



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMON DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 15

Número 3

Marzo de 2004

### El número de episodios como factor de predicción de recurrencia en los trastornos depresivos y bipolares. Una perspectiva de evaluación a lo largo de la vida

■ En general se acepta que uno de los principales factores de predicción de recurrencia en los trastornos depresivos y bipolares es el número de episodios que se presentan a lo largo de la enfermedad. Sin embargo, hasta hace poco sólo dos estudios (Kessing y cols.; Solomon y cols.) habían ofrecido documentación adecuada al respecto. Los datos de otros estudios han sido poco útiles, ya que presentan serias limitaciones metodológicas que dificultan su interpretación. No considerar en un análisis el número de episodios puede generar conclusiones erróneas debido principalmente a dos factores: 1. dentro de un periodo determinado de observación, el tiempo de riesgo para experimentar un nuevo episodio se reduce en la medida en que aumenta el número de episodios, y 2. los sujetos con muchos episodios dominarán el análisis. En los análisis del tiempo a la recurrencia cada factor tendrá la implicación de que el tiempo promedio entre episodios disminuirá con cada nuevo episodio y, por lo tanto, se generarán resultados artificiales que darán la impresión de un curso progresivo con intervalos reducidos entre un episodio y el siguiente. El primer factor puede ser compensado usando estadísticas de sobrevida en el análisis de los resultados, ya que esto toma en cuenta la heterogeneidad individual. Algunos estudios han intentado controlar el segundo factor utilizando en el análisis modelos de regresión múltiple que corrigen las diferencias en el número de episodios o que dividen, más explícitamente, el análisis de datos de acuerdo con el número de episodios. Con la introducción de los análisis de sobrevida, se ha podido reducir el impacto de los dos factores; sin embargo, sólo los dos estudios mencionados han analizado sus datos con este procedimiento.

El primero fue un estudio de registros de casos e incluyó a todos los pacientes hospitalizados por primera vez en Dinamarca con un episodio depresivo o maniaco. En total, se identificó a 20,350 pacientes, y el tiempo a la recurrencia se analizó a lo

largo de 23 años cada vez que se presentaba un nuevo episodio. Por medio de un análisis de sobrevida, se encontró que el riesgo de recurrencia se incrementaba consistentemente con cada nuevo episodio. Sin embargo, al analizar los datos subsecuentemente con la aplicación de modelos estadísticos de falibilidad (una forma de modelos de regresión), que toman en cuenta la tendencia individual a la recurrencia, si bien se confirmaron en general los primeros hallazgos, el efecto del número de episodios para la predicción de recurrencia se redujo en forma moderada. En estos modelos, la falibilidad es un efecto aleatorio que refleja el grado individual de enfermedad y contribuye por lo tanto a darle heterogeneidad al curso de la enfermedad afectiva.

El segundo estudio que toma en cuenta el peso de estos dos factores mencionados es el estudio en colaboración de la psicobiología de la depresión, del Instituto Norteamericano de Salud Mental. En éste, 318 sujetos con trastorno depresivo mayor fueron observados en seguimiento durante un periodo de 10 años con un enfoque de seguimiento natural. Al ajustar los datos por heterogeneidad individual (con el uso de análisis de efectos mixtos y de tiempo de sobrevida por grupos), se encontró un efecto de los episodios sobre la muestra total y específicamente sobre las submuestras divididas de acuerdo con el género.

Debido a que sólo dos investigaciones habían evaluado el impacto del número de episodios sobre el riesgo de recurrencia subsecuente, apareció recientemente un tercer estudio con una muestra amplia que proviene del grupo de estudio de Zurich, dirigido durante muchos años por el profesor Angst. Este grupo se ha dedicado a dar seguimiento durante décadas a pacientes hospitalizados (de 1959 a 1963), identificados como portadores

### Contenido

<b>El número de episodios como factor de predicción de recurrencia en los trastornos depresivos y bipolares. Una perspectiva de evaluación a lo largo de la vida</b>	<b>13</b>
<b>Actualidades en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual</b>	<b>15</b>
<b>Uso de psicofármacos en el paciente con enfermedad médica.</b>	
<b>1. Farmacocinética de los psicotrópicos</b>	<b>16</b>

de diferentes formas de trastornos afectivos, incluidos sujetos con cuadros esquizoafectivos. En estos pacientes, las evaluaciones de seguimiento se han efectuado aproximadamente cada cinco años (entre 1965 y 1985), y los datos de mortalidad del grupo se recolectaron hasta 1997. En este artículo, los autores analizan los datos de una submuestra de sujetos con depresión unipolar y con trastorno bipolar. El grupo se conformó por 406 pacientes, de los cuales 186 presentaban trastorno depresivo unipolar y 220 trastorno bipolar. El 61% de ellos tenía manifestaciones psicóticas, lo cual habla de un grupo de pacientes con una considerable gravedad. Durante el seguimiento, la distinción entre manía e hipomanía y entre depresión grave y moderada se estableció en función de la necesidad de utilizar la hospitalización como medida terapéutica. Sin embargo, para el análisis de resultados se agrupó a todos los sujetos con manía o hipomanía en un solo grupo y a todos los sujetos con depresión moderada y grave en otro.

La evolución se registró de acuerdo con la información recabada de los registros de médicos familiares, de los registros de ingreso y egreso de hospitales de la región y de los mismos pacientes y familiares cercanos. El inicio y la terminación de los episodios se determinó con base en toda la información integral, y un episodio se consideró como superado cuando no existían síntomas residuales o el paciente ya no ameritaba tratamiento. Se hicieron tres tipos de análisis: el primero incluyó a todos los pacientes, pero considerando el tiempo a la recurrencia desde enero de 1959 y en adelante; el segundo incluyó a todos los pacientes, considerando el tiempo a la recurrencia tanto antes como después de enero de 1959; el tercero incluyó sólo a los pacientes que tuvieron su primera recurrencia a partir de enero de 1959, pero no antes. De manera global, todos los pacientes fueron clasificados como unipolares (sin evidencia de episodios maníacos o hipomaniacos) o como bipolares. Los pocos pacientes diagnosticados como esquizoafectivos se incluyeron en el grupo de bipolares. La principal covariable tomada en cuenta fue la cantidad de episodios, categorizados por su número (1, 2, 3, 4, etc. hasta > 13). La tasa de recurrencia de cada una de las categorías se ajustó de acuerdo con el efecto del género, de la edad del sujeto al presentar el primer episodio y del tipo de trastorno (unipolar/bipolar). El modelo de falibilidad utilizado para analizar los datos es un modelo extendido del análisis de regresión de Cox. La variable tiempo fue el periodo transcurrido desde el último episodio y el evento fue la recurrencia, registrada en el momento en que cada sujeto se perdió durante el seguimiento, murió o bien no tuvo recurrencia hasta fines de 1997. El género, la edad del primer episodio, el tipo de trastorno y el número de recurrencias fueron tomadas como covariables. Finalmente, la tasa de recurrencia se ajustó por el efecto de falibilidad. Los pacientes con un valor elevado de falibilidad tendieron a tiempos más largos a la recurrencia, mientras que lo opuesto sucedió a los de valores bajos. Se asume que la falibilidad sigue cierta distribución –denominada *gamma*– entre la población de sujetos, por lo que la varianza de esta distribución es una medida de la heterogeneidad del grupo.

Se le dio mayor peso a los resultados del análisis. De los pacientes incluidos en este análisis, algunos se incluyeron después de su primer episodio, otros después del segundo, otros más después del tercero y así subsecuentemente. Tal como lo habían anticipado los investigadores, con cada episodio aumentaron el número de pacientes bipolares y el número de mujeres, pero sólo en el grupo de los deprimidos y no en el de los bipolares. Con respecto a los análisis 1 y 2, se encontró que el número de sujetos con recurrencia incrementó conforme aumentaba el número de episodios. De manera similar, se encontró un efecto significativo

del parámetro de falibilidad. Los pacientes con trastorno bipolar presentaron de 16% (análisis 2) a 21% (análisis 1) de incremento significativo del riesgo de recurrencia, comparados con los pacientes con depresión. Tampoco se encontró efecto de género ni de edad del primer episodio. El análisis 3 incluyó a 119 pacientes y no se encontró un patrón consistente para el efecto del número de episodios, además de que ninguna de las variables ganó en significancia.

El estudio encuentra que en la muestra de Zurich también hubo un significativo efecto de los episodios en los trastornos afectivos tanto unipolares como bipolares, que se mantuvo aun cuando el efecto de éstos se ajustó con los modelos de falibilidad para controlar la tendencia individual a la recurrencia. Este efecto significativo se demostró en dos de los tres análisis. El tercer grupo de análisis, como ya se mencionó, incluyó a pacientes que tuvieron nuevos episodios sólo después de haber sido incluidos en el estudio, y es probable que no haber encontrado datos significativos en él se haya debido a lo reducido de la muestra. Sin embargo, una explicación alterna es que no encontrar un efecto de los episodios fue resultado de que únicamente se incluyeron episodios moderados (depresión moderada e hipomanía) en el análisis.

Tal como sucede en otros estudios que utilizan análisis de sobrevivencia, hacer un seguimiento hasta la muerte de los sujetos puede originar sesgos, ya que en los pacientes afectivos la mortalidad se asocia al suicidio, y éste pudiese correlacionarse con una mayor recurrencia de episodios.

El efecto de los episodios se demuestra en los tres estudios referidos, ya que a pesar de ser todos de seguimiento natural, metodológicamente fueron distintos: el primero fue un estudio de registro de casos hospitalizados en Dinamarca; el segundo fue prospectivo y multicéntrico a 10 años, en Estados Unidos, y el tercero correspondió a un estudio prospectivo a lo largo de la vida. Este último comprueba que el riesgo a recurrir aumenta progresivamente a lo largo de la vida y echa por tierra las teorías existentes sobre que estos padecimientos se van “apagando” lentamente (es decir, que la tendencia a recurrir va decayendo con el tiempo). A pesar de que en este artículo no se incluyó la información al respecto, es factible considerar que el tratamiento también puede influir sobre la aparición de nuevos episodios afectivos. En la experiencia clínica es común encontrar que muchas veces la causa de una nueva hospitalización es el abandono del tratamiento, pero también hay evidencia que indica que el uso de antidepresivos sin regulación puede acelerar la recurrencia en el enfermo bipolar. Asimismo, es necesario considerar que los resultados de estos estudios son de pacientes hospitalizados, por lo que no sabemos si los datos obtenidos puedan extrapolarse a lo que sucede en otro tipo de poblaciones.

(Mónica del Río Cabrero)

### **Bibliografía**

- KESSING LV, OLSEN EW, ANDERSEN PK: Recurrence in affective disorder—analyses with frailty models. *Am J Epidemiol*, 149:404-411, 1999.
- SOLOMON DA, KELLER MB, LEON AC y cols.: Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 157:229-233, 2000.
- KESSING LV, HANSEN MG, ANDERSEN PK, ANGST J: The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life long perspective. *Acta Psychiatr Scand*, 109 (5): 339-344, 2004.

# Actualidades en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual

■ El trastorno disfórico premenstrual (TDP) es un estado serio condición que afecta a muchas mujeres durante la etapa reproductiva. Se caracteriza por la presencia episódica de alteraciones del ánimo, ansiedad, labilidad emocional e irritabilidad, que se inician en la segunda mitad, o fase lútea, del ciclo menstrual y se resuelven al principio de la menstruación. Es importante distinguir el TDP del síndrome premenstrual (SPM), ya que éste es una forma menos grave de alteración emocional que interfiere en menor grado con la funcionalidad de las mujeres que lo padecen. Hasta el momento no hay suficiente evidencia para sustentar si el TDP y el SPM son dos puntos de una misma dimensión patológica o si se trata de dos cuadros con causas biológicas diferentes. Se ha detectado que un buen número de mujeres presenta manifestaciones del TDP sólo durante algunos ciclos, mientras que en el resto tiene síntomas premenstruales menos graves.

De acuerdo con varios estudios epidemiológicos, se calcula que hasta 75% de todas las mujeres con ciclos menstruales regulares sufren algunas manifestaciones del SPM, mientras que el TDP es menos común pues afecta solamente de 5 a 8% del total de mujeres en edad reproductiva. Por ejemplo, un estudio de prevalencia del TDP, que incluyó a más de 500 mujeres de una misma área geográfica y en un margen de edad comprendido entre los 36 y 44 años, reportó que 6% presentó criterios diagnósticos para el TDP; de éstas, la mitad también presentó criterios diagnósticos para un trastorno depresivo mayor. En forma complementaria, este estudio demostró que la repercusión económica de este estado se dirigía más a una baja productividad laboral que a un incremento en los costos de salud o en el ausentismo de estas mujeres a sus centros de trabajo.

El TDP se distingue del SPM básicamente por su gravedad. Este último se caracteriza por la presencia de síntomas físicos y psicológicos que aparecen mensualmente, antes del inicio de la menstruación. Sus síntomas, que incluyen fatiga, irritabilidad, labilidad emocional, hipersensibilidad de las glándulas mamarias e incremento del apetito, tienden a ser moderados y no interfieren con el funcionamiento cotidiano de la mujer. En contraste, el TDP interfiere notoriamente con el nivel funcional durante los días del ciclo en que se presenta. Sus síntomas principales son un marcado estado depresivo, ansiedad, labilidad emocional, disminución en el interés por las actividades cotidianas, dificultad para concentrarse, fatiga, cambios en el apetito y en el patrón del sueño, sensibilidad y dolor e inflamación de las glándulas mamarias y cefalea. Sin embargo, se requiere que estos síntomas se manifiesten al menos durante dos ciclos consecutivos para poder hacer el diagnóstico. Es importante corroborar que la sintomatología sea de naturaleza cíclica, se presente antes de la

menstruación y desaparezca con el inicio de ésta. No se debe tratar de una exacerbación de los síntomas presentes a lo largo de todo el ciclo, ya que esto correspondería más bien a un trastorno depresivo con exacerbación premenstrual.

Con respecto al tratamiento del TDP, éste puede dividirse en alternativas no farmacológicas y tratamientos farmacológicos. La experiencia clínica ha demostrado que educar a las pacientes, ofrecerles apoyo, reducir los factores de estrés y poner en práctica medidas dietéticas, de ejercicio físico y complementos vitamínicos, pueden ser suficientes para ayudar a muchas mujeres a controlar su sintomatología. A menos que la gravedad de los cuadros sea muy intensa, se recomienda intentar como primera alternativa estas medidas antes de probar un tratamiento farmacológico.

El Colegio Estadounidense de Ginecología y Obstetricia ha recomendado dietas específicas en la lucha contra éste trastorno. Así sugiere una dieta rica en carbohidratos y con alto valor nutricional, así como suplementos de calcio, magnesio y vitamina E. En cuanto a otras medidas se recomienda la reducción de la ingesta de cafeína, alcohol, sal, grasas y azúcar refinada. No obstante, hay que considerar que los estudios que han determinado la ayuda que pueden prestar estas medidas dietéticas se han llevado a cabo en pacientes con SPM, por lo que hasta el momento su extrapolación al TDP es limitada.

En cuanto al ejercicio físico, sus beneficios no se han documentado con claridad por medio de estudios clínicos. Sin embargo, se considera que sus repercusiones favorables tienen que ver con la liberación de endorfinas y con los cambios en los niveles de estrógenos y progesterona que supuestamente produce la actividad física, así como con el aumento de la autoestima y del bienestar emocional que se generan cuando la persona ejecuta una actividad saludable.

Otras medidas no farmacológicas que se han probado incluyen técnicas de relajación (como el yoga o la meditación), fototerapia y terapia cognoscitivo-conductual. De éstas, sólo la fototerapia ha sido estudiada de manera consistente. Un estudio reciente demostró que la exposición a fototerapia durante 30 minutos diarios en la fase lútea de los ciclos redujo de manera notoria muchos de los síntomas de TDP en las mujeres que participaron en la prueba.

En cuanto al tratamiento farmacológico, parece ser que los antidepresivos con selectividad para inhibir la recaptación de serotonina (ISRS) son los más recomendables para llevar a cabo ensayos clínicos controlados con este cuadro. Otras opciones farmacológicas incluyen los ansiolíticos, los antidepresivos no ISRS y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). También los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (como el leuprolide) han sido utilizados para suprimir el ciclo menstrual cuando los síntomas son muy agudos.

La eficacia de los ISRS para el tratamiento de esta entidad se ha confirmado en una serie de reportes de metaanálisis de diversos estudios individuales. La eficiencia de estos compuestos es mayor que la del placebo, tanto en el control de los síntomas físicos como de los psíquicos. Se ha

comprobado que las mujeres con TDP presentan una reducción de los niveles de serotonina durante la fase lútea. Además, hay evidencia que sugiere que en la etapa tardía de esta misma fase del ciclo menstrual ocurre una alteración en la capacidad de respuesta de los receptores postsinápticos de serotonina. El TDP es diferente a los trastornos afectivos en cuanto a que su sintomatología es de tipo cíclico y se manifiesta sólo en días específicos. Además, desaparece durante el embarazo y no se presenta una vez alcanzado el climaterio. Por otra parte, en las mujeres que lo padecen no hay alteraciones de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, tan frecuentes en personas deprimidas. Los antidepresivos que actúan básicamente sobre la actividad serotoninérgica son más efectivos para estos cuadros, además de que su efecto, a diferencia de lo que sucede en la depresión, se presenta de manera más temprana. Así también, parece ser que una administración intermitente de antidepresivos surte un efecto similar al que se obtiene con una administración permanente, donde las dosis efectivas son menores en comparación con las que se utilizan para la depresión. Los principales tratamientos para el TDP se resumen en el siguiente cuadro:

#### Tratamientos farmacológicos para el TDP

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis terapéutica (mg)	Efectos colaterales más frecuentes
<b>ISRS</b>			
Fluoxetina	10–20	20	Disfunción sexual, trastornos del sueño, trastornos gastrointestinales
Sertralina	25–50	50–150	Similares al anterior
Paroxetina	10–20	20–30	Similares al anterior
Citalopram	10–20	20–30	Similares al anterior
<b>NO-ISRS</b>			
Clomipramina	25	50–70	Boca seca, fatiga, vértigo, diaforesis, cefalea, náusea
Alprazolam	0.50–0.75	1.25–2.25	Mareo, sedación
Leuprolide	3.75	3.75	Bochornos, diaforesis nocturna, cefalea, náusea

TDP: Trastorno Disfórico Premenstrual; ISRS: Inhibidores Selectivos de Recaptura de Serotonina.

Nota: Sólo la fluoxetina y la sertralina han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento del TDP.

En cuanto a los ansiolíticos, el alprazolam, el clonazepam y el lorazepam se han probado para el tratamiento farmacológico de estos cuadros. Estos compuestos tienen un efecto agonista sobre el ácido gama aminobutírico (GABA), y se ha documentado que las pacientes con TDP presentan niveles bajos de este neurotransmisor inhibitorio. Los resultados globales de la eficacia de estos fármacos han sido mixtos, pues mejoran algunos síntomas pero dejan intactos otros. Además, debido al riesgo de abuso y dependencia a estos compuestos, su utilización es muy limitada. También se han probado otros medicamentos. Parece ser que la venlafaxina (un antidepresivo con mecanismo de acción dual) tiene una efectividad superior al placebo, si bien no se ha probado su administración en

forma intermitente. En contraste, la efectividad encontrada con la desimipramina no parece superar al placebo.

Por lo que respecta a los agentes hormonales, los compuestos que inhiben la ovulación a través de la supresión de la hormona folículo estimulante y la luteinizante se han probado poco y los resultados son al parecer, poco alentadores. También parece ser que un agente que combina la drospirenona con el etinilestradiol tiene resultados favorables en cuanto a generar una tendencia a reducir la mayor parte de los síntomas. No obstante la limitada evidencia que existe para apoyar la efectividad de las hormonas en el manejo del TDP, es muy común que se utilice la progesterona, por ejemplo, para tratar estos casos.

Por su efecto inhibitorio sobre las prostaglandinas, los AINES pueden reducir cierto número de síntomas premenstruales, como la cefalea, la mastalgia y los dolores articulares. Se recomienda utilizarlos antes de que se inicien los síntomas y suspenderlos una vez que se presenta el periodo menstrual.

Hay cada vez más alternativas de tratamiento para este padecimiento, y también se diagnostica con mayor frecuencia, lo cual acarrea beneficios para un gran número de mujeres que lo presentan y que hasta hace poco disponían de pocas alternativas para su alivio.

(Carlos Berlanga)

#### Bibliografía

GRADY-WELIKY TA y cols. : Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med*, 348: 433-438, 2003.

PEARLSTEIN T, JOLIAT MJ, BROWN EB y cols. : Recurrence of symptoms of premenstrual dysphoric disorder after the cessation of luteal-phase fluoxetine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 188:887-895, 2003.

STEINER M, PEARLSTEIN T: Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 61(supl 12):17-21, 2000.

## Uso de psicofármacos en el paciente con enfermedad médica

### 1. Farmacocinética de los psicotrópicos

■ Entender las bases farmacocinéticas de los medicamentos psicotrópicos es indispensable para abordar en posteriores revisiones el tema del uso de estos medicamentos en pacientes con trastornos psiquiátricos y estados médicos o fisiológicos particulares, como las insuficiencias renal, hepática o cardiovascular, y la epilepsia, el embarazo, la lactancia y la vejez.

La *farmacocinética* se define, en pocas palabras, como lo que el cuerpo hace con el fármaco, y se compone de los procesos de *absorción, distribución, metabolismo y eliminación*.

La *absorción* se refiere a la rapidez con que un fármaco sale de su sitio de administración para entrar en el organismo y al grado en que lo hace. El término *biodisponibilidad* alude al grado en que el fármaco llega a su sitio de acción y es el que más interesa al médico. Los factores que modifican la absorción son la solubilidad del fármaco, su concentración, la circulación sanguínea del sitio de aplicación y la vía de administración. Los factores importantes para la absorción son el tamaño, la forma molecular, la solubilidad en el sitio de absorción, el grado de ionización y la liposolubilidad relativa de las formas ionizada y no ionizada del fármaco.

Las moléculas mayores a 100 - 200 daltons no penetran las membranas celulares. Por lo regular, las moléculas no ionizadas son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular al contrario de las no ionizadas. La mayor parte de los psicofármacos son liposolubles, lo cual es una de las características requeridas para traspasar la barrera hematoencefálica (BHE), mecanismo que selecciona y restringe en el Sistema Nervioso Central (SNC) la entrada de fármacos.

La *distribución* se refiere al reparto de un fármaco una vez que lo absorbe la circulación general y pasa a distintos tejidos. Los factores que intervienen en la distribución son el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo regional, la masa corporal, los fenómenos de dilución, la unión a proteínas plasmáticas y la acumulación en tejidos. El encéfalo tiene un flujo sanguíneo regional alto, los fármacos ácidos, que son la mayoría, se unen a la albúmina, y los medicamentos alcalinos, a la glucoproteína  $\alpha_1$ -ácida. La BHE funciona debido a que los capilares encefálicos no tienen poros intercelulares ni vesículas pinocitóticas. Esto propicia una limitación en el intercambio de agua y se restringe su penetración en el líquido cefalorraquídeo. Los fármacos que la atraviesan corresponden a los de fracción libre, es decir, los que no están unidos a las proteínas plasmáticas. Esta fracción es variable entre los distintos psicofármacos.

El bajo nivel de proteínas plasmáticas como consecuencia, por ejemplo, de insuficiencias hepáticas o renales, incrementa la fracción libre del fármaco en la sangre. La unión a proteínas de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) es alta en condiciones normales. El margen va de 80%, en el citalopram, a 98%, en la sertralina. Los antidepresivos tricíclicos tienen una afinidad similar: el margen varía entre 80%, en la doxepina, y 97%, en la clorimipramina. Otros antidepresivos, como la venlafaxina, tienen una menor afinidad a proteínas (30%, aproximadamente). La afinidad de los antiepilépticos, como el valproato, va de 80 a 90%, dependiendo de la dosis. En la mayoría de los antipsicóticos es alta: 90% a 93%, para el haloperidol, la risperidona y la olanzapina, mientras que para el aripiprazol y la ziprazidona alcanza 99% o más. Entre los ansiolíticos e hipnóticos, la afinidad de unión es variable. Así, el zaleplon tiene 60% de unión, mientras que el resto varía de 80 a 98%.

El *metabolismo*, o biotransformación, se refiere a los cambios que sufren los fármacos para ser excretados. Debido a que la misma liposolubilidad que les permite el acceso a las membranas biológicas (en particular su paso por la BHE) les impide su posterior excreción, se vuelve necesario su metabolismo hepático. Las reacciones de biotransformación de los fármacos se clasifican en fase I y fase II. Los sistemas enzimáticos que intervienen en la biotransformación se localizan en su mayoría en el hígado, si bien otros órganos tienen también capacidad metabólica, como los pulmones, los riñones, las vías gastrointestinales y la piel. En la fase I, el fármaco se expone a la pérdida de su función mediante reacciones de oxidación reducción, acetilación e hidrólisis. En la fase II se forma un enlace covalente entre el grupo funcional del fármaco y ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos, acetato u otros a fin de que sean eliminados por la orina.

Por las características antes mencionadas, la gran mayoría de los psicofármacos son metabolizados finalmente en la fase I por el sistema del citocromo P450, ya sea de inicio o después de haber pasado por la fase II por lo que la integridad de este sistema, el conocimiento de sus modificaciones, ya sea por enfermedad o por interacciones farmacológicas, es indispensable para la prescripción de psicofármacos.

El citocromo P450 es una enzima localizada en la membrana del retículo endoplásmico liso. Está formada por un grupo hem y por la reductasa de NADPH; mediante estas dos proteínas y el oxígeno molecular se llevan a cabo las reacciones de oxidación y reducción. Se conocen al menos 12 familias del gen del citocromo, las cuales se identifican con un número después de las siglas comunes para todos los citocromos (CPY) P450. Las tres primeras familias son las que intervienen en la mayor parte de las biotrasformaciones de los medicamentos. Las familias se clasifican en subfamilias, las cuales comparten más de 55% de aminoácidos y se denominan con una letra. El número que sigue a la nomenclatura identifica el gen específico; la nomenclatura no tiene implicación funcional.

Las interacciones entre el citocromo y el medicamento pueden ser de tres tipos: de *sustrato, inductor* o *inhibidor*; a su vez, esta última posibilidad puede tener tres variantes (reversible, cuasirreversible o irreversible).

Los psicofármacos que son *sustratos* de los citocromos son los siguientes: para el 1A2: amitriptilina, haloperidol, imipramina, fluvoxamina, propranolol, clozapina y olanzapina; para el 2B6: bupropión; para el 2C19: amitriptilina, citalopram, imipramina, clomipramina, moclobemida y propranolol; para el 2C9: amitriptilina y fluoxetina; para el 2D6: amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, paroxetina, haloperidol, perfenacina, risperidona, tioridazina, anfetaminas, fluoxetina, fluvoxamina, propranolol y venlafaxina; para los 3A4, 5, 7: alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, haloperidol, buspirona, sildenafil, trazodona, zaleplon, zolpidem y quetiapina.

Si son sustratos, se espera que tengan interacciones de competencia con el sistema enzimático, lo cual significa que al prescribir fármacos que se metabolizan en este

mismo sistema se esperarí que se elevaran los niveles de ambos.

Los *inhibidores* de los citocromos son los siguientes: para el 1A2: fluvoxamina; para el 2C19: fluoxetina, fluvoxamina, modafinil, paroxetina y topiramato; para el 2C9: fluvoxamina, paroxetina y sertralina; para el 2C6: bupropión, clomipramina, fluoxetina, haloperidol, levomepromazina, moclobemida, paroxetina y sertralina; para el 2E1: disulfiram; para los 3A4, 5, 7: fluvoxamina y nefazodona.

Si son inhibidores, se espera que reduzcan la capacidad metabólica del sistema, con lo que incrementarían los niveles del fármaco que se dé conjuntamente con el inhibidor.

Los *inductores* de los citocromos son los siguientes: para el 1A2: modafinil, para el 2C19: carbamazepina; para los 3A4, 5, 7: carbamazepina, modafinil y la hierba de San Juan.

Los inductores potencian la capacidad metabólica del sistema, por lo que reducirán los niveles sanguíneos de los fármacos que cataboliza este mismo.

En cada variedad de citocromos existen diversos polimorfismos determinados genéticamente, pero su expresión obedece también a la influencia ambiental. Recientemente se ha desarrollado una rama de la ciencia denominada farmacogenética, que es el estudio de la variación interindividual, determinada genéticamente, en el metabolismo y la respuesta a los fármacos. Genéticamente se han identificado tres tipos de metabolizadores: los ultrarrápidos, los rápidos y los lentos, lo cual tendrá próximamente una implicación en la prescripción de los

fármacos porque estudios controlados ya han demostrado las diferencias entre estas características y la respuesta farmacológica.

*Eliminación*, o excreción. Los medicamentos se eliminan del organismo inalterados o en forma de metabolitos. Los órganos de excreción logran su objetivo cuando los compuestos son polares, al contrario de lo que sucede con sustancias de gran liposolubilidad. De este modo, los fármacos liposolubles, como los psicofármacos, se eliminan sólo hasta que se metabolizan en compuestos más polares. Los riñones son los órganos más importantes para eliminar los fármacos y sus metabolitos. Sin embargo, en su mayoría los psicofármacos, por las características mencionadas, son metabolizados en el hígado y eliminados por las vías biliares, aunque algunos metabolitos son excretados en la orina. Algunas excepciones, como el litio, son excretados sin cambios por el riñón. Algunos otros fármacos tienen características peculiares y algunas de éstas se modifican dependiendo de condiciones fisiológicas particulares, como las enfermedades, la edad, el sexo, la raza o el fenotipo.

(Juan José Cervantes)

### **Bibliografía:**

SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB: Essentials of clinical psychopharmacology. *American Psychiatric Publishing*, 2001.  
HARDMAN J y cols: En Goodman y Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Novena ed. McGraw-Hill, 1997.  
MANCAMA D y cols: Pharmacogenomics of psychiatric drug treatment. *Curr Opin Mol Ther*, 5(6):642-9, 2003.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones  
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco  
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11.  
Fax: 5655-04-11.

#### *Suscripción anual 2004*

	<i>Nacional</i>	<i>Extranjero*</i>
Instituciones	\$ 220.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 220.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 110.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

\* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz  
y Elizabeth Cisneros.

