado en el tratamiento de la epilepsia durante muchos años. Se sabe que este fármaco causa daño hepático en algunos niños medicados, así como otras complicaciones raras y peligrosas que incluyen pancreatitis, que puede llegar a ser fatal, y trastornos en la sangre, como trombocitopenia (reducción de plaquetas, las células implicadas en la coagulación) y pancitopenia (supresión de todas las células sanguíneas). Más frecuentemente causa náuseas, letargia y seda-

ción, pérdida de cabello, aumento de peso y ovarios poliquísticos, una condición a la que se asocia baja fertilidad. También se sabe que produce una alta tasa de anormalidades fetales si se toma al principio del embarazo. Los fármacos que generan malformaciones en el feto pueden hacerlo en las dos o tres primeras semanas del embarazo, a menudo antes de que la mujer sepa que está embarazada. Por tanto, a menudo es imposible detener la toma del fármaco antes de que se haya producido el daño. Por esta razón, además de que pueda dificultar la fertilidad, muchos autores sugieren que no debería ser prescrito a mujeres en edad reproductiva, aunque se hace frecuentemente.

La carbamazepina (Tegretol) es otro fármaco antiepiléptico que ha llegado a ser popular como estabilizador del ánimo. Causa náuseas, erupciones cutáneas, sedación y signos de neurotoxicidad, como, por ejemplo, pérdida del equilibrio (ataxia) y doble visión (diplopía). También puede causar serios trastornos en la sangre, tales como la anemia plástica y la agranulocitosis, al suprimir la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Muy raramente causa una reacción conocida como «síndrome por hipersensibilidad al fármaco», una condición peligrosa que puede conducir al fallo de los órganos internos, especialmente el hígado, con una tasa de muerte del 8 por ciento. También puede provocar una severa reacción cutánea (necrólisis epidérmica tóxica).

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico relativamente nuevo, que provoca asimismo síntomas neurológicos, como ataxia y diplopía. Puede producir erupciones cutáneas, vómitos y a veces dificulta las funciones hepáticas. También se ha asociado a trastornos de la sangre y con el síndrome de hipersensibilidad al fármaco.

Pros y contras para el uso de fármacos en el trastorno maníaco- depresivo o trastorno bipolar

Los fármacos sedantes de cualquier tipo pueden resultar útiles para suprimir las manifestaciones agudas de la manía. Sabemos que la manía es incapacitante y que con el tiempo cederá, pero que mientras dure puede conllevar efectos devastadores. Por tanto, el uso de fármacos sedativos puede ser útil mientras el trastorno continúa su curso. Los fármacos recomendados son los neurolépticos, el litio, varios anticonvulsivantes y, como dijimos antes, las benzodiazepinas que se utilizan junto con esos fármacos. Al ser las benzodiazepinas menos desagradables y probablemente menos dañinas que el tratamiento recomendado hoy en día, sería práctico que se investigara más sobre su utilidad. La investigación acerca de si pudieran usarse como tratamiento de la manía debería ser particularmente provechosa. El principal problema con el uso de las benzodiazepinas es que pueden desarrollar tolerancia a sus efectos, llevando a necesitar dosis más altas de forma creciente.

Las pruebas presentadas hasta la fecha sugieren que no podemos tener certeza alguna de que existan fármacos que ayuden realmente, en el trastorno maníaco-depresivo a largo plazo, a reducir el riesgo de un futuro episodio. Desde el modelo centrado en el fármaco, es posible que un fármaco sedativo pueda suprimir la aparición de la manía, ya que esta es un incremento de la activación. Sin embargo, también es posible que la adaptación del cuerpo por el uso del fármaco durante largo tiempo contrarreste cualquier efecto preventivo derivado del uso de un fármaco inicialmente sedativo. También es difícil imaginar cómo el uso de fármacos sedativos y desactivadores, por ejemplo

el litio, los neurolépticos y los antiepilépticos, pueden prevenir la aparición de la depresión. En efecto, de acuerdo con el modelo centrado en el fármaco, este tipo de medicamentos podría más bien inducir la aparición de depresión o estados similares a la depresión.

Para las personas con trastorno maníaco-depresivo la cuestión es si deben soportar los efectos desagradables y a veces peligrosos de los diferentes fármacos comúnmente utilizados, con la esperanza de una posible reducción del riesgo de recaídas. El trastorno maníaco-depresivo es una condición terrible que puede hacer naufragar la vida familiar de las personas que lo padecen, llevarles a perder su trabajo y dejarlas con deudas ruinosas y otros graves problemas. Algunas tal vez crean que una mínima esperanza de un pequeño efecto favorable pueda compensar todas las consecuencias desagradables y negativas del uso de fármacos a largo plazo. Sin embargo, otras preferirán buscar una manera diferente de intentar ejercer algún tipo de control sobre su trastorno. Por ejemplo, hay quienes tratan de identificar las primeras señales de aviso de la manía para usar entonces fármacos sedativos, y emplear diversas estrategias relacionadas con el estilo de vida, tales como evitar el estrés y organizar su ocio y tiempo libre, para intentar así evadir la recaída. Algunas personas pueden simplemente preferir vivir con el riesgo de recaída y buscar tratamiento y apoyo cuando lo necesiten.

Las personas que no padecen el trastorno maníaco-depresivo clásico necesitan saber que no hay pruebas que apoyen el uso de los llamados estabilizadores del ánimo. Ningún fármaco ha demostrado normalizar o suavizar los estados de ánimo, y todos los prescritos como estabilizadores del ánimo son sedativos de una forma u otra. Disminuyen la actividad física y mental y probablemente reduzcan las respuestas emocionales ante los estímulos del ambiente, de forma similar a los neurolépticos. De nuevo, hay quienes pueden decidir que tal efecto les resulta útil y que les ayuda a afrontar un período de crisis emocional. Sin embargo, es necesario saber que más que rectificar un estado

anormal del cerebro, estos fármacos producen un estado mental globalmente reducido. Parece poco probable que haya muchas personas que consideren que esta forma de restricción farmacológica les será útil o deseable a largo plazo.

Referencias bibliográficas

- 89 HEALY, D., *Mania. A short story of bipolar disorder*, Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 2008.
- 90 ANGST, J.; GAMMA, A.; BENAZZI, F.; AJDACIC, V.; EICH, D. y RÖSSLER, W., «Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania», *Journal of Affective Disorders* 73(1-2), (2003), pp. 133-146.
- 91 HARRIS, M.; CHANDRAN, S.; CHAKRABORTY, N. y HEALY, D., «Mood-stabilizers: the archeology of the concept», *Bipolar Disorders* 5(6) (2003), pp. 446-452.
- 92 BARTON, C.D. JR.; DUFER, D.; MONDERER, R.; COHEN, M.J.; FULLER, H.J.; CLARK, M.R. y DEPAULO, J.R. JR., «Mood variability in normal subjects on lithium», *Biological Psychiatry* 34(12) (1993), pp. 878-884.
- 93 CALIL, H.M.; ZWICKER, A.P. y KLEPACZ, S., «The effects of lithium carbonate on healthy volunteers: mood stabilization?», *Biological Psychiatry* 27(7) (1990), pp. 711-722.
- 94 JUDD, L.L.; HUBBARD, B.; JANOWSKY, D.S.; HUEY, L.Y. y TAKAHASHI, K.I., «Effect of lithium carbonate on the cognitive functions of normal subjects», *Archives of General Psychiatry* 34(3) (1977), pp. 355-357.
- 95 MULLER-OERLINGHAUSEN, B.; HAMANN, S.; HERRMANN, W.M. y KROPE, D., «Effects of lithium on vigilance, psychomotoric performance and mood», *Phar-*

- makopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie* 12(5) (1979), pp. 388-396.
- 96 PRIEN, R.F.; CAFFEY, E.M. y KLETT, C.J., «Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group», *Archives of General Psychiatry* 26(2) (1972), pp. 146-153.
- 97 BRADEN, W.; FINK, E.B.; QUALLS, C.B.; HO, C.K. y SAMUELS, W.O., «Lithium and chlorpromazine in psychotic inpatients», *Psychiatry Research* 7(1) (1982), pp. 69-81.
- 98 Véase n. 96.
- 99 TAKAHASHI, R.; SAKUMA, A.; ITOH, K.; ITOH, H. y KURIHARA, M., «Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan», *Archives of General Psychiatry* 32(10) (1975), pp. 1 310-1 318.
- 100 Véase n. 9.
- 101 JOHNSTONE, E.C.; CROW, T.J.; FRITH, C.D. y OWENS, D.G., «The Northwick Park 'functional' psychosis study: diagnosis and treatment response», *Lancet* 2(8603) (1988), pp. 119-125.
- 102 *Ibíd.*
- 103 Véase n. 96.
- 104 CHOUINARD, G.; YOUNG, S.N. y ANNABLE, L., «Antimanic effect of clonazepam», *Biological Psychiatry* 18(4) (1983), pp. 451-466.
- 105 —, «The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness», *The Journal of Clinical Psychiatry* 49 supl. (1988), pp. 15-20.
- 106 PERLIS, R.H.; WELGE, J.A.; VORNIK, L.A.; HIRSCHFELD, R.M. y KECK, P.E. Jr., «Atypical antipsychotics in the treatment of mania: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials», *The Journal of Clinical Psychiatry* 67(4) (2006), pp. 509-516.

- 107 SUPPES, T.; BALDESSARINI, R.J.; FAEDDA, G.L. y TOHEN, M., «Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder», *Archives of General Psychiatry* 48(12) (1991), pp. 1 082-1 088.
- 108 BOWDEN, C.L.; CALABRESE, J.R.; McELROY, S.L.; GYULAI, L.; WASSEF, A.; PETTY, F. *et al.*, «A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group», *Archives of General Psychiatry* 57(5) (2000), pp. 481-489.
- 109 CALABRESE, J.R.; BOWDEN, C.L.; SACHS, G.; YATHAM, L.N.; BEHNKE, K.; MEHTONEN, O.P. *et al.*, «A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder», *The Journal of Clinical Psychiatry* 64(9) septiembre de 2003, pp. 1 013-1 024.
- 110 BOWDEN, C.L.; CALABRESE, J.R.; SACHS, G.; YATHAM, L.N.; ASGHAR, S.A.; HOMPLAND, M. *et al.*, «A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder», *Archives of General Psychiatry* 60(4) (2003), pp. 392-400.
- 111 Véase n. 108.
- 112 Véase n. 109.
- 113 Véase n. 110.
- 114 TOHEN, M.; CALABRESE, J.R.; SACHS, G.S.; BANOV, M.D.; DETKE, H.C.; RISSER, R. *et al.*, «Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine», *The American Journal of Psychiatry* 163(2) (2006), pp. 247-256.
- 115 BELL, A.J.; COLE, A.; ECCLESTON, D. y FERRIER, I.N., «Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels», *The British Journal of Psychiatry* 162 (1993), pp. 689-692.

- 116 GITLIN, M., «Lithium and the kidney: an updated review», *Drug Safety* 20(3) (1999), pp. 231-243.
- 117 KOC SIS, J.H.; SHAW, E.D.; STOKES, P.E.; WILNER, P.; ELLIOT, A.S.; SIKES, C. *et al.*, «Neuropsychologic effects of lithium discontinuation», *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13(4) (1993), pp. 268-275.
- 118 JOHNSTON, A.M. y EAGLES, J.M., «Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors», *The British Journal of Psychiatry* 175 (1999), pp. 336-339.

7. LOS ESTIMULANTES

Los estimulantes son un grupo de fármacos o drogas que aún se designan por el tipo de efecto que producen más que por la condición para la que se prescriben. Muchas de ellas son sustancias legalmente controladas y algunas, como las anfetaminas y la cocaína, se usan como drogas recreativas. De hecho, todas las sustancias calificadas como estimulantes tienen el potencial de ser objeto de abuso. La principal indicación para la que se prescriben es un conjunto de problemas de comportamiento en los niños que suele llamarse «trastorno por hiperactividad», ahora conocido como «trastorno por déficit atencional e hiperactividad» TDA/H (ADHD en inglés). El estimulante metilfenidato, con nombre comercial Rubifen (Ritalin en Estados Unidos y Concerta y Medikinet en sus formas de liberación lenta), es el más prescrito, pero también se utilizan algunas formas de anfetaminas. Asimismo, estamos asistiendo a una tendencia creciente a diagnosticar y tratar el TDAH en adultos, y de nuevo es el uso de estimulantes la principal forma de tratamiento propuesta.

¿Qué efectos producen los estimulantes?

Aunque la literatura popular sugiere que los estimulantes corrigen un desequilibrio químico, no hay pruebas de que exista un desequilibrio químico concreto en los cerebros de las personas con trastorno por déficit atencional, y tampoco las hay acerca de

que los estimulantes trabajen de ese modo. Algunos informes sugieren haber hallado una anormalidad en el sistema de la dopamina. La investigación se centró en la dopamina porque se sabe que los estimulantes afectan al sistema dopaminérgico. A diferencia de los neurolépticos, los estimulantes incrementan la disponibilidad y la activación de la dopamina. Unos pocos estudios sugieren que podría haber una anormalidad en la proteína que transporta la dopamina en el espacio entre las terminaciones nerviosas.¹¹⁹ Sin embargo, al igual que en los de la dopamina en la esquizofrenia y las psicosis, son estudios que no han controlado otros factores que influyen en la actividad de la dopamina, como la ansiedad, el estrés, y el movimiento, y solo muy pocos mencionan el uso del tabaco y el de fármacos distintos a los estimulantes. Además, esos estudios son limitados, y en su mayor parte han reclutado a individuos que ya habían sido tratados con estimulantes u otros fármacos conocidos por sus efectos en la transmisión dopaminérgica.

De hecho, al igual que con los neurolépticos, no es necesario construir un modelo centrado en la enfermedad para comprender la acción de los estimulantes. El modelo centrado en el fármaco puede dar cuenta fácilmente de sus efectos sobre el TDAH. Las características de una intoxicación suave inducida por estimulantes pueden tener efectos impresionantes sobre la hiperactividad y la concentración. Se ha visto que estos efectos se generan en todos los niños y adultos, con indiferencia de si fueron diagnosticados de TDAH o no.¹²⁰

El principal efecto fisiológico de la sustancia estimulante es el aumento de la activación cerebral o arousal. En dosis altas produce un incremento de actividad, puede causar conductas de tipo obsesivo-compulsivo y movimientos anormales, tales como tics y muecas, efectos bien conocidos desde hace años por la comunidad de consumidores de drogas. Sin embargo, en dosis más bajas la principal manifestación de la activación incrementada es un aumento de la capacidad de concentración y una sensación de calma. Se parece a lo que sienten las personas que

fuman cigarrillos, ya que la nicotina es una droga estimulante suave. Por tanto, no debería sorprendernos que los estimulantes mejoren la atención y reduzcan la hiperactividad en dosis relativamente bajas como son prescritos. Sin embargo, producen algo más que este efecto. Los estudios con animales muestran que inhiben la conducta exploratoria espontánea, reducen el interés del animal sobre su medio ambiente y disminuyen sus interacciones sociales con otros animales. En vez de la interacción normal, los animales muestran comportamientos repetitivos, excesivamente focalizados, comportamientos sin sentido, rítmicos, de rascarse, de excesiva limpieza, de roer y mirar con fijeza pequeños objetos. Parece que los estimulantes aumentan la capacidad de una persona o animal para centrarse en una única tarea, reduciendo su interacción con el resto del entorno.¹²¹

En los niños es bien conocido que los estimulantes pueden suprimir el interés, la espontaneidad y la respuesta emocional. Este efecto se describe a veces como un estado parecido al de un zombi. En la mayor parte de la literatura psiquiátrica se consideran efectos secundarios mentales del tratamiento, pero su relación con los efectos más deseables es obvia. Un informe de un antiguo ensayo controlado sobre el Rubifen, metilfenidato, los describe muy bien:

[Los niños llegan a estar] visiblemente más insulsos o aplanados en lo emocional, carecen tanto de la variabilidad como de la frecuencia de la expresividad emocional típica de su edad. Responden menos, demuestran poca o ninguna iniciativa y espontaneidad, manifiestan escaso interés o rechazo por las cosas, se muestran prácticamente sin curiosidad, no se sorprenden ni disfrutan y parecen desprovistos del sentido del humor. Los comentarios jocosos y las situaciones graciosas pasan inadvertidos. En definitiva, mientras se hallan bajo el tratamiento activo, los niños están, relativamente, pero de forma patente, sosos, inexpresivos y apáticos.¹²²

A los propios niños no les gusta la experiencia de tomar estimulantes. En entrevistas y comentarios espontáneos revelan que se sienten infelices y que desearían estar como antes de empezar su ingestión.¹²³ Un estudio acerca de las opiniones de los niños sobre la medicación halló que, aunque los niños rara vez se quejaban a sus médicos, había «un rechazo generalizado entre los niños hiperactivos que tomaban estimulantes». Comentarios verbales de los niños entrevistados para este estudio describen la experiencia de tomar estimulantes de la siguiente manera: el medicamento «me atonta», «me entristece», «nada me hace reír», «se apodera de mí», «no me hace sentirme como soy».¹²⁴

En muchos casos los estimulantes prescritos generan los típicos efectos asociados al uso o abuso de las drogas lúdicas. Suelen producir insomnio, pueden causar agitación y ocasionalmente, tras un uso continuado, inducir a la psicosis. Como ya se ha mencionado antes pueden provocar movimientos anormales tales como muecas y tics. En dos estudios de prevalencia el 8-9 por ciento de los niños que tomaban estimulantes desarrolló tics u otros movimientos anormales.^{125,126}

Cuando los estimulantes se utilizan de forma recreativa, las personas suelen incrementar su dosis para alcanzar «el punto» que desean experimentar. Esto indica que los estimulantes, como otras sustancias psicoactivas, inducen «tolerancia». En otras palabras, el cuerpo se adapta y contrarresta sus efectos, y si se usan de forma continuada hay que aumentar la dosis para obtener los mismos efectos. La tolerancia a los estimulantes recetados para el TDAH ha sido demostrada en animales¹²⁷ y documentada en niños.¹²⁸ Como es previsible, hay poca información sobre lo frecuente y profundo que puede ser este fenómeno. En teoría, no obstante, la tolerancia podría suprimir cualquier efecto beneficioso que se experimente, en los primeros días del tratamiento con estimulantes. Como consecuencia, podría ser necesario incrementar la dosis para mantener el efecto obtenido inicialmente.

Aunque los estimulantes no produzcan severos y a veces peligrosos síndromes de discontinuidad, según ocurre con drogas como la heroína y el alcohol, hoy se reconoce que cuando alguien interrumpe la toma de estimulantes experimentará síntomas de discontinuidad o abstinencia. Las personas que abusan de drogas durante largo plazo experimentan tras su interrupción fatiga, letargia y depresión, acompañada algunas veces por ideación suicida. También pueden llegar a estar ansiosas e irritables, la memoria se entorpece y, tras un periodo inicial de insomnio, aumenta el sueño como respuesta a la prolongada activación e insomnio debido al fármaco. Los niños que interrumpen la toma de estimulantes prescritos para el TDAH pueden experimentar un efecto rebote. Se mostrarán entonces más hiperactivos y alterados que antes de iniciar el tratamiento; es un fenómeno muy similar a la ansiedad e inquietud tras dejar la nicotina.

Pruebas de su utilidad

Varios estudios aleatorizados han mostrado que durante unos pocos días o semanas los fármacos estimulantes mejoran más que el placebo la atención y la hiperactividad. Son estos síntomas en particular los que mejoran. Los estimulantes no son superiores al placebo para el resto de problemas que manifiestan con frecuencia estos niños, como por ejemplo la conducta impulsiva, escasas habilidades sociales o agresividad. No obstante, una revisión de estos estudios con placebo como control realizada por la respetada Cochrane Collaboration (una red internacional de expertos que resume y analiza la investigación sobre las intervenciones médicas) señaló que la mayor parte eran de pobre calidad y que había pruebas de sesgos de publicación. En otras palabras, había más estudios que no se publicaron que no hallaron diferencias entre el placebo y los estimulantes. Solo pudie-

ron dar con nueve ensayos que duraran más de cuatro semanas. El más extenso se prolongaba 28 semanas (aproximadamente seis meses).¹²⁹ Hay que tener en cuenta que la mayor parte de las veces los estimulantes se prescriben durante años. Los ensayos citados no aportan pruebas de que se obtenga un verdadero beneficio al tomarlos durante períodos largos.

Se ha realizado recientemente un gran estudio multicéntrico aleatorizado y a largo plazo comparando cuatro grupos de pacientes: uno bajo terapia comportamental intensiva, otro siguiendo una intensa gestión farmacológica que obligaba a numerosas y frecuentes revisiones con un médico, un tercero que combinaba terapia comportamental y gestión farmacológica y, por último, otro que recibió la atención que habitualmente se presta a estos pacientes en la comunidad. En esta última opción una buena parte de los participantes recibía medicación. Este estudio llamado Estudio Multimodal de Tratamiento de Niños con TDAH, o estudio TDAH, ha sido presentado como si hubiera establecido la superioridad de la medicación estimulante para el tratamiento del TDAH. Algunos psiquiatras llegaron incluso a defender que la medicación debería ser la única forma de tratamiento del TDAH y que las intervenciones psicosociales no tenían sentido. Pero la historia es un poco más compleja. El estudio reclutó a 579 niños y el tratamiento duró 14 meses. La primera tanda de resultados, basada en datos de estos meses, exponía que todos los grupos mostraron una disminución sustancial en la severidad de sus síntomas. Al grupo de gestión farmacológica le fue mejor que al grupo que había seguido terapia comportamental en los síntomas de distraibilidad, según la evaluación realizada por profesores y padres, y en los de hiperactividad, esto solo según los padres. Es este el hallazgo destacado de este estudio. No obstante, la mayor parte de los que hicieron la evaluación no estaban cegados (sabían a qué grupo pertenecía cada niño), por lo que las expectativas y el efecto placebo pudieron influir en el resultado. Las puntuaciones dadas por el único evaluador que estaba

cegado y que observó el comportamiento en el aula no mostraron diferencias entre los cuatro grupos para ninguno de los síntomas, incluido la atención y la hiperactividad.¹³⁰ Además, en torno al 60 por ciento del grupo de atención en la comunidad, que seguía el tratamiento habitual, también recibió medicación y a este grupo le fue igual que a los de la terapia de comportamiento. Por lo tanto, parece que hubo algo relacionado con la naturaleza y frecuencia de los contactos realizados en el grupo de gestión intensa con medicación lo que mejoró los síntomas y que el mejor resultado de este grupo no es atribuible solamente a la terapia farmacológica. Hay otro problema que se pasó por alto y es que alrededor de un cuarto a un tercio de los niños ya habían estado tomando estimulantes antes del estudio. Es decir, hubo niños asignados a la terapia comportamental que interrumpieron su tratamiento farmacológico al inicio. Estos niños pudieron haber sufrido los efectos de la discontinuación que luego fueron tomados por síntomas. El estudio no muestra diferencia alguna entre los diferentes grupos de tratamiento para el resto de factores evaluados que incluían agresividad, habilidades sociales, relaciones padres-hijos y resultados académicos.

En 2007 se publicó el seguimiento a tres años del estudio MTA. Tras los 14 meses que duró el estudio, los participantes pudieron elegir el tratamiento que deseaban. El número de sujetos en tratamiento conductual que comenzaron a tomar medicación aumentó, y el de los que la mantuvieron en el grupo de manejo con medicación disminuyó. Sin embargo, 71 por ciento de sujetos en el grupo de medicación siguió medicándose durante más tiempo comparado con solo el 45 por ciento en el grupo que originalmente recibió terapia conductual. El porcentaje que tomaba medicación en el grupo de tratamiento habitual en la comunidad permaneció sin cambios. Los resultados mostraron que no había diferencia entre los cuatro grupos originales en ninguna de las medidas realizadas a los tres años.¹³¹ Los partidarios convencidos de los estimulantes tal vez se pregunten si estos resul-

tados no son simple consecuencia de la reducción de la diferencia en el porcentaje de sujetos que tomaban medicación en los diferentes grupos. Es decir, más niños en el grupo de terapia comportamental tomaron estimulantes en el período posterior de seguimiento, y algunos niños en el grupo de manejo con medicación interrumpieron la toma del fármaco. No obstante, otro análisis mostró que no había diferencias en ninguna de las medidas entre los que habían tomado la medicación de forma continuada y los que no. La ausencia de superioridad del tratamiento farmacológico tampoco se puede explicar argumentando que los niños que tomaban medicación tenían síntomas más severos porque la gravedad de los síntomas al inicio del estudio era la misma para los niños que usaron la medicación de forma continuada, intermitente o nunca.¹³²

Por tanto, aunque se demostró que los estimulantes mejoran la atención y reducen los niveles de actividad a corto plazo, no hay indicios aceptables de que esos efectos persistan a largo plazo. El estudio MTA indicó que los estimulantes podían ser moderadamente superiores a la terapia conductual a los 14 meses para reducir la hiperactividad y mejorar la atención. Sin embargo, como ya se ha señalado, la única evaluación realizada a doble ciego no confirmó este hallazgo. Tres años más tarde cualquier ventaja para el tratamiento con estimulantes se difuminó y, además, la evaluación inicial a los 14 meses no pudo mostrar efecto beneficioso alguno en el funcionamiento escolar y las relaciones familiares.

Consecuencias dañinas de su uso

Se ha dicho que los estimulantes son fármacos seguros que se usan desde hace décadas. Sin embargo, tienen una cantidad de efectos adversos preocupantes bien conocidos. El más importante es que dificultan el crecimiento. Aunque esto ya estaba demostrado

en los años setenta del siglo pasado, se le ha restado importancia en la literatura oficial, y algunos de los más importantes investigadores, con extensos lazos con la industria farmacéutica, han llegado a cuestionarlo sugiriendo que es el propio trastorno por TDAH el que retrasa el crecimiento, y no la medicación.¹³³ Sin embargo, dados los datos obtenidos del estudio MTA la relación entre los estimulantes y la reducción del crecimiento resulta difícil de rebatir. En el tercer año de seguimiento del estudio MTA, los niños que habían tomado medicación de forma continuada eran 2,3 cm más bajos que un grupo de comparación sin TDAH y mucho más bajos aún, 4,2 cm, que los niños del estudio MTA no tratados con estimulantes.¹³⁴ Los niños que comenzaron a tomarlos por primera vez al principio del estudio, es decir, los que nunca los habían tomado antes, tenían 3 cm menos que los niños que no tomaron medicación y eran 1,1 cm más bajos que el grupo de comparación sin TDAH. Aunque no todos los estudios muestran efectos negativos sobre el crecimiento, otro estudio reciente registró la curva de crecimiento durante cinco años y confirmó los hallazgos del MTA, mostrando que a mayores dosis de estimulantes se correspondía mayor efecto sobre el retraso en el crecimiento.¹³⁵ Estos datos sugieren que hay una considerable pérdida de crecimiento en un período de tres años. No obstante, el folleto informativo del Real Colegio de Psiquiatras (del Reino Unido) sobre los estimulantes, publicado en 2004, ni siquiera hacía mención alguna de la reducción del crecimiento en su lista de «efectos secundarios». Solo exponía que «debido al efecto sobre el apetito, la altura y el peso de los niños deben ser medidos regularmente».¹³⁶

No se conoce aún el mecanismo exacto por el que los estimulantes dificultan el crecimiento. Puede deberse a que reducen el apetito, pero también se sabe que influyen en varias hormonas relacionadas con el crecimiento, incluidas la propia hormona del crecimiento, la prolactina y la hormona tiroidea.

Es posible que los efectos sobre el crecimiento no se limiten solo a la estatura.¹³⁷ Si el crecimiento del cuerpo se ralentiza es

probable que sus órganos internos, también el cerebro, muestren problemas de desarrollo, lo que ya ha sido demostrado en estudios con animales.¹³⁸ Además, el uso de estimulantes puede interferir con el proceso de la pubertad. Las hormonas involucradas en el crecimiento lo están también en el proceso de maduración sexual. Sorprendentemente, tampoco hay un solo estudio acerca de los efectos del metilfenidato sobre la pubertad, aun cuando millones de niños y adolescentes son expuestos a la acción de estos fármacos durante ese período de su desarrollo. Del mismo modo, aunque suele asegurarse que el enlentecimiento del crecimiento no afecta a la talla final, solo he podido localizar un estudio que lo examine.¹³⁹ Este estudio no halla diferencias entre la talla de 61 sujetos previamente diagnosticados de TDAH a los 17 años y tratados con estimulantes al menos seis meses y 99 chicos de control de la misma edad que no tenían TDAH.

Una de las formas de minimizar el impacto de los estimulantes sobre el crecimiento ha sido sugerir que se produce un «rebote» del crecimiento al dejar de tomarlos. En otras palabras, el cuerpo crecería más rápidamente que lo usual cuando se abandona la toma de estimulantes, lo que bastaría para recuperar el retardo inducido por el fármaco. Hay indicios que sugieren que es así, aunque ninguna certeza de que este fenómeno sea capaz de reparar la pérdida de crecimiento ocasionada por los estimulantes, especialmente si se han tomado durante muchos años. Además, el crecimiento rápido, no natural, a brotes, también podría tener consecuencias adversas y no es de recibo dar por hecho que baste para reparar el daño causado por los fármacos.

Los fármacos estimulantes aumentan la actividad del corazón, lo que se manifiesta en el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Es bien conocido que quienes abusan de las drogas, grandes usuarios de cocaína y anfetaminas, tienen un riesgo mayor que el normal de sufrir enfermedades cardíacas, incluidas la muerte súbita asociada a ataques al corazón y fallos cardíacos. En 2006 se notificaron a la Agencia Americana de

Fármacos, la FDA (Food and Drugs Administration), una serie de casos de muerte súbita en niños tratados con estimulantes por TDAH. Algunos niños, pero no todos, tenían una anomalía estructural congénita en el corazón desde el nacimiento. En estos casos el corazón ya estaba afectado y no pudo hacer frente a las demandas adicionales impuestas por los fármacos estimulantes. Sin embargo, en otros casos los niños parecían tener corazones normales. Por tanto, la FDA publicó una advertencia sobre la posibilidad de que los estimulantes pueden causar muerte súbita en los niños. Los partidarios del tratamiento con estimulantes se opusieron a esta advertencia argumentando que los riesgos de estos habían sido exagerados. Un consultante del comité de la FDA replicó que la advertencia respondía a casos informados de muerte súbita asociada a los estimulantes, que podía haber un número mayor de casos que el informado y que «existen riesgos inherentes al elevar la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea mediante la administración de potentes estimulantes cardíacos» (p. 2 296).^{140,141}

Está bien establecido que el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea incrementan el riesgo de ataque al corazón y de accidentes cerebrovasculares en adultos. Los adultos que toman estimulantes deberían ser conscientes de que incrementan el riesgo de sufrir trastornos cardíacos.

Los estimulantes son bien conocidos por causar psicosis si se toman en dosis altas durante largos períodos. Algunas personas son más susceptibles que otras a este efecto que también sufren ocasionalmente los niños que toman la dosis prescrita de metilfenidato u otros estimulantes.

Como se detalló antes, el uso de estimulantes puede tener efectos mentales negativos más sutiles. En algunos casos inducen a una especie de cuadro depresivo, con letargia, malestar y pérdida de reactividad emocional. En otros pueden causar agitación y ansiedad. El insomnio es muy común.

Otro problema frecuente del uso de estimulantes es el «fenómeno rebote». Muchas de las sustancias estimulantes son de

acción corta y se eliminan del cuerpo de forma rápida. Cuando los efectos del fármaco desaparecen, el niño empieza a mostrar todas las conductas suprimidas por el fármaco, a menudo con mayor intensidad que antes, como una reacción a la supresión previa. Esto parece confirmar al niño, los padres y los profesores que los estimulantes les están ayudando realmente y que puede ser necesario darle dosis mayores para apaciguar su comportamiento. Sin embargo, este fenómeno de rebote se parece a un estado agudo de discontinuación. En otras palabras, es simplemente la reacción del cuerpo a haberse quedado sin el fármaco y puede hacer que el comportamiento del niño sea peor que antes de tomar el tratamiento. Igualmente, cuando se interrumpe el tratamiento a largo plazo, la reaparición del comportamiento disruptivo puede interpretarse como la reemergencia de los síntomas subyacentes y ser vista como la prueba de que es necesario continuar con el tratamiento. No obstante, al igual que con otros fármacos psiquiátricos, el comportamiento que sigue al cese del tratamiento está causado, al menos en parte, por las reacciones del cuerpo a la abstinencia del fármaco y puede no tener nada que ver con el problema original. Ambos fenómenos, el efecto rebote y las consecuencias de la interrupción del tratamiento a largo plazo, dan a entender que puede ser difícil para los niños o adultos interrumpir la toma de estimulantes una vez iniciada.

La relación entre la prescripción de estimulantes y el abuso de drogas

Ha habido cierta polémica acerca de si la prescripción de fármacos estimulantes incrementa el abuso de estimulantes y otras drogas en momentos posteriores de la vida. Toda medicación estimulante es conocida por ser objeto de abuso, incluido el

metilfenidato. Se sabe que hay menores que venden a niños y a otros jóvenes para un uso lúdico la medicación que se les prescribió. Se sabe también que los chicos diagnosticados de TDAH tienen tasas más altas de abuso de sustancias más adelante comparados con los niños sin diagnóstico psiquiátrico.¹⁴² La perspectiva convencional es que tomar estimulantes no aumenta el riesgo y que puede reducir incluso la probabilidad de aparición de problemas de abuso de sustancias en alguien diagnosticado de TDAH comparado con aquellos que no los tomaron. Un meta-análisis de seis estudios realizado en 2003 demostró una reducción global en el abuso de sustancias entre las personas tratadas con estimulantes comparados con quienes no lo fueron.¹⁴³ No obstante, esos estudios adolecen de defectos, tales como realizar el seguimiento a niños demasiado jóvenes, antes de que muchos de ellos puedan estar expuestos a drogas ilícitas, o de registrar un uso ocasional más que un uso problemático de sustancias. Además, algunos de los estudios parecen incorporar muestras de niños atípicos. Por ejemplo, en uno de los estudios los niños con TDAH que no estaban tomando estimulantes se encontraban mucho más alterados en toda la gama de parámetros que aquellos que los tomaban. En general, lo esperable sería lo contrario, ya que la medicación está generalmente reservada a aquellos con un rango de síntomas más severos. Por tanto, en esa muestra es probable que la tasa de abuso de sustancias fuera mayor de lo habitual en un grupo de niños no medicados.¹⁴⁴ Si la muestra hubiera sido más típica, los resultados podrían haber sido diferentes.

Un estudio amplio y bien llevado realizó un seguimiento a niños desde la infancia hasta los 26 años. Según este estudio los niños diagnosticados de TDAH tenían tasas más altas en consumo de tabaco y en abuso de sustancias en la vida adulta. Además, se realizó un análisis cuidadoso para tener en cuenta los efectos de otros factores que se sabe que pueden predecir el desarrollo de problemas de abuso de sustancias en la vida adulta, tales como tener padres que consumen drogas. Según dicho análisis, tras

tener en cuenta el resto de factores predictivos, prescribir estimulantes en la infancia aumentaba la probabilidad de convertirse en fumador habitual o depender de drogas estimulantes, como la cocaína y las anfetaminas.¹⁴⁵

El seguimiento a los tres años del MTA halló que el 13 por ciento de los niños asignados aleatoriamente a terapia comportamental habían tomado sustancias ilícitas comparado con el 22 por ciento de los niños asignados al grupo tratado con medicamentos.¹⁴⁶ Aunque la diferencia no se analiza en el artículo, la autora de este libro llevó a cabo una prueba estadística que muestra que la diferencia podía no simplemente deberse al azar.¹⁴⁷ Según el análisis presentado en el artículo, que controlaba correctamente los efectos del resto de factores predictivos de problemas comportamentales posteriores, los niños que tomaron la medicación prescrita durante más días presentaban estadísticamente mayores tasas de comportamiento delictivo que los otros niños, pero no del uso de sustancias.

Decidiendo cuándo usar estimulantes

Tomar medicación estimulante tiene sin duda efectos profundos en niños y adultos. Estos fármacos pueden reducir la conducta hiperactiva y mejorar la atención a corto plazo, lo que puede aliviar a padres y profesores que luchan por controlar la conducta disruptiva del niño. Pueden ayudar al niño que se distrae en sus tareas escolares, por inquietud o aburrimiento, a focalizar su atención más en las tareas que se le proponen. Si la familia siente que simplemente no es capaz de afrontar de otra forma el comportamiento del niño, un período de tratamiento con estimulantes puede proporcionar un momento de alivio y una oportunidad. No obstante, no hay pruebas que sugieran que el

tratamiento con estimulantes a largo plazo beneficie al niño o a la familia.

Las razones para no usar estimulantes, o limitar su uso a períodos cortos, no se circunscriben a sus efectos adversos. Tomar medicación de forma habitual para cualquier clase de problema comportamental transmite un fuerte mensaje a los niños: les dice que no tienen el control de su propia conducta y que necesitan un fármaco para poder ser «buenos» y hacerlo bien. La investigación sobre niños diagnosticados de TDAH muestra que aceptan la idea transmitida por su médico de que su comportamiento está causado por un defecto en el cerebro y que requieren un fármaco para corregirlo. Sacan la conclusión de que no pueden ejercer ningún control por sí mismos, lo que les permite eludir responsabilidades por sus «malas» conductas, de las que siempre pueden culpar al TDAH o a la falta de la medicación. Sin embargo, la otra cara de la moneda es que no creen merecer ninguna consideración por su buena conducta o sus éxitos. Suelen asustarse a la hora de interrumpir la medicación y no tienen confianza en sus capacidades para actuar y comportarse bien sin esta.¹⁴⁸ Los niños que creen que no pueden controlar su conducta tienen mayor probabilidad de verse de una forma negativa. Llegan a estar desmoralizados. Los estudios de seguimiento de niños en tratamiento por TDAH sugieren que sufren de baja autoestima.¹⁴⁹ Por supuesto, esto puede deberse en gran parte a los problemas iniciales que llevaron al niño a ser diagnosticado de TDAH. Pero también es posible que la experiencia del niño durante el tratamiento farmacológico empeore aún más su maltrecho punto de vista sobre su propia valía.

Estas creencias son a menudo reforzadas por los adultos en la vida diaria del niño. Profesores y padres suelen coincidir en la creencia de que el mal comportamiento es el resultado de la enfermedad y el buen comportamiento producto del fármaco. Es decir, el niño ya no consigue los premios y las sanciones necesarios que le permitan dominar su propio comportamiento y madurar apropiadamente.¹⁵⁰

Es posible, por tanto, que la prescripción generalizada de medicación para el «trastorno por déficit atencional» esté produciendo una generación de jóvenes con dificultades para asumir sus responsabilidades, con una autoestima baja y sin confianza en su capacidad para manejar las dificultades de la vida sin ayuda de una prótesis química. No sería sorprendente que estas personas acabaran abusando de las drogas como forma de tratar su estrés o siendo usuarios de servicios y medicamentos psiquiátricos de por vida.

Los estimulantes son sustancias psicoactivas potentes, como el resto de fármacos descritos en este libro. En dosis bajas reducen la conducta hiperactiva e incrementan la atención al aumentar levemente la activación. Cualquiera en un estado suavemente sobreactivado se concentra mejor en una única tarea. En términos evolutivos, dicho estado de activación es útil cuando las personas tienen que huir de una amenaza o atacar a un enemigo y necesitan concentrarse en un objeto específico. En tales situaciones suele ser útil detener la inclinación de las personas a interactuar más ampliamente con su entorno. No es práctico que un soldado o un cazador se distraigan con una flor. Se obtiene la focalización de la atención suprimiendo la capacidad natural de las personas para interactuar con otros aspectos del ambiente, explorar, jugar y ser creativo. Pero estas actividades son esenciales para el niño y constituyen buena parte de la esencia de la infancia: es lo que hace a los niños felices y lo que les permite aprender y desarrollarse.

El principal mensaje que debemos transmitir es que medicar a los niños no debería tomarse a la ligera. Resulta fundamental explorar todas las alternativas posibles para modificar su comportamiento antes de prescribir fármacos. Escuelas, padres y servicios de salud mental necesitan cooperar a fin de reducir la dependencia de los estimulantes y divulgar enfoques alternativos. Si se prescriben estimulantes, los usuarios necesitan saber que no hay pruebas que muestren beneficios a largo plazo y que podría ser difícil interrumpir la medicación una vez iniciada. Los efec-

tos adversos sobre el crecimiento y los problemas cardíacos son hoy en día innegables. El impacto psicológico de la medicación para corregir su conducta puede ser aún más preocupante.

Referencias bibliográficas

- 119 SPENCER, T.J.; BIEDERMAN, J.; MADRAS, B.K.; FARAO-
NE, S.V.; DOUGHERTY, D.D.; BONAB, A.A. y FISCHMAN,
A.J., «In vivo neuroreceptor imaging in attention-defi-
cit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine
transporter», *Biological Psychiatry* 1 57(11) (2005), pp.
1 293-1 300.
- 120 RAPOPORT, J.L.; BUCHSBAUM, M.S.; WEINGARTNER,
H.; ZAHN, T.P.; LUDLOW, C. y MIKKELSEN, E.J., «Dex-
troamphetamine. Its cognitive and behavioral effects in
normal and hyperactive boys and normal men», *Archives
of General Psychiatry* 37(8) (1980), pp. 933-943.
- 121 BREGGIN, P.R., *Talking back to Ritalin. What doctors
aren't telling you about stimulants and ADHD*, Cambridge,
MA, Perseus, 2001.
- 122 RIE, H.E.; RIE, E.D.; STEWART, S. y AMBUEL, J.P.,
«Effects of methylphenidate on underachieving chil-
dren», *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 44(2)
(1976), pp. 250-260.
- 123 EICHLSEDER, W., «Ten years of experience with 1 000
hyperactive children in a private practice», *Pediatrics*
76(2) (1985), pp. 176-184.
- 124 SLEATOR, E.K.; ULLMANN, R.K. y VON NEUMANN, A.,
«How do hyperactive children feel about taking stimu-
lants and will they tell the doctor?», *Clinical Pediatrics
(Philadelphia)* 21(8) (1982), pp. 474-479.
- 125 LIPKIN, P.H.; GOLDSTEIN, I.J. y ADESMAN, A.R., «Tics
and dyskinesias associated with stimulant treatment in

- attention-deficit hyperactivity disorder», *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 148(8) (1994), pp. 859-861.
- 126 VARLEY, C.K.; VINCENT, J.; VARLEY, P. y CALDERON, R., «Emergence of tics in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medications», *Comprehensive Psychiatry* 42(3) (2001), pp. 228-233.
- 127 ASKENASY, E.P.; TABER, K.H.; YANG, P.B. y DAFNY, N., «Methylphenidate (Ritalin): behavioral studies in the rat», *International Journal of Neuroscience* 117(6) (2007), pp. 757-794.
- 128 ROSS, D.C.; FISCHHOFF, J. y DAVENPORT, B., «Treatment of ADHD when tolerance to methylphenidate develops», *Psychiatric Services* 53(1) (2002), p. 102.
- 129 SCHACHTER, H.M.; PHAM, B.; KING, J.; LANGFORD, S. y MOHER, D., «How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis», *Canadian Medical Association Journal* 27 165(11) (2001), pp. 1475-1488.
- 130 THE MTA COOPERATIVE GROUP, «A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment study of children with ADHD», *Archives of General Psychiatry* 56(12) (1999), pp. 1073-1086.
- 131 JENSEN, P.S.; ARNOLD, L.E.; SWANSON, J.M.; VITIELLO, B.; ABIKOFF, H.B.; GREENHILL, L.L. *et al.*, «3-year follow-up of the NIMH MTA study», *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46(8) (2007), pp. 989-1002.
- 132 SWANSON, J.M.; ELLIOTT, G.R.; GREENHILL, L.L.; WIGAL, T.; ARNOLD, L.E.; VITIELLO, B. *et al.*, «Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up», *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46(8) (2007), pp. 1015-1027.

- 133 SPENCER, T.J.; BIEDERMAN, J.; HARDING, M.; O'DONNELL, D.; FARAONE, S.V. y WILENS, T.E., «Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays?», *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 35(11) (2007), pp. 1 460-1 469.
- 134 Véase n. 132.
- 135 CHARACH, A.; FIGUEROA, M.; CHEN, S.; ICKOWICZ, A. y SCHACHAR, R., «Stimulant treatment over 5 years: effects on growth», *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45(4) (2006), pp. 415-421.
- 136 ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS, *Stimulant medication for adhd and hyperkinetic disorder*, Londres, Royal College of Psychiatrists, 2004.
- 137 Véase n. 121.
- 138 PIZZI, W.J., RODE, E.C. y BARNHART, J.E., «Methylphenidate and growth: demonstration of a growth impairment and a growth-rebound phenomenon», *Developmental pharmacology and therapeutics* 9(5) (1986), pp. 361-368.
- 139 KLEIN, R.G. y MANNUZZA, S., «Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height», *Archives of General Psychiatry* 45(12) (1988), pp. 1 131-1 134.
- 140 NISSEN, S.E., «ADHD drugs and cardiovascular risk», *The New England Journal of Medicine* 6 354(14) (2006), pp. 1 445-1 448.
- 141 —, «Letter to the Editor», *The New England Journal of Medicine* 354 (2006), p. 2 296.
- 142 ELKINS, I.J.; MCGUE, M. y IACONO, W.G., «Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse», *Archives of General Psychiatry* 64(10) (2007), pp. 1 145-1 152.
- 143 WILENS, T.E.; FARAONE, S.V.; BIEDERMAN, J. y GUNAWARDENE, S., «Does stimulant therapy of attention-

- deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature», *Pediatrics* 111(1) (2003), pp. 179-185.
- 144 BIEDERMAN, J.; WILENS, T.; MICK, E.; SPENCER, T. y FARAONE, S.V., «Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder», *Pediatrics* 104(2) (1999), p. e20.
- 145 LAMBERT, N., «The Contribution of Childhood ADHD, Conduct Problems, and Stimulant Treatment to Adolescent and Adult Tobacco and Psychoactive Substance Abuse», *Ethical Human Psychology and Psychiatry* 7(3) (2005), pp. 197-221.
- 146 MOLINA, B.S.; FLORY, K.; HINSHAW, S.P.; GREINER, A.R.; ARNOLD, L.E.; SWANSON, J.M. *et al.*, «Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects», *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 46(8) (2007), pp. 1028-1040.
- 147 El test A-Z de la diferencia entre dos proporciones da un valor Z de 1,83, y dos valores de p de 0,07, por encima del valor convencional de significación estadística 0,05.
- 148 WHALEN, C.K. y HENKER, B., «Psychostimulants and children: a review and analysis», *Psychological Bulletin* 83(6) (1976), pp. 1113-1130.
- 149 THORLEY, G., «Adolescent outcome for hyperactive children», *Archives of Disease in Childhood* 63(10) (1988), pp. 1181-1183.
- 150 VALENTINE, M., *How to Deal With Difficult Discipline Problems: A Family Systems Approach*, Dubuque, IA, Kendall Hunt, 1988.

8. LAS BENZODIAZEPINAS

Benzodiazepina es el nombre químico de un grupo de fármacos descubiertos en los años sesenta del siglo pasado. Con frecuencia, son más conocidos por su nombre comercial. Uno de los más utilizados es el diazepam (Valium). También se incluyen el clorazepato (Tranxilium), el nitracepan, el lorazepam (Orfidal, Idalpren), el lormetazepam (Noctamid), el flunitrazepam (Rohipnol), el clonazepam (Rivotril), el alprazolam (Trankimazin) y muchos otros.* Las benzodiazepinas tienen propiedades sedativas, similares en su naturaleza a las del alcohol. Causan sensación de placer o euforia y también sedación, y esta es la razón de su abuso por los consumidores de drogas, sobre todo por aquellos que prefieren las sustancias sedativas «tranquilizantes». Las toman a menudo de forma conjunta con la heroína, por ejemplo, y muchos consumidores de heroína son también adictos a las benzodiazepinas.

En psiquiatría tienen una gama amplia de usos. A partir de los años sesenta del siglo pasado se prescribieron ampliamente a personas con insomnio, ansiedad y trastornos neuróticos, especialmente a mujeres, a menudo durante largos períodos. En los años ochenta llegó a ser evidente que mucha gente que tomaba benzodiazepinas, más allá de unas pocas semanas, pasaba a depen-

* Se utilizan indistintamente los términos benzodiazepina y benzodicepina. El nitracepan no está comercializado en España. Se ha añadido a las demás benzodiazepinas el nombre comercial español. (*N. de los T.*)

der de ellas y experimentaba síntomas de discontinuación cuando las dejaban. Se recomendó que no se prescribieran de manera rutinaria y solo durante períodos cortos. Siguen considerándose un tratamiento efectivo para los trastornos de ansiedad pero su uso para este fin ha disminuido hoy en día. Las benzodiazepinas también se prescribieron a personas con trastornos psiquiátricos severos debido a sus propiedades sedativas y en la actualidad se recetan mucho a pacientes psiquiátricos ambulatorios en toda clase de diagnósticos.

Las benzodiazepinas actúan al potenciar la actividad de la química cerebral conocida como GABA. La GABA se encuentra en todas las partes del cerebro y es su principal neurotransmisor inhibitorio. Es decir, estos fármacos disminuyen la actividad del cerebro, causando sedación y relajación en dosis bajas, facilitando el sueño y produciendo somnolencia; la sedación aumenta a medida que se aumentan las dosis, pudiendo llegarse al coma y a la muerte en dosis muy altas. Sin embargo, son relativamente seguros comparados con otros fármacos que disminuyen la actividad del cerebro y del sistema nervioso, como el alcohol, los barbitúricos, opiáceos y neurolépticos. No tienen los efectos cardíacos adversos de los neurolépticos y por lo general solo provocan niveles peligrosos de sedación en dosis muy altas.

· En la mayor parte de las condiciones psiquiátricas se considera las benzodiazepinas tratamientos no específicos. En otras palabras, se ha pensado que funcionan de acuerdo con el modelo centrado en el fármaco produciendo un estado de sedación, más que revirtiendo una enfermedad subyacente. Dado que es bien conocido que inducen efectos similares en todas las personas independientemente de si padecen o no un problema psiquiátrico, es difícil negar el impacto directo que producen. Se exceptúa el caso de la ansiedad, para la que algunos expertos psiquiátricos sugieren que está causada por anormalidades de la actividad de la GABA, que sería específicamente revertida por la acción de las benzodiazepinas en este sistema. No obstante, incluso estos expertos admiten que hay pocos indicios al respecto.¹⁵¹

Evidencia de su utilidad

Según los estudios a corto plazo de las benzodiazepinas, estas reducen la ansiedad más que el placebo. Sin embargo, no está claro si este efecto se mantiene en el tiempo porque el cuerpo se adapta contrarrestándolo. Así es como las personas llegan a ser dependientes de estos fármacos: pierden su efecto inicial porque los mecanismos de activación del cuerpo se intensifican y producen síntomas de abstinencia cuando se interrumpe su uso. En los hospitales psiquiátricos, se usan frecuentemente en situaciones de emergencia para sedar a personas alteradas o agresivas, un procedimiento conocido como «tranquilización rápida». En estas situaciones los pacientes tienen que ser contenidos y se les suele administrar el fármaco a la fuerza por vía intravenosa o intramuscular. No es sorprendente, dadas sus propiedades sedativas, que los estudios demuestren que las benzodiazepinas son más efectivas que el placebo usadas de esa forma. Sin embargo, no hay indicios sobre si pueden reducir la conducta perturbada durante largo tiempo.

Dependencia

Quien tome benzodiazepinas más allá de unas pocas semanas es probable que experimente síntomas de abstinencia cuando deje de tomarlas. Estos síntomas incluyen ansiedad, agitación, insomnio y rigidez muscular. Dado que las benzodiazepinas deprimen la actividad nerviosa, al dejarlas esta se incrementa. La abstinencia puede, por consiguiente, inducir sensaciones frecuentes e infrecuentes, y que generalmente son experiencias sensoriales desagradables, como hormigueo, sopor, calambres y

ocasionalmente delirios y alucinaciones. Las benzodiazepinas también suprimen la actividad nerviosa en el origen de las crisis epilépticas, y por ello su síndrome de abstinencia aumenta el riesgo de padecer un ataque epiléptico. Esto es de particular importancia si se ha estado tomando dosis altas durante largo tiempo. Los síntomas de abstinencia son más intensos después de dejar un fármaco de vida media corta, como el alprazolam o el lorazepam, porque quedan suprimidos del cuerpo más rápidamente. Los fármacos que se eliminan más lentamente permiten al organismo cierto tiempo para readaptarse a funcionar sin el fármaco y, por tanto, su síndrome de abstinencia es menos severo.

Hay perspectivas contrapuestas sobre lo dura que puede resultar la abstinencia de las benzodiazepinas. Hay quienes defienden que este síndrome de abstinencia es más dificultoso que el de la heroína. Sin embargo, alguna investigación sugiere que para la mayoría de las personas la abstinencia no es problemática. Por ejemplo, un estudio sobre personas a las que su médico de cabecera les había recetado benzodiazepinas demostró que la mayor parte no tuvo gran dificultad en dejar de tomarlas.¹⁵² La abstinencia de dosis mayores, como las de quienes abusan de las drogas, puede ser más difícil, y hay personas que experimentan dificultades al «desengancharse» de dosis más pequeñas.

Otros efectos adversos

Como todas las drogas sedativas, las benzodiazepinas dificultan la capacidad para realizar tareas físicas y psicológicas simples, como el conducir y el cálculo mental. Al igual que con el alcohol, las personas no suelen ser conscientes de dicha dificultad y se ven a sí mismas funcionando mejor de lo que en realidad hacen. Solo después de interrumpir la medicación se dan cuenta

de lo incapacitados que estaban.¹⁵³ Otros efectos derivados de la capacidad de las benzodiazepinas para deprimir la actividad nerviosa son la confusión, el farfalleo y la pérdida del equilibrio. Estos efectos son más frecuentes en las personas mayores, que pueden tener caídas y sufrir otros accidentes como consecuencia de estar demasiado sedados. En dosis muy altas, al igual que otras sustancias sedantes, las benzodiazepinas deprimen el sistema respiratorio y pueden causar la muerte.

Hay pocos estudios que hayan analizado si su uso a largo plazo afecta a la estructura del cerebro. Según dos de estos estudios había una reducción en la masa cerebral, similar a la hallada con los neurolépticos.^{154,155} No obstante, otros dos estudios no hallaron cambios.^{156,157}

Existe la preocupación de que las benzodiazepinas puedan ocasionalmente llevar a conductas desinhibidas y a la agresividad. Esto parece ocurrir, sobre todo, cuando se usan dosis altas en personas con un historial previo de problemas de comportamiento y en aquellas con cerebros más vulnerables, como niños, gente mayor, o con trastornos de aprendizaje.¹⁵⁸

De cualquier modo, la principal preocupación al usar benzodiazepinas son los problemas de dependencia y exceso de sedación.

Considerando cuándo usar benzodiazepinas

A pesar de las preocupaciones manifestadas en este capítulo, las benzodiazepinas son, probablemente, más seguras que el resto de fármacos usados en psiquiatría. No causan los problemas cardíacos asociados a los neurolépticos que pueden llevar incluso a la muerte súbita. No afectan al peso o al metabolismo como alguno de los nuevos neurolépticos y no generan síntomas par-

kinsonianos o de disquinesia tardía. Por tanto, podrían ser preferibles a los neurolépticos para el tratamiento de problemas psiquiátricos agudos, tales como la manía o la psicosis, en que la sedación se considera beneficiosa. Un estudio interesante sugiere que el uso de una benzodiazepina en personas con signos iniciales de una recaída psicótica podría reducir el riesgo de que la recaída fuera completa.¹⁵⁹ El hecho de que las benzodiazepinas no causen el aplanamiento emocional y la restricción de la actividad física que se asocia a los neurolépticos significa que pueden no ser tan desagradables de tomar. Por otro lado, seguramente por esta misma razón, no son tan efectivas para suprimir los síntomas psicóticos. Es necesario realizar más estudios para ver la posible utilidad de las benzodiazepinas usadas solas sin neurolépticos en el tratamiento de la psicosis.

Las benzodiazepinas pueden ayudar a las personas a dormir, de modo que pueden ser usadas por quien tenga problemas de sueño. Sin embargo, este efecto se difuminará si se toman durante varias semanas, y desengancharse de ellas producirá nuevamente problemas de insomnio. Las benzodiazepinas tienen efectos considerables para reducir la ansiedad al principio, pero estos efectos disminuyen con el tiempo. La interrupción de la toma de estas sustancias provocará ansiedad. Por esta razón, es recomendable que no las tomen personas con insomnio o ansiedad durante períodos superiores a un mes.

Referencias bibliográficas

- 151 NUTT, D.J. y MALIZIA, A.L., «New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder», *The British Journal of Psychiatry* 179 (2001), pp. 390-396.
- 152 ASHTON, H., «Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients», *British Journal of Addiction* 82(6) (1987), pp. 665-671.

- 153 GOLOMBOK, S.; MOODLEY, P. y LADER, M., «Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users», *Psychological Medicine* 18(2) (1988), pp. 365-374.
- 154 LADER, M.H.; RON, M. y PETURSSON, H., «Computed axial brain tomography in long-term benzodiazepine users», *Psychological Medicine* 14(1) (1984), pp. 203-206.
- 155 SCHMAUSS, C. y KRIEG, J.C., «Enlargement of cerebrospinal fluid spaces in long-term benzodiazepine abusers», *Psychological Medicine* 17(4) (1987), pp. 869-873.
- 156 BUSTO, U.E.; BREMNER, K.E.; KNIGHT, K.; TERBRUGGE, K. y SELLERS, E.M., «Long-term benzodiazepine therapy does not result in brain abnormalities», *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20(1) (2000), pp. 2-6.
- 157 PERERA, K.M.; POWELL, T. y JENNER, F.A., «Computerized axial tomographic studies following long-term use of benzodiazepines», *Psychological Medicine* 17(3) (1987), pp. 775-777.
- 158 TAYLOR, D.; PATON, C. y KERWIN, R., *The Maudsley 2005-2006 Prescribing Guidelines*, Londres, Taylor and Francis, 2005.
- 159 CARPENTER, W.T. JR.; BUCHANAN, R.W.; KIRKPATRICK, B. y BREIER, A.F., «Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia», *The American Journal of Psychiatry* 156(2) (1999), pp. 299-303.

9. LAS CONSECUENCIAS DE UN — MODELO CENTRADO EN EL FÁRMACO PARA ENTENDER LOS MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS

La investigación analizada en los capítulos previos sugiere que no existe una base para aceptar un modelo centrado en la enfermedad para los tratamientos farmacológicos psiquiátricos. En otras palabras, no hay indicios satisfactorios de que los trastornos y síntomas psiquiátricos estén causados por un desequilibrio químico, y ninguna prueba de que los fármacos psiquiátricos corrijan tal desequilibrio. En su lugar, he defendido que un modelo «centrado en el fármaco» proporciona una perspectiva más convincente de la naturaleza de los fármacos psiquiátricos. De acuerdo con dicho modelo, los medicamentos psiquiátricos se ven como sustancias psicoactivas cuyos efectos de intoxicación suprimen o enmascaran los problemas denominados trastornos psiquiátricos.

Por ejemplo, la acción de los viejos fármacos neurolépticos o antipsicóticos puede explicarse fácilmente por el hecho de que producen una forma leve de la enfermedad de Parkinson, lo que enlentece la actividad mental y física y aplanan la reacción emocional. Es obvio que estos efectos pueden interpretarse como signos de mejoría en alguien cuyos pensamientos están dominados por una experiencia psicótica. Son escasos los estudios que comparan medicamentos psiquiátricos y otros fármacos con

impacto similar sobre el pensamiento y las emociones y que puedan servir para averiguar si los fármacos neurolépticos actúan según el modelo centrado en el fármaco. El único estudio de este tipo que conozco compara el opio con la clorpromazina, basándose en la capacidad del opio y sustancias similares de producir cierto tipo de indiferencia emocional. Pues bien, según este estudio el opio es tan bueno como la clorpromazina para mejorar los síntomas de una crisis psicótica o esquizofrenia aguda. Además, la comparación entre fármacos neurolépticos y las benzodiazepinas sugiere que las más sedativas de estas puede que de hecho no sean menos efectivas.

También es obvio que alguien que se encuentre bajo cierto estado de aturdimiento tiene menos probabilidades de sentir emociones intensas, como la depresión. De nuevo, estudios comparativos similares no confirman que los antidepresivos ejerzan una acción específica sobre la depresión. En su lugar, la mayor parte de fármacos psicoactivos que han sido ensayados en la depresión han mostrado, en uno u otro estudio, tener los mismos efectos sobre los síntomas depresivos que los fármacos considerados antidepresivos específicos. Las drogas sedativas son claramente parecidas a la hora de reducir los síntomas de la manía, ya que la manía es una condición caracterizada por la sobreactivación. Un niño o un adulto al que se le den dosis bajas de estimulantes llegará a estar más centrado y su conducta se verá suavizada debido a un ligero aumento de su nivel de activación. Los efectos inducidos asociados a los fármacos psiquiátricos dan una explicación perfectamente adecuada sobre cómo influyen en las personas a las que se los prescriben. Sencillamente, no hay necesidad alguna de suponer que reviertan un hipotético desequilibrio químico o enfermedad cerebral.

Si se acepta esta reflexión, se nos plantea la siguiente pregunta: ¿cómo es que la profesión psiquiátrica y la mayor parte de la sociedad han llegado a estar durante tanto tiempo tan equivocadas sobre la naturaleza de los fármacos psiquiátricos? ¿Cómo es que el modelo centrado en la enfermedad de la acción farma-

cológica ha llegado ser tan dominante cuando no hay indicios que lo apoyen? La historia de la psiquiatría en el siglo xx indica que fue adoptado porque la profesión estaba entusiasmada con emular a sus colegas de la medicina somática. A los psiquiatras los inquietaba ser la cenicienta de la profesión médica, no estar tan bien considerados ni tan bien pagados como los profesionales de las otras áreas de la medicina. A mediados del siglo xx la psiquiatría adoptó tratamientos físicos, como la terapia del coma insulínico, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la lobotomía frontal, porque creaban la apariencia de que la psiquiatría era como el resto de la medicina. Ello permitió que los viejos y espantosos asilos se reinventaran a sí mismos como «hospitales mentales» y que médicos psiquiatras y enfermeros pudieran alejarse de la imagen de ser simples vigilantes meritorios. Cuando apareció la nueva generación de fármacos psiquiátricos en la década de 1950 cumplieron el rol hasta entonces desempeñado por los tratamientos físicos, llegando a ser el tratamiento emblemático de la psiquiatría.

El tratamiento farmacológico era tan útil porque a diferencia de los peligrosos e incómodos tratamientos físicos, como los TEC y la terapia del coma insulínico, los fármacos podían recetarse a los pacientes externos ambulatorios. Ello permitió a los psiquiatras cultivar y extender sus prácticas y combatir la competencia de rivales no médicos, como los trabajadores sociales, psicólogos y psicoterapeutas.¹⁶⁰

La industria farmacéutica es, en gran medida, responsable de promocionar la idea de que los fármacos actúan según un modelo centrado en la enfermedad. La publicidad de las compañías farmacéuticas alude, habitualmente, a un desequilibrio químico en la base de los trastornos mentales y afirma que puede ser corregido con fármacos. Casi todas las compañías farmacéuticas facilitan este tipo de mensajes en sus páginas web. La compañía farmacéutica Pfizer, por ejemplo, describía las causas de la esquizofrenia de la siguiente forma en la página web de uno de sus productos en 2006: «Se cree que los desequilibrios de ciertas sustancias químicas del cerebro conducen a los síntomas de la

enfermedad. El medicamento desempeña un papel equilibrando esta química».¹⁶¹

Eli Lilly, los fabricantes del Prozac, referían recientemente que «una creciente acumulación de pruebas apoya la perspectiva de que las personas con depresión padecen un desequilibrio en los neurotransmisores cerebrales, las sustancias químicas que permiten que las células nerviosas se comuniquen entre sí: muchos científicos creen que un desequilibrio en la serotonina puede ser un factor importante en el desarrollo y la gravedad de la depresión».¹⁶²

En la página web para su nuevo fármaco de éxito, el neuroléptico Zyprexa (olanzapina), Eli Lilly explica cómo «las medicinas antipsicóticas se cree que trabajan equilibrando las sustancias naturales que se encuentran en el cerebro».¹⁶³ El uso de la palabra «natural» indica que el fármaco, simplemente, revierte una anormalidad subyacente, sin tener efectos «no naturales» en sí mismo.

Al contrario, es destacable que las compañías farmacéuticas nunca describan los fármacos en sus páginas web según el modelo centrado en el fármaco. Nadie verá jamás una descripción de los neurolépticos que diga que reducen las alucinaciones enlenteciendo los procesos mentales. No se le informará de que los ISRS pueden ayudarle al abotargar ligeramente sus emociones y hacerle sentirse un poco amodorrado, o que los antidepresivos tricíclicos le producirán tal somnolencia que no tendrá tiempo o energía que le permita sentirse deprimido. Incluso en los fármacos recomendados para la manía no se dice que son útiles por ser fuertemente sedativos. No se dirá que los estimulantes funcionan al incrementar la activación. Este tipo de descripciones podrían facilitar una explicación más comprensible sobre lo que los fármacos pueden o no hacer y aportar una base mejor para que las personas puedan decidir por sí mismas si van a tomarlos o no. Pero, en vez de esto, se les dice, una y otra vez, que tienen una enfermedad o una anormalidad biológica que los fármacos pueden revertir. Es el mensaje que se repite en numerosas páginas web de las compañías, a pesar de que es evidente que no puede

sostenerse mediante pruebas científicas. La información promovida por los colegios profesionales y las organizaciones humanitarias fomenta la misma perspectiva y la extiende a los medios de comunicación como si fuera un hecho establecido. Así es como el conocimiento psiquiátrico ha llegado a ser distorsionado por intereses comerciales.

La industria farmacéutica ha promocionado el modelo centrado en la enfermedad porque es respetable. Permite a la industria fomentar la toma de fármacos psiquiátricos a millones de personas normales y adoptar la imagen de un ángel benefactor consagrado a aliviar las aflicciones de los pacientes. El modelo centrado en la enfermedad hace que el tratamiento parezca beneficioso porque se asume que los fármacos revierten o ayudan a revertir las anomalías subyacentes, ayudando a restaurar y corregir el mal funcionamiento del cuerpo enfermo. Por el contrario, un modelo centrado en el fármaco enfatiza que los fármacos psiquiátricos son sustancias psicoactivas, no intrínsecamente diferentes de las drogas que las personas toman para colocarse. La idea de que millones de personas que sufren de depresión o ansiedad puedan dejarse intoxicar para manejar sus problemas no parece un mensaje aceptable. La idea de que hay un desequilibrio químico que necesita corregirse es más vendible.

Los gobiernos occidentales también se muestran de acuerdo con la noción de que los fármacos psiquiátricos curan enfermedades. La visión de que las condiciones psiquiátricas son simplemente enfermedades médicas, y que los fármacos psiquiátricos las curan o revierten, del mismo modo en que puede decirse que la insulina cura la diabetes, es atractiva para los gobiernos por numerosas razones. Habla de una historia sencilla sobre la naturaleza del sufrimiento y la perturbación psiquiátricas, y se presenta como una fácil solución técnica bajo forma de una «píldora para cada enfermedad». Esto significa que los gobiernos no tienen que encarar las cuestiones difíciles que conllevan los problemas psiquiátricos. No tienen que resolver, por ejemplo, el dilema de cómo manejar compartimentos difíciles y pertur-

badores que no cumplen del todo los criterios para los que se implementan las leyes penales. Estas conductas revisten la apariencia de un problema médico y, por tanto, se retiran de la responsabilidad gubernamental y, por consiguiente, de la jurisdicción democrática.

© 2005 by Elsevier Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without prior written permission from Elsevier Inc.

Decidiendo cuándo pueden ser beneficiosos los fármacos psiquiátricos

De acuerdo con el modelo centrado en la enfermedad de la acción farmacológica, si se llega a estar mentalmente enfermo se requiere un fármaco que contrarreste el proceso biológico anormal que está causando los síntomas. Se supone que hay una base científica por la cual se sabe que los fármacos contrarrestan los síntomas, conocimiento principalmente obtenido a partir de ensayos aleatorizados y controlados. Se necesita un médico o un experto de algún tipo que diga en primer lugar cuál es la condición que se padece, en otras palabras, que realice un diagnóstico, e indique a continuación, basándose en la investigación existente, qué clase de fármaco es el adecuado para esa condición. Por supuesto, el interesado podrá mirar muchas cosas por sí mismo, consultando a amigos y allegados, o leyendo informes de estudios científicos en Internet o en la biblioteca. Pero el meollo de esta forma de pensar es la idea de que el «sufriente» tiene una enfermedad, o una clase de anomalía biológica, que solo puede ser descrita debidamente mediante una indagación científica. Encontrar la intervención correcta requiere un conocimiento técnico especializado y, por tanto, pertenece al campo de los profesionales.

De forma opuesta, un modelo centrado en el fármaco sugiere que es la experiencia subjetiva al usar el fármaco la que determina su utilidad. Es el modo como el fármaco hace que se sienta

Tabla 4. Efectos reconocidos que son inducidos por los fármacos

	Euforia	Sedación	Efectos tipo Parkinson	Aplanamiento emocional o indiferencia	Desbordamiento emocional	Desinhibición comportamental	Activación incrementada	Acatasia, agitación
Neurolépticos clásicos		X	X	X				X
Olanzapina, Clozapina		X	X (solo en dosis altas)	X				X (ocasional)
Antidepresivos tricíclicos		X	?	?				?
Antidepresivos ISRS		X (leve)		?			?	X
Valproato de sodio		X		?				
Litio		X		X				
Estimulantes	X	X					X	
Benzodiacepinas	X	X			X	X		
Alcohol	X	X			X	X		
Opiáceos	X	X		X				

su impacto sobre las funciones del cuerpo, en la forma de pensar y en las reacciones emocionales lo que determina si puede tener efectos beneficiosos en una situación particular. Por tanto, son los usuarios quienes deben decidir si los efectos de un fármaco pueden resultarles útiles en sus propias circunstancias.

Para tomar esta decisión, hay dos cosas que se necesita entender. Primero, las personas requieren información detallada sobre el abanico de efectos inducidos por un fármaco concreto. Segundo, necesitan tener clara la naturaleza precisa del problema por el que están buscando tratamiento y de qué forma se cree que los fármacos les serán beneficiosos.

¿Qué clases de estados de intoxicación generan las principales clases de fármacos y qué pueden ofrecer a los diferentes tipos de sufrimiento mental? Aunque es artificial distinguir entre los diferentes aspectos del estado global producido por los fármacos, el siguiente cuadro resume algunos de los efectos reconocidos de los fármacos psicoactivos usados en psiquiatría. Lo he creado porque proporciona un punto de partida útil para pensar cuándo y por qué ciertos fármacos pueden ser útiles y cuándo no (véase la tabla 4).

La mayor parte de los fármacos que se usan habitualmente producen sedación. No obstante, la forma de la sedación difiere entre las diversas clases de fármacos. Las benzodiazepinas producen somnolencia asociada a un sentimiento de calma y relajación, y se experimentan como agradables. Al contrario, los neurolépticos y antidepresivos tricíclicos producen un desagradable sentimiento de estar aturdido y enlentecido. Algunos fármacos psicoactivos producen efectos que por lo general se experimentan como agradables: son los buscados por los consumidores de drogas recreativas. Decimos que esos fármacos causan euforia. Algunos fármacos psicoactivos son normalmente desagradables, o producen disforia (lo opuesto a euforia). Sin embargo, hay una gran variabilidad en cómo diferentes individuos responden a distintos tipo de fármacos. Así, aunque a la mayor parte le desagraden los efectos de los neurolépticos, algunas personas los

encuentran tolerables o incluso agradables. De igual modo, aunque estar bajo la influencia de las benzodiazepinas y opiáceos es generalmente agradable, a algunas personas les desagradan sus efectos.

Los fármacos antipsicóticos o neurolépticos inducen un estado parecido al Parkinson, entorpeciendo la actividad física y mental. También aplanan las respuestas emocionales. Los opiáceos producen un sentimiento de indiferencia emocional, o cierto tipo de anestesia mental. En cambio, otras sustancias, como el alcohol o las benzodiazepinas, exageran las respuestas emocionales y hacen que las personas actúen de forma desinhibida. Este tipo de fármacos con frecuencia vuelve a las personas airadas, lábiles o sensibles y agresivas.

Un importante aspecto que hay que señalar aquí es que la experiencia de estar bajo la influencia de un fármaco es algo totalmente diferente a nuestras emociones y experiencias normales. Los fármacos no provocan verdadera felicidad, tristeza, confianza, orgullo o envidia, por ejemplo. Algunas personas han hablado de fármacos, como el Prozac, como si fueran medicamentos para cierto estilo de vida, o fármacos «inteligentes», que pueden hacer a la gente normal más feliz, más segura de sí misma y que obtenga más éxito. Pero no hay razón alguna para creer que los fármacos puedan hacer algo tan sofisticado como eso. Desde hace tiempo sabemos que los estimulantes pueden mejorar temporalmente el rendimiento, como consecuencia de incrementar la activación. Pero eso no hace a nadie más inteligente. Como se ha mostrado en la tabla 6 algunos fármacos producen euforia, lo que no es lo mismo que la felicidad. Una depresión inducida por fármacos, como ocurre con los estimulantes en los niños, o con los neurolépticos a largo plazo, es diferente de un episodio depresivo normal, ya que está ligado obviamente a los efectos del fármaco y no se entiende como respuesta emocional a un suceso en la vida de la persona.

También vale la pena señalar que todos los fármacos psicoactivos, al inducir un estado mental provocado por el medicamento,

alteran y entorpecen la sensibilidad de la persona respecto a su entorno y a quienes la rodean. Aquí podemos aplicar nuestro conocimiento sobre el alcohol como ejemplo. Cuando alguien está extremadamente ebrio, es obvio que es incapaz de hacerse cargo o cuidar de algo o alguien, ni siquiera de sí mismo. Sin embargo, los efectos de incluso una pequeña cantidad de alcohol son, con frecuencia, evidentes para quien está sobrio. Las personas llegan a estar más centradas en sí mismas y menos atentas a las necesidades y emociones de otras personas de lo que están normalmente. Se vuelven más atrevidas y groseras, discriminan menos y son menos capaces de comunicarse con sensibilidad o mostrar empatía. Aunque el alcohol produce sus propios efectos distintivos, este rasgo de reducir la sensibilidad es común a todos los estados de intoxicación producidos por las sustancias que alteran la mente. Bajo la influencia de un fármaco, nuestra habilidad normal de relacionarnos con el mundo que nos rodea queda reducida.

Por supuesto, cuando la persona está mentalmente trastornada de forma severa, su habilidad para interactuar de forma apropiada y con sensibilidad ya está normalmente entorpecida. Quienes están preocupados por ideas delirantes, o en estados extremos, como en depresión o manía, encuentran difícil relacionarse con otras personas de forma normal. En este caso, un nivel suave de intoxicación inducida por un fármaco puede mejorar su habilidad para interactuar. Pero, si alguien toma un fármaco psicoactivo cuando su estado mental es estable, es más probable que se haga menos sensible a cuanto suceda en su entorno.

Otra consideración es que debido a los procesos adaptativos del cuerpo, muchos efectos inducidos por los fármacos son temporales. Por ejemplo, los fármacos que producen euforia, o dan a las personas cierto «punto», solo lo hacen inicialmente. Si uno continúa tomándolos, los efectos decaen y se necesitan dosis cada vez mayores para conseguir llegar al mismo estado y en ocasiones se necesitará tomarlo simplemente para evitar la aparición de síntomas de abstinencia.

Es decir, el rango de efectos que los fármacos pueden producir es limitado, muchos de estos son temporales y no se mantienen. Esta es la primera información importante que los interesados deben tener en cuenta al considerar el uso de fármacos para los trastornos psicológicos. Los fármacos son instrumentos que embotan. Seguramente, no suponen la solución a muchos de los problemas de la gente.

El próximo aspecto que hay que aclarar al considerar el uso de un fármaco psiquiátrico es la naturaleza del problema. Solo después de que un problema se entienda apropiadamente es posible decidir si un estado inducido por un fármaco puede ser útil o no. La propaganda de las compañías farmacéuticas se ha extendido tanto que la gente suele acercarse a su doctor preguntando por antidepresivos u otros fármacos que traten el «desequilibrio químico». Así que es necesario entender qué clase de problema se plantea. ¿Cómo se siente la persona exactamente?, ¿qué ha precipitado esos sentimientos? y ¿cómo cree que los efectos inducidos por el fármaco le pueden ayudar? Por ejemplo, si alguien se siente triste después de una ruptura sentimental o una pérdida, es importante explicar que no hay fármacos que reviertan los sentimientos subyacentes. En realidad, muchas personas defienden que los sentimientos son una parte necesaria para adaptarse a un gran cambio sobrevenido por las circunstancias de la vida. Por supuesto, hay muchos fármacos que suprimirán sus emociones dejándolas aturcidas, sedadas y emocional y mentalmente aplanadas, pero sospecho que no es eso lo que la mayoría de las personas están buscando para mejorar su situación. Por otro lado, si alguien no ha dormido durante una semana porque está ansioso por algo, podría serle útil tomar un fármaco tipo benzodiazepina, que por un tiempo le ayudará a dormir mejor. Unas pocas noches durmiendo bien podrán capacitarlo para abordar el problema que le mantiene ansioso en origen. En cualquier caso, las personas necesitan hacerse cargo de que los efectos beneficiosos de los fármacos, como las benzodiazepinas, tienen, probablemente, una breve duración. En la medida en que el cuerpo se acostumbre al

fármaco, su efecto se desvanecerá y es probable que haya dificultades al interrumpir su uso si se ha tomado durante un tiempo prologando.

De igual modo, si alguien está preocupado por un amigo o pariente, es importante saber qué aspectos de su comportamiento están siendo motivo de preocupación con vistas a calcular si un fármaco puede ser capaz de influir en la situación. Si alguien con manía está sobreactivado, hiperactivo y no duerme, los fármacos sedativos podrán ser útiles. Si alguien se muestra repetidamente ebrio y agresivo debido a dificultades emocionales arraigadas, entonces es poco probable que cualquier clase de fármaco corrija esta conducta.

Implicaciones para la teoría del desequilibrio químico de los trastornos psiquiátricos

Entender la actividad de los fármacos psiquiátricos según un modelo centrado en el fármaco no contradice la idea de que las condiciones psiquiátricas puedan ser causadas por anomalías cerebrales o desequilibrios químicos. Lo novedoso del razonamiento es considerar que los fármacos psiquiátricos inducen efectos por sí mismos, cualesquiera que sean las causas y la naturaleza de los problemas psiquiátricos. Por ejemplo, el modelo centrado en el fármaco no implica que los trastornos psiquiátricos sean del todo independientes de las contingencias cerebrales. Por supuesto que la conducta de las personas está reflejada en la química de sus cerebros. Tampoco implica que no haya alteraciones sutiles en los cerebros de algunas personas que requieran cuidados psiquiátricos. De hecho, el modelo centrado en el fármaco es del todo compatible con la perspectiva de que los trastornos mentales pueden ser enfermedades del cerebro, como la

diabetes es una enfermedad de la glándula pancreática y la cirrosis lo es del hígado. Hoy por hoy, todo lo que el modelo centrado en el fármaco plantea es que los medicamentos que tenemos en la actualidad no parecen actuar revirtiendo un defecto biológico.

Sin embargo, el modelo centrado en el fármaco sí desafía las teorías actuales de los problemas psiquiátricos como síntomas de una enfermedad subyacente, al cuestionar la suposición de que los fármacos psiquiátricos trabajan revirtiendo el proceso de enfermedad. El punto de vista del modelo centrado en la enfermedad, según el cual dichos fármacos funcionan porque revierten en parte el proceso subyacente de la enfermedad, es el que proporciona las pruebas más sólidas sobre las que se basan las teorías actuales de que los trastornos psiquiátricos son enfermedades cerebrales. Es importante porque, como se ha visto en la exposición de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia y la teoría de las monoaminas en la depresión, apenas existen otras evidencias de que los síntomas psiquiátricos se produzcan por anomalías químicas cerebrales. En concreto, no hay indicios de que exista una alteración química en el cerebro consistente de las personas con trastornos mentales que se pueda unir específicamente a la aparición de sus problemas o «síntomas».

Así, si bien en principio el modelo centrado en el fármaco es compatible con las explicaciones biológicas o sociales de la naturaleza y origen de las condiciones psiquiátricas socava, sin embargo, la visión actual de cómo se presentan los trastornos psiquiátricos en cuanto equivalentes a enfermedades del cerebro porque contradice la presunción de que los medicamentos psiquiátricos actúan bajo el modelo centrado en la enfermedad, lo que se ha presentado siempre como el argumento fuerte para defender tal punto de vista.

Referencias bibliográficas

- 160 MONCRIEFF, J., *The Myth of the Chemical Cure: A Critique of Psychiatric Drug Treatment*, Basinstoke, Palgrave Macmillan, 2008.
- 161 PFIZER, acceso 6 de febrero de 2006 en www.geodon.com/s_WhatCauses.asp
- 162 ELI LILLY, acceso 6 de febrero de 2006 en www.prozac.com/how_prozac/how_it_works.jsp?reqNavId=2.2
- 163 ELI LILLY, «How Zyprexa (olanzapine) works», acceso 26 de febrero de 2009 en www.zyprexa.com/sch/learn-aboutzyprexa/howzyprexaworks.jsp

10. DEJANDO LOS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS

De acuerdo con los principios expuestos en este libro, son muchas las personas a quienes se prescribe fármacos psiquiátricos sin obtener de ellos beneficio alguno y que corren el riesgo de sufrir ciertos daños, en especial en un uso a largo plazo. Por tanto, algunas personas pueden querer interrumpir, o al menos reducir, su tratamiento farmacológico. Este proceso puede ser difícil por varias razones y, desgraciadamente, las dificultades que experimentan pueden llevar a muchas de ellas a abandonar su intento de renunciar a los fármacos. Aunque se reconocen efectos adversos cuando alguien cesa en la medicación psiquiátrica que ha tomado durante largo tiempo, las complicaciones a menudo se agravan porque no se identifican como lo que son, efectos del abandono. En cambio, suelen interpretarse como la reemergencia del problema subyacente y confirmación de la necesidad de un tratamiento de por vida. Si los efectos asociados al abandono fueran reconocidos como tales hay diversas formas para afrontarlos sin que sea necesaria restablecer la medicación a largo plazo.

Antes de describir los diversos problemas asociados al abandono vale la pena señalar que no les ocurren a todas las personas, y algunas que los experimentan no los consideran problemáticos. Hay quienes serán capaces de interrumpir su tratamiento farmacológico sin mayores dificultades, en especial aquellos que han estado tomando fármacos por períodos más cortos. En general, cuanto más tiempo haya durado el tratamiento, algo

más difícil será el paso a la abstinencia. Sin embargo, aun en estas circunstancias, no todas las personas experimentan problemas.

Los problemas siguientes pueden producirse tras interrumpir el tratamiento farmacológico:

- *Síntomas de abstinencia:* Ahora sabemos que todos los fármacos psicoactivos producen síndromes de abstinencia o de abandono que incluyen síntomas psicológicos y físicos. Dichos síntomas están causados por la respuesta del cuerpo al abandono de un fármaco usado. Cuando alguien toma un fármaco a largo plazo el organismo se adapta para intentar contrarrestar los efectos de dicho fármaco. Por ejemplo, las personas que toman fármacos que bloquean los receptores de la dopamina, como los neurolépticos, fabricarán más receptores dopaminérgicos en sus cerebros, y estos serán más sensibles a la dopamina. Esta es la forma en la que el cuerpo intenta incrementar la actividad de la dopamina ante la presencia de una sustancia que trata de reducirla. Al interrumpir la toma del fármaco, esos receptores dopaminérgicos extra estarán todavía presentes, y puede incrementarse la actividad de la dopamina por encima de los niveles normales hasta que los receptores vuelvan a bajar al número normal. Por lo general, estas adaptaciones desaparecen gradualmente cuando el fármaco ya no está presente y los síntomas disminuyen. De cualquier modo, sabemos poco acerca de las respuestas del cuerpo ante un tratamiento farmacológico a largo plazo, y cómo reacciona este al abandono del tratamiento. Es posible que las adaptaciones en ocasiones perduren. Por ejemplo, sabemos que los movimientos anormales de la disquinesia tardía suelen empeorar cuando los fármacos neurolépticos se reducen o se interrumpe la toma. Se trata de un fenómeno probablemente mediado por el incremento del número y actividad de los receptores dopaminérgicos. Algunas veces, los movimientos me-

joran a medida que el cuerpo se reajusta a la interrupción de la toma del fármaco. Sin embargo, otras veces se mantienen, lo que implica que la adaptación del sistema de la dopamina ante la presencia de neurolépticos puede ser irreversible.

La mayor parte de los fármacos psiquiátricos afectan a un amplio rango de diferentes sustancias químicas o neurotransmisores, y los efectos de la abstinencia pueden reflejar el impacto del fármaco en cualquiera de esos sistemas químicos. Los síntomas de abstinencia por sí mismos pueden ser suaves y fastidiosos, o muy desagradables y a veces insoportables. La abstinencia de fármacos sedativos causa a menudo agitación e insomnio, que pueden parecerse a los signos iniciales de una recaída. Cuando los fármacos se han tomado durante mucho tiempo, varios años, es posible que al organismo le lleve un tiempo considerable reajustarse y los síntomas de abstinencia puedan permanecer un largo período.

- *Psicosis asociada a la abstinencia*: Hay pruebas derivadas de informes de casos y estudios reducidos de que la interrupción de los neurolépticos o fármacos antipsicóticos puede, a veces, provocar síntomas psicóticos.¹⁶⁴ Se ha constatado en personas sin historial psiquiátrico previo tratadas con fármacos neurolépticos por problemas físicos. Los síntomas parecen ser causados directamente por el abandono del fármaco, en otras palabras, son parte del estado de abstinencia. Algunos autores se refieren a esta condición como «psicosis por hipersensibilidad». Esta expresión se basa en la idea de que los síntomas están causados porque los receptores dopaminérgicos han llegado a ser hipersensibles a la dopamina, debido a la presencia de fármacos que bloquean los receptores de la dopamina. No obstante, esto nunca se ha probado, y es posible que haya otros mecanismos implicados.

Las pruebas sugieren que es más probable que ocurra después del abandono de la clozapina. La clozapina se elimina

rápida en comparación con otros fármacos neurolépticos y, por tanto, al interrumpir su toma es probable que se induzca un síndrome de abstinencia más severo. Dado que tiene efectos más débiles sobre los receptores dopaminérgicos, esto podría sugerir que la abstinencia con reacción psicótica no es enteramente debida a la disfunción del sistema dopaminérgico.

Este tipo de reacción es preocupante no solo por sí misma, sino porque cuando les sucede a personas que han tenido un episodio previo de psicosis, probablemente será interpretado como una reemergencia del trastorno subyacente. En este caso, todos creerán que el proceso de abstinencia ha fracasado. Al paciente se le dirá que debe iniciar de nuevo con la medicación y no se harán más intentos de dejarla.

Recaída precipitada por la abstinencia: Según algunas investigaciones el interrumpir la toma de ciertos fármacos psiquiátricos provoca la reaparición de la condición psiquiátrica subyacente. En otras palabras, alguien que deje de tomar un tratamiento farmacológico a largo plazo puede tener más probabilidades de recaer que si nunca lo hubiera comenzado. Alternativamente, se puede pensar que el abandono de un tratamiento a largo plazo precipita una recaída que de otro modo podría haberse retrasado. No estamos seguros de cómo ocurre esto, pero es probable que una intensa reacción de abstinencia sea una experiencia muy estresante y sabemos que los sucesos estresantes pueden precipitar un episodio de enfermedad mental.

Este efecto se ha visto más claramente en el caso del litio. Las personas con trastorno maníaco-depresivo que interrumpen la toma de litio tienen más probabilidad de sufrir una recaída, en especial de tipo maníaco, que la que tenían antes de comenzar el tratamiento.¹⁶⁵ También hay pruebas de que las personas con esquizofrenia o trastornos psicóticos que toman neurolépticos a largo plazo pueden ver incrementado el riesgo

de recaída tras interrumpir el tratamiento.¹⁶⁶ Muchos estudios sugieren que la lenta o gradual retirada de un fármaco reduce el riesgo de recaída, tal vez porque la experiencia de la discontinuidad es menos estresante y al cuerpo le da tiempo a readaptarse a la ausencia del fármaco.

De nuevo, una vez que se produce la recaída tras la abstinencia o la reducción del fármaco se interpretará por lo general como la confirmación de la necesidad de continuar el tratamiento y, naturalmente, la medicación será restaurada o incrementada de nuevo a su nivel previo si se hubiera reducido. Posteriores intentos para perseverar en la reducción o abandono de la medicación serán con toda probabilidad desalentados.

— *Dependencia psicológica:* Por último, los usuarios pueden llegar a depender psicológicamente de la medicación y ponerse ansiosos si saben o sospechan que se les ha interrumpido. De nuevo, la ansiedad puede confundirse erróneamente con una recaída en la condición original o precipitar por sí misma una recaída.

Abandonar el uso de fármacos psiquiátricos tiene similitudes con dejar las drogas lúdicas. Por ejemplo, se puede depender de los fármacos psiquiátricos en los dos sentidos, física y psicológicamente, lo mismo que con las drogas. La única diferencia real es que las drogas tienen efectos agradables, hacen sentirse bien a quienes las consumen, y las ansían cuando han dejado de tomarlas. Por contra, nadie ansía experimentar normalmente los efectos de fármacos como los neurolépticos. Sin embargo, a muchas personas que han seguido una medicación con fármacos psiquiátricos durante años les resulta difícil adaptarse a un estado mental sin fármacos. Del mismo modo que un alcohólico o un adicto a las drogas a menudo tienen que atravesar todo un proceso y un programa de rehabilitación para aprender a vivir sin drogas, así los usuarios a largo plazo de la medicación psi-

quiátrica pueden no amoldarse necesariamente de la noche a la mañana. Por ejemplo, tienen que aprender o reaprender cómo afrontar las reacciones emocionales normales después de años de haber estado sumergidas por los medicamentos. O que aprender a enfrentarse a las dificultades sociales sin turbación, furia u otras reacciones emocionales que no han experimentado mucho tiempo. Después de años de tomar sedantes que hacen dormir más y provocan un estado general de adormecimiento y quitan las ganas de hacer nada, tienen que aprender a llenar su día a día de nuevo. Han de encontrar formas de ocupar sus mentes y sus cuerpos y no sentirse aburridos, solos o frustrados, sensaciones ocultas hasta entonces por el tratamiento farmacológico.

En el momento actual en que se pone tanto énfasis en los beneficios de los fármacos prescritos, se requiere mucho coraje para decidir dejarlos. A menudo, las personas que deciden cesar la medicación no reciben mucha ayuda. No obstante, en el Reino Unido han surgido grupos locales de apoyo, y uno de ellos ha creado hace poco una página web que facilita información para las personas que desean reducir o interrumpir su medicación psiquiátrica, ayudando a los interesados a ponerse en contacto con otra gente que está intentando hacerlo o que ya lo ha conseguido (www.comingoff.com). Otro grupo al servicio de los usuarios con base en Estados Unidos, el Icarus Project, ha desarrollado una guía detallada sobre cómo dejar la medicación accesible en su web.*

No existe una forma correcta o equivocada para dejar la medicación en la mayor parte de los casos. Depende de

★ Icarus Project ha elaborado una guía de autoayuda para disminuir o dejar la medicación, y se puede consultar y descargar la versión en español: «Discontinuación del uso de drogas psiquiátricas: una guía basada en la reducción del daño». Accesible de forma libre en <http://theicarusproject.net/downloads/GuiaReducciondelDanoDiscontinuaciondeDrogasPsiquiatricasEdOnline.pdf>. (*N. de los T.*)

la responsabilidad individual decidir qué es mejor para uno mismo. Sin embargo, hay algunos casos en que la interrupción brusca puede ser peligrosa, como el abandono de dosis altas de benzodiazepinas, alcohol o barbitúricos: una rápida discontinuación de dosis altas de estos puede causar crisis epilépticas y reacciones severas de abstinencia que pueden amenazar la vida por sí mismas. En estas circunstancias es muy importante que el abandono se realice lenta y cuidadosamente bajo supervisión médica. Sustituir los fármacos de vida corta por otros de vida media larga es importante en el caso del abandono de las benzodiazepinas, por lo que el alprazolam y el lorazepam pueden cambiarse por diazepam o clorazepato. Las benzodiazepinas de vida media larga se eliminan gradualmente y también se usan para reducir la intensidad de los síntomas de abstinencia del alcohol.

Un abandono gradual o lento tiene más probabilidades de disminuir el riesgo de desarrollar una reacción psicótica de abstinencia tras cesar de tomar neurolépticos debido a que las reacciones del cuerpo serán más leves en una discontinuación lenta. Por tanto, lo aconsejable para quien ha estado tomando neurolépticos durante un largo período es que los reduzca de manera gradual. Esto es especialmente importante en los neurolépticos de vida media corta y que se eliminan rápidamente del cuerpo, como la clozapina, el sulpiride y el amisulpiride. De igual modo, parece que un abandono lento disminuirá la probabilidad de sufrir una recaída precipitada por el proceso de discontinuación, y como se ha visto que es más probable después de dejar el litio, aconsejaría a quien quiera dejar de tomarlo que lo reduzca tan gradualmente como sea posible.

En general, si se interrumpe la toma de algo repentinamente, los signos de abstinencia serán más intensos, pero durarán menos. Si se reduce el fármaco de manera gradual los síntomas de abstinencia serán menos intensos y pueden

ser tan suaves que ni siquiera se aprecien. Los distintos fármacos difieren en su capacidad para provocar síntomas de abstinencia. Los fármacos con «acción corta» que actúan más rápido y se eliminan velozmente causan síntomas más intensos que los medicamentos de «acción larga», que permanecen en el cuerpo durante más tiempo. La tasa de eliminación de un medicamento se mide por lo que se llama «vida media». La vida media significa el tiempo que se necesita para que su concentración baje a la mitad. Los fármacos con vida media corta son eliminados muy rápido, mientras que las sustancias con vida media larga permanecen más tiempo en el cuerpo. La heroína, por ejemplo, tiene una vida media corta y causa mayores síntomas después de interrumpir su toma que la metadona, con una vida media más larga. Este es el principio que subyace en la prescripción de la metadona a los adictos a la heroína para ayudarles con la abstinencia. La fluoxetina (Prozac) es otro ejemplo de un fármaco con vida media larga. Es eliminado del cuerpo lentamente durante semanas. Por tanto, si se interrumpe de forma repentina, sus efectos desaparecerán naturalmente de manera gradual. Es igual con las preparaciones *depot* (de liberación lenta) de los medicamentos neurolépticos, que se administran en una inyección intramuscular cada pocas semanas. Las preparaciones *depot* están diseñadas para suministrar el medicamento lentamente durante largo tiempo y, por tanto, la dosis del fármaco en el cuerpo declina lentamente después de cada inyección. Al contrario, medicamentos como el lorazepam, la paroxetina y la clozapina son eliminados rápidamente del cuerpo —tienen vida media corta—. Este es el motivo por el que se deben administrar según una pauta de varias dosis al día para mantener un nivel constante del fármaco en el cuerpo y causan una abstinencia más intensa cuando su toma se interrumpe.

Por tanto, si está considerando abandonar una medicación es importante conocer lo que se denominan las propiedades

«farmacodinámicas» del medicamento en cuestión. Es decir, informarse acerca de la tasa de eliminación de un medicamento: en otras palabras, conocer su vida media. Un farmacéutico o un psiquiatra será, probablemente, la persona más adecuada para darle esta información. Si está tomando un fármaco de vida media corta ya sabe que experimentará síntomas más intensos si lo deja de golpe, y podría ser deseable cambiar a otro de acción más larga, con una vida media más larga. Sin embargo, abandonar un preparado de vida media larga puede causar síntomas suaves pero prolongados durante meses. Por eso algunas personas tal vez decidan que es mejor que el proceso de abandono se zanje pronto, y prefieran interrumpir directamente la medicación de vida media corta. Es una decisión personal, que dependerá de cómo cada persona afronte la incomodidad y el quebranto causado por el cese del tratamiento. Algunas personas tiran las pastillas y dejan de tomarlas de la noche a la mañana y les funciona. Otras viven los signos de abstinencia enloquecedores, y *tienen que reducir sus dosis de medicación muy gradualmente* durante meses o años. La cuestión más importante es estar preparado. Se pueden aguantar los signos severos de la abstinencia siempre y cuando se sepa que van a durar poco. Si no se sabe cómo serán los síntomas o cuánto durarán, es posible que la experiencia resulte insoportable.

Si alguien intenta interrumpir la medicación y se tropieza con dificultades no significa que el proceso de discontinuación deba ser abandonado. Si se es consciente de que pueden aparecer varios problemas durante tal proceso de abstinencia, y que seguramente mejorarán con el tiempo, se podrá manejar la situación sin volver a los niveles previos de tratamiento farmacológico. Por ejemplo, alguien que experimente fuertes síntomas de abstinencia, o una psicosis asociada a la discontinuidad, podría temporalmente aumentar su medicación neuroléptica y seguir con un programa más gradual de discontinuación, una vez estabilizado. Algu-

nas personas, con un apoyo extra en todo el período de abandono y con acceso a atención en crisis, son capaces de sortear los momentos difíciles. La psicoterapia intensiva puede ayudar a la gente a afrontar sus síntomas de abstinencia, reducir los niveles de estrés y hacer posible que halle formas de afrontarla exitosas.

Quienes han pensado en interrumpir su tratamiento y deciden hacerlo deberían acceder a una adecuada información en la que basar su decisión, una oportunidad para hablar de los pros y los contras de las diferentes opciones, y la disponibilidad de un apoyo extra durante el período de abstinencia. Recuerde que muchos médicos y otros profesionales del equipo de salud mental no le recomendarán cesar dicha medicación psiquiátrica, pero no pueden forzarle a tomarla a no ser que esté sujeto a cierto tipo de incapacidad civil. Salvo que se encuentre en esta situación, es su responsabilidad tomar o no la medicación psiquiátrica. Si se inclina por una decisión reflexionada y ponderada de intentar cesar o reducir su tratamiento farmacológico, su equipo de salud mental debería apoyarle. Sin embargo, si el equipo profesional socava su intención repitiéndole que fracasará al intentar dejar la medicación, puede que usted necesite buscar ayuda de otros servicios de usuarios u organizaciones con actitudes más positivas de cara a abandonar la medicación.

Referencias bibliográficas

- 164 MONCRIEFF, J., «Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse», *Acta Psychiatrica Scandinavica* 114(1) (2006), pp. 3-13.

- 165 SUPPES, T.; BALDESSARINI, R.J.; FAEDDA, G.L. y TOHEN, M., «Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder», *Archives of General Psychiatry* 48(12) (1991), pp. 1082-1088.
- 166 VIGUERA, A.C.; BALDESSARINI, R.J.; HEGARTY, J.D.; VAN KAMMEN, D.P. y TOHEN, M., «Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment», *Archives of General Psychiatry* 54(1) (1997), pp. 49-55.

11. REFLEXIONES FINALES

Según el análisis presentado en este libro, hay un conjunto mínimo de cuestiones que deberían plantearse quienes estuvieran considerando tomar un medicamento psiquiátrico o que ya estuvieran medicándose alguno. Dado que la investigación ha estado tan centrada en el modelo de enfermedad de la acción farmacológica, la mayor parte de estas preguntas no tienen respuesta. No obstante, mientras no empecemos a formular las preguntas correctas la colectividad investigadora no reorientará la investigación hacia las repuestas correspondientes.

1. La primera cuestión que hay que preguntar acerca del fármaco psiquiátrico que el doctor propone que tomemos es esta: ¿Qué clase de estado induce? ¿Es un fármaco predominantemente sedativo o estimulante? ¿Cuáles son los efectos del medicamento en los procesos de pensamiento, emociones y comportamientos en las personas corrientes?
2. Se debe preguntar qué ocurre cuando el fármaco se utiliza de forma continuada durante largos períodos. ¿Los efectos agudos persisten o se pierden debido a las adaptaciones del cuerpo? ¿Qué otros efectos aparecerán? ¿Será necesario aumentar la dosis para mantener el efecto original?
3. Se deberían pedir pruebas acerca de los efectos del uso a largo plazo en la estructura y función del cerebro y otras partes del cuerpo.
4. Hay que obtener información sobre los síntomas físicos y mentales posibles cuando se interrumpe la toma del fármaco.

5. Los interesados deberían preguntar si el fármaco es de vida media larga o corta y cuán larga es su vida media. En otras palabras, durante cuánto tiempo permanece en el cuerpo después de una dosis.
6. Todo el que considere tomar un medicamento psiquiátrico debería preguntar qué se sabe sobre las posibilidades de recuperación sin el tratamiento farmacológico.
7. Los interesados deberían conocer las pruebas que existen de sobre si el uso del fármaco en esta situación particular ayuda a mejorar.
8. Si el tratamiento a largo plazo ha sido iniciado o está siendo considerado, las personas pueden preguntar sobre las pruebas del beneficio de un tratamiento a largo plazo.
9. Los interesados deberían ser informados acerca de las deficiencias de las pruebas. Si se han utilizado estudios con un diseño con discontinuación por ejemplo, o se han pasado por alto los efectos de no cegarlos.
10. A todos se les debería dar información sobre las alternativas a los fármacos.
11. Los interesados deberían preguntar si su servicio de salud mental les apoyará si deciden no tomar medicamentos o solo brevemente y luego dejarlos, aun cuando esto no se considere recomendable.

Por desgracia, las personas tienen que decidir si tomar los medicamentos y durante cuánto tiempo basándose en información totalmente inadecuada. En esta situación, la gravedad del problema y la existencia de alternativas son seguramente reflexiones importantes. El asesoramiento y la psicoterapia breve pueden ser accesibles a las personas del Reino Unido con sufrimiento mental a través de sus médicos de familia, lo que supone una alternativa bienvenida frente a la omnipresente prescripción de antidepresivos. Por desgracia, hay pocas alternativas para las personas con problemas psiquiátricos severos. Aunque la investigación con estudios realizados en Finlandia y en Estados Uni-

dos muestran que el 30 a 40 por ciento de las personas con un primer episodio de un trastorno psicótico pueden ser tratados con éxito sin usar medicación neuroléptica ninguna, en general es extremadamente difícil evitar ser medicado por una condición psicótica en nuestros días. Y, una vez medicado, resulta difícil interrumpir la medicación por todas las razones presentadas en el capítulo anterior. Por consiguiente, las personas con un trastorno psiquiátrico severo, como una psicosis, acabarán tomando neurolépticos durante años, aun cuando hubiera podido evitarse, al menos para algunas de ellos.

Conclusiones

En este libro he argumentado que los supuestos habituales sobre cómo funcionan los fármacos psiquiátricos están equivocados. He sugerido que los medicamentos psiquiátricos no revierten las anormalidades biológicas subyacentes, como afirma la perspectiva ortodoxa «centrada en la enfermedad»; de hecho, los fármacos crean una anomalía. Los medicamentos usados en psiquiatría son sustancias químicas psicoactivas que causan estados alterados inducidos por el fármaco, en otras palabras, un estado de intoxicación. Aunque la gente haya asumido que el modelo centrado en la enfermedad es verdadero desde hace medio siglo, no hay evidencias que lo apoyen. Al reconocer los medicamentos psiquiátricos como fármacos psicoactivos es innegable aceptar que tendrán efectos que alteren, supriman o nublen las manifestaciones de los problemas psicológicos y emocionales. Estos efectos pueden fácilmente ser confundidos con una mejora de la condición subyacente, que es lo que las personas desean.

Un modelo centrado en el fármaco ve el medicamento como productor de un estado anormal que puede a veces ser útil para las personas con problemas psiquiátricos. Este modelo hace hin-

capié en que los medicamentos producen e inducen efectos, efectos que no son iguales a las experiencias normales. Los fármacos no reproducen simplemente estados emocionales ordinarios, sino estados característicamente alterados que varían de acuerdo con las propiedades farmacológicas de la sustancia concreta. Los medicamentos no son una forma sofisticada de mejorar el funcionamiento o de restaurarlo. Son simplemente drogas. Pueden convertir a una persona en alguien más rápida o más lenta, eufórica o disfórica. Pueden producir experiencias y sensaciones inusuales y por lo general desagradables. Pero no vuelven feliz a una persona desgraciada o normal a una persona perturbada. Pueden ser útiles porque cuando alguien está sufriendo mucho, tal vez sea preferible estar en un estado inducido por el fármaco. Como Peter Breggin ha señalado, «los tratamientos biopsiquiátricos se consideran eficaces cuando el médico y/o el paciente prefieren un estado de función cerebral disminuido con un rango de capacidad mental o expresión emocional más reducido».¹⁶⁷

El modelo centrado en el fármaco sugiere que la relación entre el paciente y el prescriptor debería ser diferente. Los usuarios del servicio, sus amigos, familia y cuidadores no deberían limitarse a aceptar el diagnóstico del médico y el tratamiento que este considera adecuado. Deben preguntar y debatir con el médico acerca de qué estado inducido por el fármaco puede ser útil en su situación particular. Deberían explorar por sí mismos y con otros qué beneficios pueden obtener con un estado inducido por el fármaco, y qué consecuencias negativas pueden derivarse de dicho estado. Deberían también tener la oportunidad de considerar el uso de alternativas al tratamiento farmacológico.

Las personas que ya se encuentran en tratamiento farmacológico pueden querer discutir qué efectos inducidos por el fármaco están experimentando y cómo repercuten en sus vidas. Les gustaría sopesar los efectos positivos que sienten con los negativos o desagradables y considerarlos a la luz de las pruebas existentes sobre el daño a largo plazo. Las personas que deseen interrumpir su tratamiento farmacológico, bien por estar estables,

bien porque sienten que no les ayuda, necesitarán información acerca de la naturaleza del fármaco que toman antes de decidir cuál es el mejor método para cesar el tratamiento. Es decir, el modelo centrado en el fármaco hace del paciente un experto en su propio tratamiento. Es su competencia decidir si encuentra ciertos efectos útiles o no. En ese contexto, pacientes y profesionales tendrán que entender las limitaciones de lo que puede conseguirse con el tratamiento.

El modelo centrado en el fármaco pide a todos, desde los consumidores a los investigadores en farmacología, más información acerca de la naturaleza de los medicamentos que se prescriben a las personas con problemas psiquiátricos. Para que esto sea posible, es necesario investigar sobre los efectos característicos de los diferentes medicamentos, así como de las consecuencias de tomarlos a largo plazo. El modelo centrado en el fármaco hace hincapié en cómo la ingesta de fármacos psiquiátricos conlleva siempre un equilibrio delicado entre beneficios y daño. Los efectos útiles de los fármacos surgen y son parte de un estado inducido por el medicamento, un estado de intoxicación, que no es el estado normal del cuerpo. Tomar drogas psiquiátricas es como entorpecer o suprimir aspectos de nuestra vida mental o emocional. La cuestión es si esta discapacidad es preferible al sufrimiento psiquiátrico que está siendo experimentado. Algunas veces el sufrimiento es tan severo que un nivel de supresión inducido por el fármaco será bienvenido y aliviará. En otras situaciones los efectos de los fármacos pueden ser tan desagradables que algunas personas preferirán continuar en un estado mental turbulento.

Aunque a mucha gente se le aconseja que tome medicamentos psiquiátricos a largo plazo, incluso una vez que sus problemas psiquiátricos hayan desaparecido o disminuido, las pruebas en las que se basan esas indicaciones tienen serios errores porque descuidaron el impacto de los efectos del síndrome de abstinencia en los estudios de tratamiento a largo plazo. Sabemos que el uso durante largo tiempo de ciertos fármacos, especialmente los

neurolépticos, producen efectos dañinos y a veces peligrosos, pero no tenemos la certeza de que sus beneficios mejoren el curso de la condición psiquiátrica tratada. Por tanto, puede que las personas que rehúsen el tratamiento a largo plazo o quienes decidan interrumpirlo no se comporten irracionalmente, como por lo general se cree, sino que podrían estar tomando una decisión perfectamente legítima y bien fundada. Las personas que quieran intentar afrontar su situación sin tratamiento farmacológico deberían contar con más apoyo.

Un enfoque centrado en el fármaco, referido a los medicamentos psiquiátricos, destaca que sus efectos son toscos y su capacidad para mejorar la vida de las personas que experimentan un tratamiento psiquiátrico es limitada. En la actualidad se receta en exceso, incluso desde el punto de vista del modelo psiquiátrico convencional. Esperemos que una manera alternativa de entender sus efectos, como se ha intentado explicar en este libro, permita a las personas realizar una valoración más realista de los probables riesgos y beneficios asociados al uso de los medicamentos psiquiátricos.

Referencia bibliográfica

- 167 BREGGIN, P.R., *Brain-Disabling. Treatments in Psychiatry: Drugs, Electroshock, and the Role of the FDA*, Nueva York, Springer, 1997, p. 76.

APÉNDICE

TABLA DE FÁRMACOS



Ordenada por principio activo, vida media, clase de fármaco y nombres comerciales

El siguiente listado no es exhaustivo. Pretende recoger los fármacos que más se utilizan o se han utilizado en la psiquiatría. Se indican los principales nombres comerciales y cuando existen genéricos se utiliza la sigla EFG. Si el medicamento no se comercializa en España se indica su nombre comercial en otros países o el que tenía cuando se comercializaba. Se facilita el nombre comercial en Estados Unidos de algunos fármacos muy conocidos. Se dan algunas indicaciones específicas del fármaco cuando no se ha aludido a ellas en el glosario. Para los antidepresivos se facilitan mecanismos de acción presumidos. Para los antipsicóticos, familia química y si se consideran típicos o atípicos.

La vida media indica el tiempo necesario para eliminar el 50 por ciento del fármaco del organismo:

1. vida media larga – más de 24 horas (larga),
2. vida media intermedia – entre 6 y 24 horas (intermedia),
3. vida media corta – menos de 6 horas (corta).

Acamprosato	Intermedia	Agonista gabaérgico; tratamiento de mantenimiento de abstinencia alcohólica	Camprial® Zulex®
Agomelatina	Corta	Antidepresivo agonista de los receptores de melatonina; uso como facilitador de sueño	Valdoxan® Thymanax®
Alcohol etílico, Etanol		Depresor no selectivo del sistema nervioso central; potenciador gabaérgico	Bebidas alcohólicas
Alprazolam	Intermedia	Benzodiazepina	Trankimazin® Trankimazin Retard® Alprazolam EFG Xanax® en Estados Unidos
Amineptina	Corta	Antidepresivo tricíclico; perfil activador	Survegar®
Amisulprida	Intermedia	Antipsicótico atípico; Benzamida	Solian® Amisulprida EFG
Amitriptilina	Intermedia/larga	Antidepresivo tricíclico; indicado como antidepresivo en niños mayores de 12 años	Deprelío® Tryptizol® Nobritol® Nobritol Forte® (en combinación con Medazepam)

Anfetamina, dextro	Intermedia	Estimulante; indicado en Estados Unidos para el tratamiento del TDA/H	Dexedrina [®]	Adderall [®] en Estados Unidos
Anfetamina, sulfato	Intermedia	Estimulante; indicado en Estados Unidos para el tratamiento del TDA/H	Centramina [®]	
Aripiprazol	Larga	Antipsicótico atípico; indicado en prevención de episodios maníacos del trastorno bipolar; indicado en terapia combinada de episodios depresivos mayores	Abilify [®]	
Asenapina	Larga	Antipsicótico atípico; indicado en estados de manía	Sycrest [®]	
Atomoxetina	Corta	Estimulante atípico; indicado en el tratamiento del TDA/H	Strattera [®]	
Benactizina		Anticolinérgico; usado como antidepresivo y ansiolítico; actualmente en desuso o abandonado por secundariedad	Suavitil [®]	
Bentazepam	Corta	Benzodiazepina	Tiadipona [®]	
Biperideno	Larga	Anticolinérgico utilizado para reducir los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos	Akineton [®] Akineton Retard [®]	
Bromazepam	Intermedia	Benzodiazepina	Lexatin [®] Bromazepam EFG	
Brotizolam	Corta	Benzodiazepina; usado como hipnótico	Sintonal [®]	

Buprenorfina	Intermedia/ larga	Opiáceo, analgésico; indicado en tratamiento de adicciones a opiáceos	Buprex® Suboxone® (en combinación con Naloxona)
Bupropion	Larga/ intermedia	Antidepresivo; inhibidor de la recaptación de la dopamina y la noradrenalina; perfil activador; bloquea receptores nicotínicos de la acetilcolina; indicado en la deshabituación a la nicotina	Elontril® Wellbutrin® en Estados Unidos; uso como antidepresivo Quomen® Zyntabac®; uso en deshabituación a la nicotina
Buspirona	Corta	Ansiolítico no benzodiazepínico; agonista parcial serotoninérgico	Buspar® Narol®
Tetrahidro-cannabinol	Larga	Cannabinoide; uso medicinal como antiemético, en reacciones adversas a <i>quimioterapia, glaucoma y analgesia</i>	Hachís Marihuana
Camazepam	Intermedia	Benzodiazepina; relacionada con el Temazepam	Albego®
Carbamazepina	Larga	Antiepiléptico; estabilizador del ánimo	Tegretol® Carbamazepina EFG
Carbimida	Intermedia	Aversivo incompatible con el consumo de alcohol; interfiere en su metabolismo produciendo acumulación de acetaldehído y reacción adversa	Colme®

Citalopram	Larga	Antidepresivo ISRS	Seropram [®] Prisdal [®] Citalopram EFG
Clobazam	Intermedia/ metabolito de vida media larga	Benzodiazepina	Clarmyl [®] Noiafren [®]
Clometiazol	Intermedia	Hipnótico y sedante no benzodiazepínico; químicamente relacionado con la tiamina (vitamina B ₁); usado en la desintoxicación alcohólica	Distraneurine [®]
Clonazepam	Larga/ intermedia	Benzodiazepina; usado como ansiolítico y antiepiléptico	Rivotril [®] Klonopin [®] en Estados Unidos
Clonidina	Intermedia/ larga	Agonista adrenérgico; hipotensor; usado en deshabitación a opiáceos y síndrome de La Tourette; indicado en Estados Unidos bajo una forma de liberación prolongada para el TDA/H	Catapresan [®] Catapres [®] Dixarit [®]
Clorazepato	Larga	Benzodiazepina	Tranxilium [®] Tranxilium Pediátrico [®] Dorken [®] Clorazepato EFG
Clordiazepoxido	Larga	Benzodiazepina	Huberplex [®] Librium [®]

Clomipramina	Larga/ intermedia	Antidepresivo tricíclico; indicación en niños para tratamiento TOC y enuresis nocturna	Anafanil®
Clorpromazina	Intermedia/ larga	Antipsicótico clásico; introducido como «tranquilizante mayor» en Estados Unidos en 1954	Largactil® Thorazine® en Estados Unidos
Clotiapina	Intermedia	Antipsicótico típico/atípico; Dibenzodiazepina; usado en tratamiento del insomnio	Etumina®
Clotiazepam	Corta	Benzodiazepina	Distensan®
Clozapina	Intermedia	Antipsicótico atípico; Dibenzodiazepina; puede producir agranulocitosis; usado en segunda línea en esquizofrenias resistentes al tratamiento	Leponex® Nemea®
Cocaína	Corta	Estimulante	Sustancia ilegal, con un reducido uso en medicina
Desipramina	Intermedia/ larga	Metabolito de la Imipramina; antidepresivo tricíclico	Norpramin®
Diazepam	Larga	Benzodiazepina	Valium® Aneuro® Vincosedan® (en combinación con piridoxina)

				Tepazepam [®] (en combinación con piridoxina y sulpirida) Tropargal [®] (en combinación con nortriptilina) Diazepam EFG
Difenhidramina	Corta/ intermedio	Antihistamínico; usado como hipnótico		Soñodol [®]
Disulfiram	Corta/larga	Aversivo incompatible con el consumo de alcohol; interfiere en su metabolismo produciendo acumulación de acetaldehído y reacción adversa		Antabus [®]
Dosulepina	Intermedia	Antidepresivo tricíclico		Prothiaden [®]
Doxepina	Intermedia/ larga	Antidepresivo tricíclico		Sinequan [®]
Doxilamina	Intermedia	Antihistamínico; hipnótico no benzodiazepínico		Dormidina [®]
Properidol	Corta	Antipsicótico clásico; Butirofenona utilizado como antiemético y en anestesia		Droleptan [®]
Duloxetine	Intermedia	Antidepresivo; inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina; indicado en dolor neuropático y trastorno de ansiedad generalizada		Cymbalta [®] Xeristar [®]
Efedrina	Corta	Estimulante		Escasa utilización en medicina

Escitalopram	Larga	Antidepresivo ISRS estrechamente relacionado (enantiomero) con el Citalopram (forma racémica)	Cipralex® Esertia® Escitalopram EFG
Eszopiclona	Corta	Hipnótico, inductor del sueño; «Z-drug» estrechamente relacionado (enantiomero activo) con la Zopiclona (forma racémica)	Lunesta® Lunivia®
Etoferidona	Intermedia	Fenilpiperazina; antidepresivo; antagonista e inhibidor de la recaptación de la serotonina (SARI)	Axiomin®
Fenelzina	Corta	Antidepresivo IMAO	Nardil® Nardelzine®
Fenobarbital	Larga	Barbitúrico; antiepiléptico; igual que otros barbitúricos utilizado como ansiolítico e hipnótico; en desuso por potencial adictivo y riesgo de sobredosis	Luminal® Gardenal®
Flufenazina decanoato	Larga presentación <i>depot</i> ; una inyección cada dos o tres semanas	Antipsicótico clásico; Fenotiazina	Modecate®
Flumazenilo	Corta	Reversión de efectos de las benzodiazepinas; usado en intoxicaciones benzodiazepínicas	Anexate®

Flunitrazepam	Intermedia	Benzodiazepina; se usa como hipnótico	Rohipnol®
Fluoxetina	Larga	Antidepresivo ISRS; indicación en bulimia nerviosa; indicación como antidepresivo en niños en determinadas condiciones	Prozac® Adofen® Reneuron® Fluoxetina FG
Flupentixol	Intermedia/larga	Antipsicótico clásico; Tioxanteno	Deanxit® (en combinación con Melitraceno)
Flurazepam	Larga	Benzodiazepina; usado como hipnótico	Dormodor®
Fluvoxamina	Larga	Antidepresivo ISRS	Dumirox® Fluvoxamina EFG
Gabapentina	Corta/intermedia	Antiepiléptico; indicación en dolor neuropático; usado como regulador del ánimo, en trastornos de personalidad y de ansiedad	Neurontin® Gabapentina EFG
Guanfacina	Intermedia	Agonista adrenérgico; hipotensor; indicado en Estados Unidos bajo una forma prolongada para el TDA/H	Tenex® Intuniv®
Halazepam	Larga	Benzodiazepina	Alapryl®
Haloperidol	Larga	Antipsicótico clásico; Butirofenona	Haloperidol EFG Haldol® en Estados Unidos

Heróina	Corta	Opiáceo	Sustancia ilícita
Hidroxizina	Intermedia/corta	Antihistamínico; usado como hipnótico	Atarax®
Hipérico o Hierba de San Juan	Larga	Antidepresivo de diversos componentes, hiperforina, hipericina...; con propiedades de inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Extractos de Hypericum Perforatum Quetzal® Anxium®
Imipramina	Larga/intermedia	Antidepresivo tricíclico; indicado en niños como antidepresivo, en terrores y enuresis nocturnos	Tofranil®
Ketazolam	Larga	Benzodiazepina	Sedotime® Marcen®
Lamotrigina	Larga	Antiepiléptico; estabilizador del ánimo; usado en prevención de episodios depresivos del trastorno bipolar	Crisomet® Labileno® Lamictal® Lamotrigina EFG
Levomepromazina	Intermedia	Antipsicótico clásico; Fenotiazina	Sinogan® Nozinan® en Estados Unidos
Litio, carbonato	Intermedia	Estabilizador del ánimo; usado en tratamiento de episodios maniacos	Plenur®
Lofepramina	Intermedia/larga	Antidepresivo tricíclico	Deftan®



↑ Loflazepato de etilo	Intermedia/ larga	Ansiolítico; derivado benzodiazepínico	Victan [®] Meilax [®]
Loprazolam	Intermedia	Benzodiazepina; uso hipnótico	Somnovit [®]
Lorazepam	Intermedia	Benzodiazepina	Orfidal [®] Idalprem [®] Placinal [®] Lorazepam EFG
Lormetazepam	Intermedia	Benzodiazepina; uso hipnótico	Noctamid [®] Loramet [®] Lormetazepam EFG
Loxapina	Intermedia/ larga	Antipsicótico clásico; Dibenzoxazepina	Loxapac [®] Desconex [®]
Maprotilina	Larga	Antidepresivo tetracíclico; inhibidor no selectivo de la recaptación de la noradrenalina, serotonina y dopamina	Ludiomil [®]
Medazepam	Corta/ meta- bolitos activos de vida larga	Benzodiazepina	Nobritol [®] y Nobritol Forte [®] (en combinación con Amitriptilina)
Mepripazol		Fenilpiperazina; usado como ansiolítico	Psigodal [®]



↑ Meprobamato	Intermedia	Carbamato; ansiolítico y sedativo; introducido como «tranquilizante menor» en Estados Unidos en 1955; efectos similares a los barbitúricos; en desuso	Dapaz® Equanil® Miltown®
Melatonina	Corta	Hormona natural; usado en trastornos del sueño	Circadin®
Melitraceno	Intermedia	Antidepresivo tricíclico	Deanxit® (en combinación con Flupentixol)
Metadona	Larga	Opiáceo; usado en deshabitación y tratamiento de mantenimiento en dependencia de opiáceos	Metasedin® Metadona EFG
Metilfenidato	Corta	Estimulante; tratamiento del TDA/H	Rubifen® Concerta® Medikinet® Ritalin® en Estados Unidos
Mianserina	Larga	Antidepresivo tetracíclico; antagonista de receptores serotoninérgicos y adrenérgicos; NASSA antihistamínico; usado como facilitador del sueño	Lantanon®
Midazolam	Corta	Benzodiazepina; uso hipnótico	Dormicum®



Mirtazapina	Larga/ intermedia	Antidepresivo tetracíclico; noradrenérgico y serotoninérgico; NASSA antihistamínico; usado como facilitador del sueño	Vastat® Rexer® Mirtazapina EFG
Moclobemida	Corta	Antidepresivo; inhibidor reversible de la Monoamino Oxidasa (RIMA)	Manerix® Moclobemida EFG
Modafinilo	Intermedia	Estimulante; indicado en trastornos del sueño; usado como coadyuvante a antidepresivos	Modiodal®
Molindona	Intermedia	Antipsicótico típico/atípico	Moban® Lidone®
Naloxona	Corta	Antagonista opiáceo; reversión de la intoxicación opiácea aguda	Naloxona®
Naltrexona	Intermedia	Antagonista opiáceo; tratamiento adicción opiáceos y alcohol	Revia® Antaxone®
Nefazodona	Corta	Fenilpiperazina; antidepresivo antagonista e inhibidor de la recaptación de la serotonina (SAR)	Serzone®
Nicotina	Un parche cada 24 horas; un chicle cada dos horas	Tratamiento deshabituación tabáquica	Nicopatch® Nicorette® Nicotinell®

Nitrazepan	Larga	Benzodiazepina	Serenade® Mogadon®
Nortriptilina	Intermedia/ larga	Antidepresivo; inhibidor de la recaptación de Norepinefrina	Paxtibi® Norfenazin® Tropargal® (en combinación con Diazepam)
Olanzapina	Larga	Antipsicótico atípico; Dibenzodiazepina; indicado en prevención de recaídas maniacas en trastorno bipolar	Zyprexa® Olanzapina EFG
Opio		Látex vegetal rico en morfina	Sustancia ilícita
Oxazepam	Intermedia	Benzodiazepina	Adumbran® Aplakil®
Oxcarbazepina	Corta	Antiepiléptico; usado como estabilizador del ánimo; usado en trastornos de personalidad y consumo de sustancias	Trileptal® Epilexter® Oxcarbazepina EFG
Oxitriptan (5-http)	Corto	Precursor en la síntesis de serotonina y melatonina; usado en depresiones	Cincofarm®
Paliperidona	Intermedia	Antipsicótico atípico; estrechamente relacionada con la Risperidona	Invega®

Paliperidona, palmitato	Forma depot, una inyección al mes	Antipsicótico atípico	Xeplion [®]
Paroxetina	Corta	Antidepresivo ISRS; uso en anorexia nerviosa	Motivan [®] Frosinor [®] Seroxat [®] Daparox [®] Paroxetina EFG Paxil [®] en Estados Unidos
Perfenazina	Intermedia	Antipsicótico clásico; Fenotiazina	Decantan [®]
Periciazina	Intermedia	Antipsicótico clásico; Fenotiazina	Nemactil [®]
Pimozida	Larga	Antipsicótico atípico; <i>Difenilbutilpiperidina</i> ; indicado en síndrome de La Tourette	Orap [®] <i>Orap Fuerte</i> [®]
Pinazepam	Intermedia	Benzodiazepina	Duna [®]
Pipotiazina, palmitato	Forma depot, una inyección al mes	Antipsicótico clásico	Lonseren [®]
Prazepam	Corta	Benzodiazepina	Centrax [®] Demetrin [®]

Pregabalina	Corta	Antiepiléptico; indicado en dolor neuropático; trastorno de ansiedad generalizada; usado como estabilizador del ánimo y facilitador del sueño	Lyrica®
Propanolol	Corta	Betabloqueante; antimigrañoso; indicado en temblor esencial; usado en algunos trastornos ansiosos; usado en acatisia producida por antipsicóticos	Sumial®
Quazepam	Larga	Benzodiazepina; uso hipnótico	Quiedorm®
Quetiapina	Intermedia	Antipsicótico atípico; indicado en su forma de liberación prolongada como profilaxis y tratamiento de episodios maníacos y depresivos en el trastorno bipolar	Seroquel® Seroquel Prolong® Quetiapina EFG
Reboxetina	Intermedia	Antidepresivo; inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN); perfil activador; usado en TDA/H	Norebox® Irenor®
Risperidona	Corta	Antipsicótico atípico	Risperdal® Risperidona EFG

→ Risperidona, liberación retardada	Forma depot, una inyección cada 15 días	Antipsicótico atípico; liberación prolongada	Risperdal consta [®]
Selegilina	Corta	Antidepresivo IMAO; selectivo de la MAO-B; usado en enfermedad de Parkinson	Deprenyl [®] Plurimen [®] Selegilina EFG
Sertindol	Larga	Antipsicótico atípico	Serdolect [®]
Sertralina	Larga/intermedia	Antidepresivo ISRS; indicado en niños con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo	Aremis [®] Besitrán [®] Altisben [®] Sertralina EFG Zoloft [®] en Estados Unidos
Sulpiride	Intermedia	Antipsicótico atípico; Benzamida; usado en ciertos cuadros ansiosos y trastornos somáticos funcionales	Dogmatil [®] Dogmatil Fuerte [®] Guastil [®] Tepazepam [®] (en combinación con piridoxina y diazepam)
Temazepam	Corta	Benzodiazepina; metabolito del Diazepam	Restoril [®]
Tetrabenazina	Corta	Desarrollado como antipsicótico y estrechamente relacionado con estos, con quienes comparte efectos secundarios; usado en disquinesias tardías producidas por los antipsicóticos	Nitoman [®]



Tetrazepam	Corta/ intermedia	Benzodiazepina; propiedades ansiolíticas e hipnóticas; se utiliza como relajante muscular	Myolastan®
Tiaprída	Intermedia	Antipsicótico clásico; Benzamida usado en desintoxicación alcohólica	Tiaprízal®
Tiopropérazina	Intermedia/ larga	Antipsicótico clásico; Piperazina	Majeptil®
Tioridazina	Intermedia	Antipsicótico clásico; Piperidina	Meleril®
Topiramato	Larga/ intermedia	Antiepiléptico y antimigrañoso; usado como estabilizador del ánimo, en bulimias nerviosas, trastornos de personalidad y consumo de drogas	Topamax® Topiramato EFG
Tranilcipromina	Corta	Antidepresivo IMAO	Parnate®
Trazodona	Intermedia/ corta	Fenilpiperazina; antidepresivo; antagonista serotoninérgico e inhibidor de la recaptación de la serotonina (SARI); usado como facilitador del sueño	Deprax®
Triazolam	Corta	Benzodiazepina; uso hipnótico	Halcion®
Trifluoperazina	Intermedia	Antipsicótico clásico; Fenotiazina	Eskazine®

Trihexifenidilo	Corta	Anticolinérgico utilizado para reducir los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos	Artane®
Trimipramina	Intermedia	Antidepresivo tricíclico	Surmontil®
Valproato, ácido valproico	Intermedia	Antiepiléptico; estabilizador regulador del ánimo; antimaníaco	Depakine® Depakine Crono®
Valpromida	Corta	Antiepiléptico; antimaníaco estabilizador del ánimo; precursor del ácido valproico en el que se metaboliza	Depamide®
Vareniclina	Intermedia/larga	Agonista parcial nicotínico; indicación en deshabituación tabáquica	Champix®
Venlafaxina	Corta	Antidepresivo; inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina de la noradrenalina	Dobupal® Vandral® Zarelis® Venlafaxina EFG
Viloxazina	Intermedia/larga	Antidepresivo; inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (IRN)	Vivarin®
Zaleplon	Corta	Hipnótico inductor del sueño, no benzodiazepínico; «Z-drug» agonista gabaérgico	Sonata®
Ziprasidona	Corta	Antipsicótico atípico	Zeldox® Geodon® en Estados Unidos

↑ Zolpidem	Corta	Hipnótico inductor del sueño, no benzodiazepínico; «Z-drug» agonista gabaérgico	Stilnox® Cedrol® Dalparan® Zolpidem EFG
Zonisamida	Larga	Antiepiléptico; usado como estabilizador del ánimo, en trastornos de personalidad, alimentarios y de consumo de tóxicos	Zonegram®
Zopiclona	Corta	Hipnótico inductor del sueño, no benzodiazepínico; «Z-drug»	Datolan® Limovan®
Zuclopentixol	Larga	Antipsicótico típico; Tioxanteno	Cisordinol® Clopixol®
Zuclopentixol, liberación retardada	Forma depot, una inyección cada dos a cuatro semanas	Antipsicótico típico; Tioxanteno	Cisordinol depot® Clopixol Depot®

Copyright © 2016 by John Wiley & Sons, Inc.

activación o arousal Hace referencia al nivel de conciencia, el nivel de alerta o vigilia. Hay sustancias que lo disminuyen, como los antipsicóticos y el alcohol, y otras que lo aumentan, como los estimulantes y el café.

antidepresivo tricíclico Hace referencia a antidepresivos que tiene una composición química basada en tres anillos. Su mecanismo de acción es la inhibición no selectiva de la recaptación de la noradrenalina, serotonina y dopamina. Se usan en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de personalidad y, en general, para cualquier condición psiquiátrica que curse con sintomatología ansio-depresiva. Actualmente, se utilizan en segunda línea al haber sido desplazados por los ISRS y por otros fármacos inhibidores selectivos duales de la recaptación de serotonina y la noradrenalina o de la noradrenalina y la dopamina.

antidepresivos tetracíclicos Hace referencia a antidepresivos que tiene una composición química basada en cuatro anillos. Están relacionados con los antidepresivos tricíclicos. Sus mecanismos de acción son la inhibición no selectiva de la recaptación de aminas, el antagonismo serotoninérgico e histamínico. Varios se utilizan como facilitadores del sueño.

antipsicóticos atípicos O de segunda generación. Hace referencia a sustancias antipsicóticas introducidas a partir de la década de 1990 a las que se atribuye menores efectos adversos extrapiramidales que a sus antecesoras o antipsicóticos clásicos y ventajas clínicas, como la mayor eficacia sobre los llamados síntomas negativos. Varían en estructura química y en mecanismo de acción. Se trata de un concepto básicamente comercial (se habla incluso de antipsicóticos de tercera generación, como el aripiprazol), hoy en día muy discutido. Típicos y atípicos pueden estar químicamente relacionados, hay atípicos (clozapina) conocidos desde los años cincuenta del siglo pasado y comercializados en los años setenta, y los hay que pueden ser considerados típicos o atípicos según la descripción de su mecanismo de acción, como la molindona o la clotiapina. Hoy se tiende a describir y precisar los mecanismos de acción que se presumen de cada fármaco. Las indicaciones clínicas de algunos de estos fármacos están extendiéndose actualmente desde los trastornos psicóticos y crisis maníacas al trastorno bipolar como tratamiento y prevención de crisis, tanto maníacas como depresivas, aproximándose a las de los llamados estabilizadores del humor.

benzodiazepina Hace referencia a la familia química de sustancias conocidas por sus efectos sedativos, ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes y miorelajantes. Sus indicaciones principales dependen de su perfil de efectos y su farmacocinética, rapidez de acción y vida media. Ampliamente utilizadas como ansiolíticos e hipnóticos producen tolerancia rápidamente, pueden convertirse en drogas de abuso y han sido desplazadas de

forma parcial en su indicación clínica como tratamiento de base a medio y largo plazo para los trastornos ansiosos por los anti-depresivos, ISRS e inhibidores selectivos duales y algunos estabilizadores del ánimo. No obstante, siguen siendo muy prescritas en medicina general y psiquiatría.

consentimiento informado Constituye la base material del principio de autonomía y consiste en la información que debe facilitarse al paciente y su entorno respecto al tratamiento propuesto, eficacia a corto, medio y largo plazo, reacciones adversas, potenciales riesgos, posible sintomatología de discontinuación y tratamientos alternativos, para que si considera adecuado acepte el tratamiento propuesto. Presenta peculiaridades en el mundo de la psiquiatría donde hoy en día se utiliza de forma poco estricta, comparada con otras especialidades sanitarias.

disquinesia tardía Es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios que afectan a diversos grupos musculares, ocasionado por el uso a largo plazo de neurolépticos. Los movimientos más frecuentes se dan en la lengua, labios y carrillos, aunque puede darse en otras partes del cuerpo. Actualmente se cree que es un síndrome en el que los movimientos son solo uno de los síntomas y suele ir asociado a un déficit cognitivo.

efecto rebote Se conoce como efecto rebote a la reacción del organismo cuando se retira una medicación usada durante cierto tiempo. A veces puede equivaler al síndrome de discontinuación. En ocasiones son reagudizaciones de síntomas similares a los que llevaron a iniciar el tratamiento.

EFG Acrónimo de Equivalente Farmacéutico Genérico. Son los fármacos genéricos que incorporan el mismo principio activo que los medicamentos de marca y han demostrado la misma bioequivalencia y seguridad. Se reconocen porque en lugar de una marca comercial llevan el nombre del principio activo junto

con el del laboratorio fabricante. Se pueden elaborar y comercializar una vez caducada la patente del medicamento de marca.

ensayos aleatorizados y controlados Son los ensayos considerados más importantes en los estudios biológicos, en medicina y psicología. En psiquiatría y en psicología plantean diversos problemas que limitan la validez de sus resultados. En estos estudios se compara un tratamiento con un fármaco con otro que tiene una forma similar pero es inactivo. Teóricamente ni los pacientes ni los investigadores saben qué sujetos del ensayo toman placebo y quiénes medicamento. Los pacientes se incorporan a cada grupo de forma aleatorizada o al azar. De esa manera se intenta eliminar expectativas e influencias. Se denominan también por su acrónimo ECA.

esquizofrenia resistente al tratamiento Conocida también como refractaria al tratamiento o no respondedora. Se utilizan estos términos cuando no se produce mejoría tras la utilización de dos o más fármacos antipsicóticos, típicos y atípicos, en tiempo y dosis suficientes.

estabilizador del ánimo Se utilizan como fármacos profilácticos, preventivos, de episodios maníacos o depresivos en el contexto de un trastorno bipolar. Por extensión se les supone cierta capacidad de normalizar las alteraciones de humor, sean depresivas, maneiformes, de irritabilidad... Junto con el litio, se utilizan diversos fármacos antiepilépticos cuyo uso *off-label* se extiende a diversos trastornos de personalidad con inestabilidad emocional y dimensión impulsiva, trastornos de alimentación y trastornos por uso de sustancias.

eutimizante Se denomina así a los fármacos que llevan a la persona a tener un humor normalizado. Es dudoso que exista un fármaco de este tipo, a pesar de que a los estabilizadores o reguladores del ánimo se los suele denominar eutimizantes.

IMAO Hace referencia a un mecanismo de acción, inhibición de la enzima monoaminooxidasa y a las sustancias que la producen. Algunos antidepresivos actúan sobre este sistema. Inhiben el catabolismo de las aminas y pueden producir crisis hipertensivas graves si se consumen ciertos alimentos, ricos en tiramina, o se utilizan junto a ciertos medicamentos. Se han usado tradicionalmente como fármacos de último recurso tras el fracaso de otros antidepresivos, ISRS, tricíclicos... en cuadros depresivos y ansiosos. Hoy en día existen IMAO selectivos y reversibles (RIMA) de utilización más segura.

intoxicación En este libro, dentro del modelo farmacológico centrado en el fármaco, hace referencia al estado psíquico y emocional provocado por cualquier fármaco o droga psicotrópicos. Cada sustancia tiene un estilo propio de intoxicación.

ISRN Hace referencia a un mecanismo de acción, inhibición selectiva de la recaptación de la noradrenalina y a las sustancias que la producen activando la acción de la noradrenalina. Hay antidepresivos que actúan principalmente sobre este sistema. Perfil activador.

ISRS Hace referencia a un mecanismo de acción, inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina y a las sustancias que la producen, activando así la serotonina. Se trata de los antidepresivos usados en la actualidad como fármacos de primera elección para la depresión y ampliamente utilizados para los trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la personalidad y, en general, para cualquier condición psiquiátrica que curse con sintomatología ansio-depresiva.

modelo farmacológico centrado en el fármaco Hace referencia a la idea de que los fármacos pueden resultar beneficiosos en ciertas condiciones ya que su efecto mitiga, difumina y tamiza las sensaciones desagradables del trastorno. Un ejemplo

es el del alcohol y la ansiedad y sus manifestaciones en conductas de evitación. La ingesta de alcohol reduce y amortigua las sensaciones de nerviosismo, siendo así más fácil superar las conductas evitativas. La extensión actual del uso de antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo a indicaciones clínicas muy alejadas de las inicialmente propuestas según el modelo de enfermedad parece abonar esta hipótesis.

modelo farmacológico centrado en la enfermedad Hace referencia a la idea de que los fármacos psiquiátricos son beneficiosos porque revierten alguna condición subyacente del trastorno que provoca el sufrimiento. El ejemplo clásico es el del antibiótico que ejerce su efecto revirtiendo la infección. No hay pruebas que en psiquiatría los fármacos actúen de esta forma.

neuroadaptación Se denomina a la adaptación que realiza el organismo y especialmente el sistema nervioso central y el cerebro para contrarrestar la intoxicación producida por el fármaco o la droga. Es bien conocido que la defensa que lleva a cabo el sistema nervioso ante la sustancia psicoactiva supone que no ocurren los mismos procesos bioquímicos en el cerebro en los primeros días de tomar el fármaco que a los seis meses, por ejemplo. Los fenómenos de neuroadaptación pueden significar cambios en la bioquímica y morfología del cerebro durante meses e incluso años mientras se toma la sustancia y de forma inversa cuando se retira.

neuroléptico Es el nombre original dado a los antipsicóticos o tranquilizantes mayores (este último por contraposición a los tranquilizantes «menores», inicialmente el carbamato y luego las benzodiazepinas). Procede del griego y significa «atar el sistema nervioso». Con ello se hace referencia a su intensa capacidad para desconectar al paciente del medio, disminuyendo sus reacciones ante estímulos ambientales sin ocasionar la pérdida de la

conciencia. Utilizados tradicionalmente en el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis y en el de los episodios maníacos, su uso se extiende a otras condiciones psiquiátricas, como la agitación, la ansiedad o el insomnio de cualquier origen, en que la sedación neuroléptica puede resultar útil.

neuroléptico de acción prolongada O antipsicótico depot. Es una preparación especial de un medicamento antipsicótico bajo forma de una inyección intramuscular que va liberando lentamente el medicamento durante cierto número de semanas. Entre otras ventajas publicitadas, aseguraría la cumplimentación del tratamiento.

neurona Célula nerviosa. Son las células que transmiten los impulsos nerviosos en todo el organismo, incluido el cerebro.

principio activo O ingrediente activo. Es el fármaco propiamente dicho, la sustancia química a la que se atribuyen los efectos que se pretenden alcanzar y que junto con los excipientes, sustancias inactivas que se le añaden para poder ser manipulado y administrado, constituyen el medicamento.

principio de autonomía Es el principio ético por el cual se acepta que la persona tiene derecho a elegir o rechazar activamente un tratamiento. En una asistencia paternalista, es decir, la que se hace a favor del enfermo, pero sin contar con él, es un principio que por lo general se soslaya. Las leyes de los países avanzados, incluido España, garantizan este derecho, pero con frecuencia se incumple en el campo de la psiquiatría de forma generalizada.

sinapsis La sinapsis es el contacto entre las terminaciones de una célula nerviosa con otra. Tiene lugar en un espacio entre las neuronas, el que las sustancias producidas por la célula primera excitan a la segunda neurona.

síndrome de discontinuación También denominado síndrome de abstinencia. Hace referencia a los efectos que se suceden en el organismo tras la retirada del fármaco. En algunas personas suelen ser muy importantes, y es recomendable retirar el fármaco o la droga de forma paulatina para que sean menos fuertes.

síndrome neuroléptico maligno Es una reacción adversa poco frecuente, pero grave, asociada al uso de antipsicóticos. Se caracteriza por hipertermia, rigidez y alteración en el estado de conciencia, y puede llegar a ser mortal si no se trata a tiempo.

síntomas extrapiramidales Son síntomas motores asociados al sistema extrapiramidal. Pueden ser inducidos por los fármacos antipsicóticos. El paciente afectado puede tener rigidez extrapiramidal, movimientos involuntarios, como temblores o tics y presentar también sialorrea, seborrea facial o hiperhidrosis. Son síntomas de tipo parkinsoniano. A veces el paciente tiene que tomar fármacos antiparkinsonianos para aliviar los síntomas producidos por los neurolépticos.

tolerancia Se denomina así al efecto por el que el fármaco o la droga, tomados repetidamente, disminuye su potencia y es necesario aumentar la dosis para obtener el mismo efecto. Es un efecto generalizable a todos los psicofármacos.

tratamiento involuntario También denominado compulsivo o asertivo. Se trata de la imposición, con autorización judicial, de un tratamiento a una persona que no desea seguirlo, sobre la base de que está indicado y que el paciente no se halla en condiciones de ejercer su principio de autonomía. Es una actitud clínica controvertida y hay muchos clínicos que la critican abiertamente, o creen que debería ser una rara excepción, mientras que otros piensan que debe aplicarse a toda persona con trastorno mental severo.

uso de medicamentos en terapia combinada Hoy en día es la regla, más que la excepción, en psiquiatría, llegando a utilizarse auténticos cócteles o mosaicos de medicamentos (ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores... a veces más de uno de cada clase) sobre todo en condiciones psiquiátricas severas o cuando la respuesta a la medicación es escasa, por ejemplo en trastornos de la personalidad. Teóricamente las combinaciones de fármacos deberían estar sometidas a los mismos estudios de seguridad y eficacia que la monoterapia.

uso *off-label* de un medicamento Aquel que no forma parte de su indicación clínica o uso aceptado por la autoridad sanitaria, FDA (Food and Drugs Administration en Estados Unidos), AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en España), EMA (Agencia Europea de Medicamentos en la Unión Europea). Son agencias que toman sus decisiones basándose en evidencias científicas y ensayos controlados. El uso *off-label* puede concretarse en indicaciones clínicas, dosis, grupos de edad o forma de administración diferente a la oficialmente aprobada. Al contrario de lo que podría creerse, es práctica habitual y generalizada en psiquiatría. En algunos países occidentales (por ejemplo, en Estados Unidos) suele aceptarse la prescripción *off-label* en determinadas condiciones (consentimiento informado), pero se castiga su promoción por la industria farmacéutica.

vida media Es el tiempo necesario para eliminar el 50 por ciento del fármaco del organismo. Es un dato de farmacocinética del medicamento interesante de conocer, a efectos prácticos. Los fármacos de vida media más larga producen en general mayor estabilidad de efectos y su tratamiento es más fácil de interrumpir que los de vida media más corta. En la desescalada e interrupción de ciertos fármacos (benzodiazepinas, por ejemplo, pero también antidepresivos ISRS) se aconseja como paso intermedio la sustitución de un fármaco de vida media corta por otro de vida

media larga. Algunos principios activos se presentan en formulaciones especiales diseñadas para aumentar su vida media, llamadas de liberación retardada, y comercializadas bajo distintos nombres, «retard», «crono», «prolong»... Sus indicaciones clínicas pueden ser más amplias que las de la presentación ordinaria.

z medicamentos «Z-drugs» Se denominan así coloquialmente en Estados Unidos a sustancias no benzodiazepínicas pero con efectos similares que se utilizan como inductores del sueño y cuyo nombre comienza por la letra z, zopiclona, zolpidem, zaleplon. Como las benzodiazepinas, producen tolerancia, pueden convertirse en drogas de abuso y presentan efectos adversos cognitivos con relativa frecuencia, sobre todo amnesia anterógrada (la que se puede producir a partir de la intoxicación con el fármaco, al igual que con ciertas benzodiazepinas y el alcohol).

ÍNDICE TEMÁTICO

A

- acatisia 68, 79, 85, 94
- acetilcolina 67, 71
- ácido valproico *véase también*
 valproato de sodio 120
- activación 94
- agitación 94, 96, 102, 103, 132,
 139
- agranulocitosis 73, 82, 121
- agresión (agresividad) 151, 153
- control de la 78
- alcohol 39, 105, 149, 150, 152
- efectos del 166
- en la fobia social (ansiedad
 social) 40
- alucinaciones 68, 71, 72, 85, 160
- amisulpiride 177
- amitriptilina 92
- analgésicos 34
- anemia aplásica 121
- anfetaminas 36, 94, 101, 129,
 138, 142
- anormalidades biológicas 105,
 160
- ansiedad 34, 63, 78, 98, 149, 150,
 151
- ansiolíticos 34
- anticolinérgicos (efectos) 81, 101
- antidepresivos 30, 34, 36, 91,
 158, 167, 184
- estudios con animales 92
- estudios de comparación
 96
- efectos de 92
- uso a largo plazo de 98s.
- riesgo de suicidio 103
- ventas de 28
- efectos sedativos de 55
- en la depresión grave 99
- estudios sobre tratamien-
 tos a corto plazo 95-98
- estudios 49
- con niños y adolescen-
 tes 102
- tricíclicos 91, 92, 97, 101,
 160, 164
- efectos anticolinérgi-
 cos de 62
- efectos inducidos por 101
- efectos sobre el corazón 100
- estudios sobre voluntarios
 sanos 93

- efectos sedativos 106
- convulsiones causadas por 101
- disfunción sexual y 101
- efectos de discontinuación (interrupción) 95, 99
- utilidad 104
- antiepilépticos 115, 123
- antipsicóticos *véase también*
 - neurolépticos 34, 43, 45, 63
- bloqueo de receptores dopaminérgicos 36
- nuevos 70
- viejos vs. nuevos 70
- apatía 69
- apetito 71
- aplanamiento emocional 69, 139, 158, 166
- asilos 159
- atención, mejoría 142
- atención, trastorno por déficit atencional e hiperactividad *véase* TDAH
- aumento de peso 71, 81, 85, 101, 120, 121
- autismo 63
- autolesión 102
- actividad de la GABA 150
- ansiedad, como tratamiento de 151, 154
- desinhibición conductual 153, 165
- dependencia y discontinuación 150, 151-152
- efectos 71
 - sobre la estructura cerebral 153
 - en las personas mayores 153
 - en la manía 115s
 - sedativos 149, 153
- y consumidores de heroína 149
- insomnio, tratamiento para 154, 168
- manía, en el tratamiento de la 122
- uso en hospitales psiquiátricos 151
- psicosis, en el tratamiento de la 152
- estudios a corto plazo 151
- discontinuación, tratamiento de la 177
- bulimia 98

B

- barbitúricos 72, 150, 177
 - vs. neurolépticos 72
- benzodiazepinas 31, 43, 71, 99, 105, 106, 116s., 122, 149, 151, 153s., 158, 164
 - acción de las 151

C

- cannabis 40, 105
- capacidad de concentración 130
- carbamazepina, efectos adversos de la 121
- catalepsia 68

- células nerviosas 35
 - cerebro 35, 65, 67, 86, 93, 138, 159
 - anomalías 33, 143
 - anormalidades 34, 36, 168
 - células, daño en las 45
 - desequilibrio 33, 159
 - enfermedad, teoría de la enfermedad mental 168-169
 - estructura del 153
 - cambios inducidos por fármacos 80
 - lobotomía frontal 159
 - química, bioquímica *véase también* desequilibrios químicos 34, 106, 169
 - química, bioquímica *véase también* neurotransmisores 44, 72, 149
 - sistema extrapiramidal 67
 - trastorno 27, 158, 168, 169
 - cigarros 131
 - clonazepam 116
 - clordiazepóxido (Librium) 195
 - clorimipramina 93
 - clorpromazina (Largactil) 42, 71, 92, 116, 158, 196
 - clozapina 70, 71, 73, 81, 82, 84, 85, 173, 177
 - discontinuación de (retirada de) 173
 - efectos inducidos por 81s.
 - cocaína 40, 129, 138, 142
 - colesterol, aumento 81
 - coma insulínico, terapia 28, 159
 - conducta
 - control de la 78, 93
 - desinhibición 153
 - corazón 100, 106, 138
 - arritmias 81, 101
 - enfermedad 81, 85
 - efectos de los fármacos sobre 80, 81
 - frecuencia 94, 101, 138
 - problemas 153
 - cuáqueros 29
 - cuidado en la comunidad 134, 135
 - cumplimiento 86
- D
- daño renal 120
 - delirios 68, 71, 72, 166
 - demencia 63, 78, 80
 - Depakine *véase también* valproato de sodio 115
 - depresión 30, 34, 63, 78, 91, 96, 99, 104, 111, 158, 160, 166
 - desarrollo y gravedad 160
 - endógena 99
 - estudios de personas con 43
 - inducida por estimulantes 139, 165
 - serotonina
 - déficit de 36
 - teoría de 36
 - severa 99, 100, 111
 - significado de la 104-105
 - maníaca *véase* trastorno maníaco-depresivo

- tratamiento farmacológico 105
 - diabetes 81, 85
 - diagnóstico 104, 164, 186
 - pseudo-médico 104
 - diazepam (Valium) 43, 71, 149, 177
 - dificultad para hablar (disartria) 114
 - dificultades de aprendizaje, personas con 63, 78, 152
 - dificultades de sueño 150
 - digestión, efectos sobre la 70, 93, 101, 114, 120
 - disartria 114
 - discontinuación 76, 140, 151, 171
 - asociada a psicosis 57, 173, 179
 - de un fármaco de vida media corta 152, 176, 177, 178, 184
 - efectos 56, 98, 118, 134, 171
 - gradual 177
 - lenta y cuidadosa 75
 - recaída inducida por 57, 174
 - síndromes 133
 - síntomas 44, 57, 75, 95, 105, 133, 150, 152, 167, 172, 179
 - discontinuación (interrupción)
 - del litio 117
 - efectos 70, 95
 - inducción de la recaída 76
 - miedo 143
 - disfunción sexual 81, 101, 102
 - disquinesia tardía 45, 79, 80, 86, 172
 - distonía (reacción distónica) 79
 - dopamina 36, 37, 38, 45, 65, 67, 71, 80, 81, 115, 130, 172, 173
 - activación 38
 - características de disminución 65
 - déficit de 65
 - esquizofrenia
 - estudios sobre la dopamina en 130
 - la hipótesis de la dopamina 36, 37, 115, 116, 130, 174
 - receptores 38, 43, 70, 76, 77, 80, 172, 173
 - bloqueo 36, 92
 - estudios sobre 38
 - hipersensibilidad 173
 - y TDAH 130
 - drogas recreativas 40, 129, 161, 175
 - dejar las 175
 - uso de 149, 164
 - droperidol 65
- E
- efecto sobre el crecimiento 137-138
 - efectos placenteros, inducidos por drogas 105
 - efedrina 101

- electrocardiograma (ECG) 100
- electroconvulsiva, terapia (TEC) 28, 159
- Eli Lilly 160
- ensayos controlados y aleatorizados (ECA) 51, 52, 54, 59, 74, 133
- diseño a doble ciego 53, 56, 136
- no cegado 55, 97
- en psiquiatría 48
- metilfenidato (Rubifen) 131
- problemas 55
- epilepsia 82, 101, 120
- Escala de Hamilton para la Depresión 96, 100
- escalas de evaluación 47, 48
- esquizofrenia *véase también* psicosis 29, 36, 37, 38, 63, 64, 69, 72, 73, 77, 83, 113, 115, 116, 130, 174
- causas 159
- resistente al tratamiento 73
- síntomas negativos 69
- síntomas positivos 37, 69, 116
- estabilizadores del ánimo 28, 31, 111, 112, 114, 119s
- estilo de vida con drogas 164
- estimulantes 28, 31, 34, 98, 129, 130
- abuso de drogas 141
- acción de 130
- adultos, usos en 139
- decidiendo su utilización 142
- diversión con prescripción 144
- efecto «estado zombi» 131
- efectos por discontinuación 135, 140
- efectos psicológicos 145
- efectos sobre 129, 130-131, 144s, 158
- la activación 160
- la atención 133, 136
- el crecimiento 137, 138, 145
- el corazón y el sistema cardiovascular 138, 145
- la hiperactividad 133
- ensayos clínicos en TDAH 134-137
- estudios con animales 131-132
- inducción de depresión 139, 165
- ligado a muerte súbita 138
- posterior abuso de drogas 144
- psicosis 139
- rebote de hiperactividad 133, 142
- tolerancia a 132
- tratamiento a largo plazo 140
- estudios con voluntarios 60, 65, 93, 98, 99

- euforia 94, 105
- disminución de su impacto 167
- exámenes post mórtem 38
- F**
- farmacéutica, industria 28, 30, 49, 112, 159-162, 167
- farmacológica, tolerancia 44, 123, 132, 167
- fármacos *véase* psicoactivas, fármacos y sustancias
- fluoxetina *véase también* Prozac 178
- Food and Drug Administration, FDA (Agencia de Control de Fármacos y Alimentos, Estados Unidos) 139
- G**
- GABA 67
- ganglios basales 65, 67, 68
- glutamato 67
- H**
- haloperidol 65, 78
- heroína 36, 40, 152
- usuarios y uso de benzodiazepinas 149
- hiperactiva, reducción de la conducta 141
- hiperactividad 34, 111, 130, 133, 134
- hipersensibilidad, síndrome de 121
- hipotensión postural 100
- Huntington, corea de 80
- I**
- Icarus Project 176
- IMAO 91, 92, 94, 101
- discontinuación 95
- efectos sobre la presión sanguínea 101
- imipramina 99
- incontinencia 114
- inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina *véase* ISRS
- inquietud 94, 133
- insomnio 93, 94, 96, 106, 132, 139
- intervenciones psicosociales 28, 134
- intoxicación 40, 43, 97, 105, 187
- inducción por estimulantes 134
- investigación 47
- abandonos en los ensayos 59
- análisis de los datos 58
- ensayos 30, 94, 96
- análisis y presentación 58
- comparación entre antidepresivos 95
- comparación entre diferentes antipsicóticos 31
- financiados por los fabricantes 119

- resultados, falta de fiabilidad 59
- estudios
 - con animales 66, 92, 131-132
 - en Finlandia 72
 - en voluntarios sanos 66, 93, 98s., 99s., 114
 - sesgo de publicación 49, 133
- financiada por los fabricantes 119
- ISRS 30, 91, 96, 97, 160
- agitación inducida por 94, 102
- aplanamiento emocional 93, 96
- discontinuación 98s.
- disfunción sexual 102
- efectos inducidos por 94
- efectos sobre la digestión 102
- estudios con voluntarios 93, 98, 99
- fármacos relacionados 102
- suicidio 94, 102
- supresión de síntomas, uso para 75s.
- tratamiento 56, 73, 75, 123, 172
 - inducción de recaída 174
- letargia 114, 139
- Librium véase clordiazepóxido
- litio 112, 122
- discontinuación 117, 118, 174, 176
 - inducción de recaída 174, 176
- efectos inducidos por 114
- ensayos, resultados de 114
- especificidad del 115
- estudios con voluntarios 114
- ganancia de peso 120
- glándula paratiroidea 120
- hipotiroidismo 120
- historia de 113-114
- toxicidad 113, 114, 115, 120
- uso a largo plazo, efectos por 117, 118

lorazepam (Orfidal) 71, 149, 152, 177, 178

L

- lamotrigina 119, 121
- Largactil véase clorpromazina
- largo plazo
 - consecuencias del uso 44
 - ensayo multicéntrico aleatorizado 133

M

- maduración sexual 138
- maníaco-depresivo, trastorno
 - 30, 111, 113, 115, 116, 123, 160, 166
- fase depresiva 122

- tratamiento a largo plazo 117, 118, 123
- media (aritmética) 161
- medición de los efectos beneficiosos del fármaco o resultados 49
- memoria 93
- metaanálisis 538, 102, 141
- metabólico
- anormalidades 81
- sistemas 71
- metadona 178
- metilfenidato (Rubifen) 36, 129, 138, 139, 141
- mianserina 94
- mirtazapina 91
- moclobemida 94
- modelo centrado en el fármaco, de acción farmacológica 39, 40, 59, 60, 105, 106, 130, 157, 161, 162, 185-186, 187, 188
- modelo centrado en la enfermedad de la acción farmacológica 34, 39, 40, 42, 48, 60, 105, 157, 158, 160, 162, 183, 185
- industria farmacéutica 160
- monoamina, teoría monoaminiérgica de la depresión 36, 169
- monoaminooxidasa, inhibidor véase IMAO
- mortalidad, incremento de la 82
- MTA (Estudio Multimodal de Tratamiento de niños con TDAH) 134-137, 142
- N
- náuseas 70, 93, 97, 101
- neurolépticos 31, 42, 45, 63, 82, 84, 101, 115, 116, 130, 150, 160, 164, 172, 185, 188
- a largo plazo
 - ensayos sobre tratamiento 57, 74-75, 77
 - uso 45, 70, 75, 86, 187
- aplanamiento emocional 165
- atípicos 64, 117
- aumento de peso 71, 81
- corazón 80, 85
- diabetes 81, 85
- discontinuación 70, 74, 75
- efectos extrapiramidales 67
- efectos inducidos por el fármaco 64-69, 77, 78, 81, 85, 86
- efectos metabólicos 81, 85
- ensayos comparativos 30, 72, 157-158
- ensayos sobre tratamiento a corto plazo 71
- estructuras cerebrales 80, 86
- estudios con animales 66
- estudios con voluntarios 65

- mortalidad incrementada 82, 85
- parkinsonismo inducido por 66, 67, 70, 157, 165
- prolactina, efectos sobre 81, 85
- psicosis por hipersensibilidad 70, 77, 173, 176
- recuperación sin 83
- síndrome maligno 79
- uso en demencias 78
- uso en niños 78, 84
- neuróticos, trastornos 149
- neurotransmisores 35, 36, 92, 160
- NICE (Instituto Nacional para la Excelencia Clínica y de la Salud) 50, 96, 99
- niños 84, 131, 134, 135, 137, 139, 141, 153, 158
- disruptivos 142
- estudios de seguimiento 132
- medicados 144
- responsabilidad sobre su comportamiento 143, 144
- uso de estimulantes y muerte 138
- y desvío de fármacos 140s.
- nitrazepam 149
- noradrenalina 35, 36, 71, 82, 92
- O
- olanzapina (Zyprexa) 29, 34, 37, 53, 72
- opiáceos 15, 42, 44, 47, 67, 74, 75
- opio 14, 29, 71
- Orfidal 67, 93
- osteoporosis 35
- P
- pacientes
- ambulatorios 28, 100, 159
- externos 100
- pancitopenia 120
- pánico, trastorno 30
- Parkinson, enfermedad de 65, 67, 80, 85, 157
- síntomas del tipo 67, 68, 70, 78, 165
- paroxetina 95, 178
- pérdida de equilibrio (ataxia) 114, 121
- personas mayores 153
- placebo
- efecto 52, 132
- respuesta 98
- amplificada 97, 100
- presión arterial 80, 94, 101, 138
- prolactina 81, 85, 137
- Prozac *véase también* fluoxetina 28, 91, 102, 160, 165
- Eli Lilly, fabricante de 160
- estilo de vida 165
- psicoactivas, fármacos y sustancias 40, 185
- decisiones para usarlas 142, 162
- discontinuación de 58, 74, 140, 171

- efectos de 31, 43, 48, 49, 50, 55, 57, 59, 92, 105, 106, 120, 129, 151, 153, 157, 164, 165, 166, 167, 186
 - daño 31, 102, 136
 - intoxicación 92, 157
 - eliminación 152, 178
 - en el trastorno maníaco-depresivo véase estabilizadores del ánimo
 - evaluación 51
 - historia de 104
 - inteligente 165
 - niños y jóvenes 78
 - sobredosis 100
 - vida media 177-178, 184
 - psicoanálisis 29
 - psicofarmacología, historia de 112
 - psicológica
 - dependencia 175
 - efectos 57
 - impacto en los niños medicados 145
 - psicosis véase también esquizofrenia 33, 37, 63, 68, 116, 139
 - aguda 68, 71, 73
 - síntomas de 37, 69
 - duración sin tratamiento 83
 - inducida por estimulantes 139
 - por hipersensibilidad 70, 74, 77, 173
 - prevención en jóvenes 83
 - primer episodio 83
 - uso de fármacos a corto plazo 71
 - psicoterapia, a corto plazo 184
 - psiquiatría, historia 159
 - psiquiátrico/a
 - conocimiento, distorsión 161
 - farmacia 178
 - problemas como enfermedades médicas 47
 - profesión 49, 159
- Q
- quetiapina 81
 - química
 - contención 28, 68
 - desequilibrio químico 28, 35, 37, 64, 92, 129, 157, 158, 160, 161, 167, 168
 - teoría de los trastornos psiquiátricos 168-169
- R
- reboxetina 94
 - recaída 73, 117, 177
 - inducida por discontinuación 174
 - recuperación 84
 - natural 84
 - risperidona 70
 - Rubifen véase también metilfenidato 28, 36, 129, 139, 140
 - ensayo controlado 131
 - ruptura en la relación 167

- S
- sedación 72, 93, 149, 164
 - serotonina 36, 37, 71
 - déficit de 92
 - desequilibrio 160
 - teoría de la depresión 37
 - y digestión 101
 - sinapsis 35
 - social
 - explicaciones 169
 - trastorno de ansiedad 30, 41
 - Soteria, proyecto 72
 - sulpiride 177
 - sustancia negra 65, 67
- T
- TDAH 34, 129, 130
- dopamina y 130
 - en adultos 129
 - estudio sobre (véase estudio MTA) y abuso de drogas 140, 141s.
- temblor 66, 114, 120
- tests estadísticos 54
- tics 132
- tiramina 101
- tiroidea
- glándula 120
 - hormonas 137
- tolerancia 44, 122, 132, 167
- torazina véase clorpromazina
- toxicidad 114, 115, 120
- tranilcipromina 94
- trastorno bipolar véase *también*
- trastorno maniaco-depresivo 111, 112, 122
- tratamientos físicos 159
- trazodona 94
- trombocitopenia 77
- U
- usuarios, decisión para tomar fármacos 164
- V
- Valium véase diazepam
- valproato sódico (Depakine) 111, 115, 119, 120
- efectos adversos 120
- venlafaxina 91, 94, 95
- violencia 103
- visión doble (diplopia) 121
- vómitos 93, 114
- Y
- York, Refugio de 29
- Z
- Zyprexa véase olanzapina

ÍNDICE ONOMÁSTICO

A

Aaltonen, J. 88

Abse, D.W. 88

Ahlqvist-Rastad, J. 61

Angst, J. 109, 124

Arnold, L.E. 148

Ashton, H. 155

Askenasy, E.P. 146

B

Baldessarini, R.J. 88, 126, 181

Barton, C.D. Jr. 124

Beasley, C.M. Jr. 108, 110

Bell, A.J. 126

Belmaker, R.H. 87

Bennett, I.F. 88

Biederman, J. 145, 147, 148

Blanco, C. 89

Bola, J.R. 88

Bowden, C.L. 126

Braden, W. 125

Braslow, J. 32

Breggin, P.R. 66, 87, 110, 145,
186, 188

Bremner, K.E. 155

Buchanan, R.W. 155

Buchsbaum, M.S. 145

Busto, U.E. 155

C

Cade, J. 113s.

Caffey, E.M. 125

Calabrese, J.R. 126

Caligiuri, M.P. 89

Calil, H.M. 124

Carpenter, W.T. Jr. 155

Casey, J.F. 88

Chandran, S. 124

Charach, A. 147

Chen, N. 90

Chouinard, G. 125

Cohen, D. 46, 62, 87

Cole, A. 126

Cooper, S.M. 87

Crow, T.J. 125

D

Dahlstrom, W.G. 88

Davis, J.M. 32, 90

Dazzan, P. 90

de Visser, S.J. 107

Deacon, B.J. 109

Delini-Stula, A. 107
Deniker, P. 46
Dornseif, B.E. 110
Doucette, S. 110
Dubicka, B. 109
Dufer, D. 124
Dumont, G.J. 107

E

Eagles, J.M. 127
Eichlseder, W. 145
Elkins, I.J. 147
Elliott, G.R. 89

F

Faraone, S.V. 145
Farquhar, G. 87
Fergusson, D. 110
Figueroa, M. 147
Fink, E.B. 125
Fischhoff, J. 146
Fisher, S. 62
Flory, K. 148
Frazer, A. 107

G

Gamma, A. 124
Gemperle, A.Y. 87
Gitlin, M. 127
Glod, C. 109
Goldstein, I.J. 145
Golombok, S. 155
Gunnell, D. 110

H

Hadley, S. 109
Hamann, S. 124
Harris, M. 89
Healy, D. 30, 32, 87, 108, 110, 124
Heliovaara, M. 90
Henker, B. 148
Heres, S. 32
Herrmann, W.M. 108
Herxheimer, A. 108
Heydorn, W. 107
Hubbard, B. 124

J

Jacobs, D. 62
Jensen, P.S. 146
Jeste, D.V. 89
Johnson, N. 114
Johnston, A.M. 127
Johnstone, E.C. 125
Joukamaa, M. 90
Joyce, P.R. 108
Judd, L.L. 124
Jureidini, J.N. 61

K

Kendall, T. 109
Khan, A. 108, 110
Khan, S. 110
Kirsch, I. 62, 108, 109
Klein, R.G. 147
Kocsis, J.H. 127
Krieg, J.C. 155
Kuhn, R. 99

L

Lacasse, J.R. 46
 Lader, M.H. 155
 Lambert, N. 148
 Lasagna, L. 61
 Lasky, J.J. 88
 Lehtinen, V. 88
 Leo, J. 46
 Leventhal, R.M. 108
 Lieberman, J.A. 89
 Lipkin, P.H. 145
 Louwerens, J.W. 87

M

Malizia, A.L. 154
 Mannuzza, S. 147
 Marcus, S.C. 109
 Martinez, C. 110
 Masteller, F. 61
 McAllister, K.H. 87
 McClelland, G.R. 87
 McDonald, R.J. 108
 McGue, M. 147
 McHenry, L.B. 61
 Melander, H. 61
 Molina, B.S. 148
 Moncrieff, J. 32, 46, 62, 87, 88,
 108, 110, 170, 180
 Moodley, P. 155
 Moore, T.J. 108
 Morgan, K.D. 90
 Mosher, L.R. 72, 88
 Muller-Oerlinghausen, B. 124

N

Nissen, S.E. 147
 Nutt, D.J. 154

O

Olfson, M. 89, 109

P

Paton, C. 108, 155
 Paykel, E.S. 108
 Pepple, J.R. 87
 Perera, K.M. 155
 Perlis, R.H. 125
 Pham, B. 146
 Pickar, D. 88
 Pizzi, W.J. 147
 Powell, T. 155
 Prien, R.F. 125

R

Ramaekers, J.G. 87
 Rapoport, J.L. 145
 Raskin, A. 62
 Reeves, G. 89
 Rie, E.D. 145
 Rie, H.E. 145
 Rietbrock, S. 110
 Rode, E.C. 147
 Ron, M. 155
 Ross, D.C. 146

S

Safer, D.J. 110
 Sakuma, A. 125
 Samaha, A.N. 89

Saperia, J. 110
 Sayler, M.E. 108
 Schachter, H.M. 146
 Scheidegger, P. 109
 Schildkraut, J.J. 107
 Schmauss, C. 155
 Schulterbrandt, J.G. 62
 Schultz, J. 107
 Seeman, P. 89
 Seidman, L.I. 87
 Shaw, E.D. 127
 Sleator, E.K. 145
 Spencer, T.J. 145, 147
 Stagnitti, M. 107
 Sulser, F. 107
 Suppes, T. 126, 181
 Swanson, J.M. 146
 Szasz, T. 32

T

Taber, K.H. 146
 Takahashi, R. 124
 Taylor, D. 108, 155
 Teicher, M.H. 109
 Thorley, G. 148
 Tohen, M. 126
 Tollefson, G.D. 89

U

Ullmann, R.K. 145

V

Valentine, M. 148
 van Zwieten, B.J. 109
 Varley, C.K. 146

Vassout, A. 107
 Vetulani, J. 107
 Viguera, A.C. 88, 181
 Vincent, J. 146

W

Waddington, J.L. 89
 Wald, D. 87
 Welge, J.A. 125
 Whalen, C.K. 158
 Whittington, C.J. 109
 Wilens, T. 147
 Winokur, A. 107
 Wohlfarth, T.D. 109
 Wolkowitz, O.M. 88
 Wonodi, I. 89

Y

Young, S.N. 125
 Youssef, H.A. 89

Z

Zito, J.M. 110
 Zwicker, A.P. 124