



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 17

Número 5

Mayo 2006

Bases farmacológicas para la combinación de antidepresivos

■ Lo más frecuentemente encontrado en la práctica clínica es que, basados en la experiencia previa y el conocimiento empírico, los psiquiatras ajustan dosis, combinan fármacos o agregan un nuevo agente al esquema ya establecido. Sin embargo, es aconsejable tener un sustrato teórico para sustentar el uso de los psicofármacos. Este sustrato ubicado dentro del contexto de la farmacología experimental, se apoya en los datos de los estudios de neuroimagen. La combinación de antidepresivos busca asociar una variedad de efectos neuroquímicos, partiendo de la premisa de que dos mecanismos son más potentes que uno, y aunque estos mecanismos lleguen a ser clínicamente efectivos esto no necesariamente significa que sean farmacológicamente válidos. Por lo tanto, es difícil justificar el uso de una u otra combinación basándose en fundamentos neuroquímicos. Los psiquiatras generalmente tendrán que buscar la justificación de su uso por clínica o bien con base en observaciones empíricas. Los autores de este trabajo revisaron la bibliografía para establecer si existe una base neuroquímica para combinar antidepresivos. Para tal fin realizaron una búsqueda de bibliografía científica para identificar las publicaciones sobre el uso de la combinación de antidepresivos. Dicha terapéutica se revisó en cuanto a lo que se conoce sobre los mecanismos de acción de los antidepresivos. Encontraron los siguientes resultados:

Los principios fundamentales de la combinación de antidepresivos se resumen en los siguientes tres puntos: 1) Combinar mecanismos de acción, 2) buscar sinergismo y no adición, evitando al máximo los efectos adversos y 3) obtener provecho al máximo de las posibles combinaciones de antidepresivos.

Sinergismo del sistema serotoninérgico. El incremento de la neurotransmisión serotoninérgica ha mostrado ser útil. El uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) con un antagonista de receptor 5HT_{1A} (vgr. trazodona) es útil en la depresión, en el trastorno obsesivo compulsivo y en otros trastornos de ansiedad.

La combinación de mirtazapina y paroxetina ha mostrado incremento de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica, desensibilizando los adrenoreceptores α_2 , por el uso crónico de mirtazapina; y desensibilización de los receptores 5HT_{1A} y 5HT_{1B}, al tiempo que regula a la baja los transportadores de serotonina, por el uso crónico de paroxetina.

Cuadro 1. Combinación de fármacos serotoninérgicos

ISRS	+	Trazodona
ISRS/Venlafaxina	+	Nefazodona
Reboxetina	+	Trazodona
ISRS/Venlafaxina	+	Fármacos antipsicóticos
ISRS	+	Mirtazapina

Sinergismos del sistema noradrenérgico. El incremento de la transmisión noradrenérgica es útil para mejorar la fatiga, la apatía y el enlentecimiento psicomotor. Para este fin, es posible combinar un inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina (vgr. reboxetina, maprotilina, nortriptilina) con un agente dopaminérgico-noradrenérgico (buspirona). También se pueden combinar dichos

Contenido

Bases farmacológicas para la combinación de antidepresivos	25
Genética y consejo genético: recomendaciones para la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	26
Interacciones farmacológicas de los antiepilépticos	28
Una revisión sobre el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad. El estado actual de la terapia cognitiva	29
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato	29

fármacos con un inhibidor del transportador de dopamina (metilfenidato) o con un agonista dopami-nérgico (pramipexole). Estrategia útil para pacientes con depresión agitada o inhibida, o pacientes con depresión bipolar.

Cuadro 2. Combinación de fármacos noradrenérgicos

Bupropión	+	Reboxetina
Bupropión/reboxetina	+	Estimulante
Bupropión/reboxetina	+	Agonista dopaminérgico
Reboxetina	+	D-anfetamina

Incremento de serotonina y noradrenalina. Los pacientes más refractarios se benefician con la combinación de estos mecanismos. Una combinación poderosa es la de venlafaxina con mirtazapina, inhibiendo la recaptura de serotonina, noradrenalina y dopamina, así como el bloqueo de adrenoreceptores α_2 y el antagonismo del receptor de 5HT_{2A}. También se puede utilizar venlafaxina con un inhibidor selectivo de recaptura de noradrenalina; reboxetina más mirtazapina o reboxetina más ISRS.

Cuadro 3. Combinación de fármacos serotoninérgicos y noradrenérgicos

Venlafaxina	+	Mirtazapina
Venlafaxina	+	Bupropión
Venlafaxina	+	Reboxetina, maprotilina, nortriptilina
Venlafaxina	+	Estimulante
Mirtazapina	+	ISRS
Mirtazapina	+	Reboxetina
Mirtazapina	+	Bupropión
Mirtazapina	+	Estimulante
ISRS	+	Reboxetina, maprotilina, nortriptilina
ISRS	+	Estimulante
ISRS	+	Trazodona
ISRS	+	Bupropión

En conclusión, las combinaciones propuestas no forman parte de la primera línea de tratamiento, sino para aquellos pacientes que no hayan presentado respuesta adecuada a los algoritmos terapéuticos. El objetivo es utilizar combinaciones efectivas, con una tolerancia adecuada, sin olvidar que van a ayudar a algunos pacientes, pero no a todos. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para confirmar estas combinaciones teóricas.

(María José León Villanueva)

Bibliografía

DE LA GANDARA J, ROJO JE, ROS S, y cols.: Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatr Scand*, 112 (Supl.428):11-13, 2005.

Genética y consejo genético: recomendaciones para la enfermedad de Alzheimer,

la demencia frontotemporal y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

■ La identificación de los genes de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia frontotemporal (DFT) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (EC), abre una nueva población para consejo genético en el campo de la neurogenética.

Las genética de las enfermedades neurodegenerativas involucra genes de susceptibilidad y genes determinantes; el consejo genético y los exámenes para susceptibilidad pueden ser complejos, debido a la naturaleza probabilística del riesgo asociado con un resultado positivo del estudio.

Enfermedad de Alzheimer.- Este padecimiento se caracteriza por un inicio gradual y déficit cognitivo progresivo, con disfunción motora y sensorial en las fases tardías. Los síntomas comunes incluyen pérdida de memoria, desorientación, confusión, alteraciones en el lenguaje y cambios conductuales. Típicamente se categoriza como de inicio temprano esporádico y de inicio temprano familiar al presentarse antes de los 60 años de edad, o de inicio tardío esporádico e inicio tardío familiar, que ocurre después de esa edad.

Estudios genéticos han revelado varios genes asociados a la EA. Tres genes determinantes PS1, PS2 (que codifican presenilina 1 y 2) y APP (que codifica para la proteína precursora de amiloide) están asociadas con la EA de inicio temprano autosómico dominante. La variante E4 de la apolipoproteína E (APOE), ha sido confirmada como un gen de susceptibilidad para la EA y se asocia con un riesgo mayor para la de inicio tardío esporádico y familiar. El alelo E4 de APOE, incrementa el riesgo de EA en un modo dependiente de la dosis. En poblaciones de raza blanca, una copia de E4 se asocia con un aumento triple del riesgo de padecer la EA, y el estado homocigoto aumenta quince veces el riesgo de padecer esta enfermedad, comparado con los alelos E2 y E3 de APOE.

El examen genético está disponible para los individuos con síntomas de EA de inicio temprano y para los hijos o hermanos de pacientes con enfermedad de inicio temprano y una mutación reconocida. El PS1 es mayoritariamente el gen más comúnmente asociado con la EA de inicio temprano, con cerca de 100 mutaciones conocidas. La evaluación de las mutaciones de PS1, es más apropiada en individuos con una historia familiar positiva de demencia e inicio de los síntomas antes de los 60 años. La genotipificación del gen APOE esta disponible para individuos sintomáticos como parte de los estudios diagnósticos, sin embargo la genotipificación de este gen no ha mostrado suficiente sensibilidad o especificidad cuando se usa sola como prueba diagnóstica.

Demencia frontotemporal.- Es la forma más común de demencia presenil después de la EA; alrededor de 20% de los casos de demencia se debe a esta variedad, la cual se caracteriza por un cambio profundo en el carácter y la

conducta social; aparece entre los 45 y 65 años de edad. Aproximadamente de 40 a 50% de los pacientes con DFT tiene historia familiar positiva de demencia y muchos casos son heredados de un modo autosómico dominante. La DFT con parkinsonismo ha sido asociada a mutaciones en el gen MAPT, el cual está en el cromosoma 17 y codifica para la proteína tau. Estudios recientes han demostrado que alrededor de 70% de los pacientes que cumplen los criterios para la demencia transmitida de forma autosómica dominante, tienen una mutación en el gen MAPT.

Las mutaciones en dicho gen, resultan en un amplio espectro fenotípico, y sus polimorfismos están asociados con otras taupatías como por ejemplo la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.- Esta puede ser esporádica, genética o adquirida. Las enfermedades por priones en los humanos, son definidas más como un espectro clinicopatológico que como una enfermedad única. Las enfermedades familiares por priones incluyen ECJ, la enfermedad de Gerstmann-Straussler y el insomnio familiar fatal; son el resultado de mutaciones en el gen de la proteína priónica humana PRNP y se heredan de una forma autosómica dominante. Las características clínicas de esta enfermedad heredada son: demencia progresiva, ataxia, corea, crisis convulsivas, mioclonus, signos extrapiramidales y trastornos psiquiátricos.

Definición de consejo genético.- El consejo genético es definido como un proceso de comunicación que se enfrenta a los problemas humanos asociados con la ocurrencia o el riesgo de ocurrencia de un trastorno genético en una familia. Debe ayudar a los individuos y familias en lo siguiente: a) comprender los hechos médicos acerca de la enfermedad, incluyendo el rol de la genética y la heredabilidad; b) reconocer las dinámicas psicosociales en la familia y cómo se relacionan con la presencia de la enfermedad o con el riesgo de padecerla; c) entender las opciones del examen genético para confirmar la presencia de una enfermedad y predecir su inicio futuro y d) adaptar y usar esta nueva información.

Importancia de los antecedentes familiares.- Es un componente clave del consejo genético, el clínico debe valorar detalladamente la historia familiar de tres o cuatro generaciones para evaluar las distintas presentaciones clínicas de estas enfermedades neurodegenerativas. La historia familiar debe enfocarse en lo siguiente: edad de inicio de la enfermedad, historia de enfermedad neurológica, historia de alteraciones psiquiátricas y evolución natural de la enfermedad y su duración. El consejo así como el examen genético pueden ser útiles para aclarar el diagnóstico y así hacer un asesoramiento adecuado sobre el riesgo en los miembros de la familia.

Consejo genético en ausencia de examen genético.- Este tipo de exámenes no está disponible para cada persona con historia familiar o diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa, pero el consejo genético sí lo está para todas las personas que tengan preocupaciones sobre el riesgo y el rol de la genética en la enfermedad. El consejo genético debe educar a las familias en diversos temas, por ejemplo: a) información sobre los conocimientos actuales

de la genética y la enfermedad en la familia, b) riesgo y factores de riesgo, c) opciones de exámenes y oportunidades para participar en investigaciones, d) autopsia para confirmar el diagnóstico. Aunque es importante instruir a los individuos sobre genética, el consejo se debe enfocar en el tema de estar en riesgo de padecer la enfermedad, la experiencia de ser el cuidador principal y la carga psicológica de estas enfermedades.

Evaluación genética para pacientes con demencia.- Cuando se trata de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa, el consejo genético involucra a los miembros de la familia en la decisión de someterse o no a un examen genético. En algunos pacientes la capacidad de aceptar un examen genético se puede poner en duda; sin embargo los miembros de la familia que sirven como cuidadores o apoderados legales, posiblemente estén en riesgo de padecer en el futuro esta enfermedad por lo que entran en conflicto en cuanto a aceptar o no el examen. El consejo genético debe evaluar las motivaciones de todos los individuos involucrados en el padecimiento, ayudándolos a formular una decisión que sirva a la familia y no sólo a los individuos en riesgo o al paciente.

Exámenes predictivos para enfermedades neurodegenerativas.- Típicamente, este tipo de estudios sólo se realiza cuando se ha identificado una mutación en la familia; sin embargo, algunas personas que se encuentran en riesgo de padecer estas enfermedades, con frecuencia se encuentran motivados a buscar exámenes genéticos por las siguientes razones: a) reducir la incertidumbre acerca del riesgo, b) planear sus finanzas y cuidado a largo plazo, c) conocer el riesgo, para hacer mejorar su salud y modificar su estilo de vida y d) tomar decisiones de planificación familiar. Sin embargo aún no se tienen recomendaciones para individuos en riesgo o presintomáticos, así que es importante aclarar la información acerca de la utilidad de los estudios predictivos. Por otra parte, algunos médicos no están preparados para hacer un cálculo correcto del riesgo, por lo que el consejo finalmente es más útil para tomar decisiones de tipo financiero, planear los cuidados a largo plazo y entender la importancia de la autopsia para confirmar los diagnósticos.

Conclusiones.- Aunque la disponibilidad de estudios genéticos para EA, DFT y ECJ sólo incluye a un número pequeño de familias y la evaluación es limitada, el futuro está abierto para la evaluación, con el propósito de identificar poblaciones en riesgo con las que se pueda realizar acciones de prevención y tratamiento. Mientras más se identifiquen las acciones preventivas eficaces y el tratamiento sea más efectivo, la gente recurrirá aún más a los exámenes genéticos.

(Rafael López Sánchez)

Bibliografía

WILLIAMSON J y cols.: Genetics and genetic counseling: recommendations for Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Current Neurology Neuroscience Reports*, 4:321-357, 2004.

Interacciones farmacológicas de los antiepilépticos

■ Durante los últimos años, se ha extendido el uso de los antiepilépticos (AE) en psiquiatría, sobre todo para otras entidades clínicas diferentes a la epilepsia con sintomatología psiquiátrica. De manera particular, su prescripción se incrementó notoriamente en el tratamiento del trastorno bipolar debido a que ahora sabemos que no todos los subtipos del trastorno responden al carbonato de litio. Otras indicaciones en las que su uso se ha difundido son el manejo de algunas formas de esquizofrenia, como fármacos adicionales para mejorar el efecto de los antipsicóticos y para el manejo de ciertas alteraciones de la personalidad, sobre todo las relacionadas con el trastorno límite. En todos estos padecimientos, la administración de AE se fundamenta en su complejo mecanismo de acción, no conocido aún de manera suficiente, pero que se postula que tiene efectos al menos sobre la función neuronal en distintos niveles que incluyen la actividad de los potenciales de acción de la membrana neuronal, la actividad química de los neurotransmisores y el efecto posterior sobre diversos sistemas intracelulares. Es por ello que esta revisión sobre sus interacciones farmacológicas, aunque está dirigida básicamente al tratamiento de la epilepsia, genera interés particular en cuanto a su utilización psiquiátrica.

Muchos pacientes epilépticos que no responden a tratamientos individuales se benefician de la combinación de dos AE. Por otra parte, no es infrecuente que en algún momento, estos pacientes requieran de la prescripción de otro tipo de fármacos. Lo mismo podemos considerar en el paciente psiquiátrico, sobre todo en aquellos casos en donde el uso combinado de varios fármacos permite resolver condiciones que no mejoran con los tratamientos individuales. En estas situaciones es factible que ocurran interacciones farmacológicas clínicamente significativas. La vasta mayoría de las interacciones farmacológicas de los AE se presenta debido a la inducción o inhibición de las enzimas que participan en su metabolismo. Sin embargo, en ciertas ocasiones es factible que otros mecanismos farmacocinéticos también tengan un cierto papel. Prácticamente todos los AE con más años en uso (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y primidona), estimulan la actividad del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), así como la de las glucuronil transferasas y la del epóxido-hidroxilasa. Debido a que estas enzimas intervienen en los procesos de biotransformación, estos AE aceleran el metabolismo de una gran cantidad de fármacos si se administran de manera concomitante, requiriendo entonces que su dosificación se incremente. Por el contrario, ninguno de los AE de más reciente aparición tiene un amplio efecto de inducción enzimática; sin embargo la lamotrigina, la oxcarbamazepina, el felbamato y el topiramato, este último a dosis mayores a 200 mg, estimulan el metabolismo de los anticonceptivos orales reduciendo su efectividad. Adicionalmente, estos nuevos AE se metabolizan parcial o totalmente por inducción enzimática y por lo tanto son blancos de interacciones mediadas por este proceso. Ni la pregabalina ni la gabapentina intervienen en los procesos enzimáticos para su eliminación. El ácido valproico, si bien tiene ya tiempo de haber aparecido, difiere de los antiguos AE en que en lugar de ser inductor, es inhibidor de los sistemas enzimáticos del metabolismo hepático. Otra interacción clínicamente significativa se debe a la inhibición que otros medicamentos generan sobre el

metabolismo de los AE. En este caso, hay que revisar la posibilidad de dichas interacciones y corregir consecuentemente la dosificación.

Hay interacciones que pueden producirse debido a modificaciones en el proceso de absorción gástrica. Recientemente se ha documentado que los fármacos que inhiben los procesos enzimáticos del CYP también modulan la expresión de los transportadores de los fármacos tanto en la mucosa gastrointestinal como en el riñón. Este efecto puede por lo tanto modificar la actividad de los medicamentos por medio de la inhibición de su absorción o por su incremento en la eliminación. El ácido valproico y la fenitoina se unen poderosamente a las proteínas plasmáticas, por lo que fácilmente pueden ser desplazados en forma competitiva por otros compuestos. Si bien este efecto farmacológico puede tener pocas consecuencias clínicas, debe tomarse en cuenta cuando se cuantifican los niveles plasmáticos de estos fármacos. Los principales inductores de las enzimas hepáticas (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y primidona) reducen las concentraciones de la mayoría de los otros AE cuando se administran de manera concomitante, así como las de muchas benzodiazepinas. La propia carbamazepina está sujeta a un proceso de autoinducción. Debido a que la inducción enzimática es un fenómeno reversible, se debe tener cuidado cuando el medicamento inductor es retirado. En cuanto a las interacciones que resultan en un incremento del fármaco afectado es importante mencionar la de la lamotrigina por el ácido valproico.

Las concentraciones séricas de lamotrigina se reducen en casi 50% con la administración concomitante de anticonceptivos esteroideos. Al parecer, en los tratamientos anticonceptivos secuenciales las concentraciones de este AE se vuelven a incrementar en los días en los que las pacientes dejan de recibir el anticonceptivo. Hay informes de que ciertos antibióticos reducen de manera notoria la concentración del ácido valproico. En cuanto al efecto adverso, es decir el incremento de las concentraciones de AE con el uso de otros medicamentos, esto ha sido descrito básicamente con el ácido valproico y la carbamazepina y el uso concomitante de muy diversos medicamentos. Los nuevos AE no tienen esta interacción descrita. Lo que se recomienda es que cada vez que se agregue un nuevo medicamento a un paciente que reciba este tipo de AE, se valoren sus concentraciones plasmáticas. En cuanto al incremento que los AE puedan generar en las concentraciones de otros fármacos, esto es algo poco común y poco probable. Sin embargo hay documentación de que el ácido valproico incrementa las concentraciones del lorazepam, de la nimodipina y, con riesgo de intoxicación, de la amitriptilina y nortriptilina. En relación a las interacciones farmacodinámicas de los AE con otros fármacos, éstas son poco frecuentes y no hay muchos informes al respecto. Se sabe por ejemplo que la administración aguda de AE potencializa la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Sin embargo, de manera inversa, el uso crónico de los AE puede producir una reacción de tolerancia a estos mismos compuestos, tal vez porque inducen y regulan a los receptores de acetilcolina.

En resumen, el uso de los AE en el paciente psiquiátrico requiere vigilancia y control particular. Ciertas interacciones se pueden evitar si se conocen sus mecanismos básicos de acción. Es importante que el clínico tenga en mente estas posibilidades y procure hacer un manejo racional y objetivo de este grupo farmacológico.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

PERUCCA E: Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 61(3):246-255, 2005.

Una revisión sobre el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad

■ El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se caracteriza por la incapacidad de dirigir y mantener la atención, modular el nivel de actividad y moderar acciones impulsivas. El resultado de esto es que genera comportamientos inadaptados, incongruentes con la edad y el nivel de desarrollo. El diagnóstico de TDAH requiere la identificación de comportamientos específicos que cumplan los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición revisada (DSM-IV-R). La prevalencia del TDAH se estima de 3 a 7 % de todos los niños. El TDAH es una condición crónica con síntomas presentes a lo largo de la vida. Esta revisión se refiere al TDAH en niños y adolescentes.

Las habilidades para enfocar la atención, regular la actividad y controlar los impulsos surgen para todos los niños en un proceso de desarrollo. La identificación de los síntomas se obtiene directamente con la evaluación del niño y la información obtenida de los padres y de los profesores. El diseño y desarrollo de instrumentos de evaluación como por ejemplo “La Iniciativa Nacional para la Escala de Evaluación Vanderbilt de Calidad de Atención a los Niños para padres y profesores”, que consiste en listas de comprobación de comportamientos, pueden ayudar al médico de primer contacto a evaluar al niño con probable TDAH. Los padres y profesores clasifican los síntomas del niño en una escala de «nunca» a «con frecuencia» sobre aspectos derivados de los criterios del DSM-IV-R para TDAH. Clasifican también el desempeño escolar del niño y sus relaciones interpersonales. Los resultados indican si el deterioro cumple con los criterios diagnósticos para TDAH. Las manifestaciones del TDAH pueden sobreponerse o coexistir con otras condiciones de salud mental. Las condiciones más comunes son trastornos del aprendizaje y del lenguaje, el trastorno desafiante oposicional, trastornos de la conducta, ansiedad y depresión; así como también los trastornos bipolar, de estrés postraumático, tics, y los trastornos de adaptación.

También es importante determinar si hay una historia familiar de TDAH, depresión, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad o de tics. Los hallazgos físicos no son diagnósticos de TDAH. Las pruebas de desempeño computarizadas o manuales para atención e impulsividad tampoco lo son.

El tratamiento del paciente con TDAH se enfoca en el control de los síntomas (que varían con el desarrollo del paciente), educación en el aula, relaciones interpersonales y la transición a la vida adulta. Hay una evidencia científica contundente que apoya el uso de medicamentos psicoestimulantes para el manejo de la inatención, la impulsividad y la hiperactividad en niños en edad escolar. Dos estudios son particularmente informativos “El Estudio de: Tratamiento Multimodal” del TDAH incluyó 597 niños en seis centros, que fueron observados por 24 meses, incluyendo una etapa de tratamiento de 14 meses. El estudio por Abikoff y sus colaboradores, incluyó en dos centros, a 103 niños que fueron asignados aleatoriamente a 24 meses de tratamiento. Los dos estudios se hicieron con niños de siete a nueve de años de edad, e incluyeron intervenciones farmacológicas y psicológicas al azar. Ambos estudios evaluaron resultados del comportamiento en los entornos del hogar y la escuela. En concordancia con estudios previos realizados con muestras menores, estos ensayos determinaron que de 68 a 80% de los niños tratados con psicoestimulantes tuvieron tal mejoría, en el comportamiento, que

al final de la fase de tratamiento los niños ya no llenaban los criterios para el diagnóstico de TDAH. El beneficio del tratamiento fue reducido en el primero de estos estudios, después de que los niños completaron la fase de estudio activo, en tanto que el beneficio se mantuvo en el estudio de Abikoff. Los ensayos clínicos que comparan directamente el metilfenidato y la dextroanfetamina han mostrado beneficios similares en los dos medicamentos, pero con frecuencia hay más efectos secundarios leves con la dextroanfetamina. La administración de medicamentos de acción corta se puede programar para que corresponda con ciertas actividades del niño. Los medicamentos de acción prolongada evitan la necesidad de dosificación durante el día de escuela.

Los lineamientos de manejo aconsejan iniciar con dosis bajas y fijar una dosis efectiva que no provoque efectos secundarios. Los efectos secundarios generalmente son leves y se erradican modificando la dosis y la frecuencia de administración. Los efectos secundarios más comunes son la falta de apetito, dolor de estómago y cefalea, que conducen a la interrupción del medicamento en aproximadamente de 1% a 4% de los niños, después del año con el uso de un medicamento estimulante.

La evaluación de un niño con TDAH, incluye la elaboración de una historia cuidadosa, que abarque un análisis integral que incluya la valoración de los comportamientos y que preste atención a la posibilidad de otras condiciones mentales o circunstancias sociales adversas que estén ocasionando o exacerbando los síntomas. En niños de edad escolar los autores de esta revisión recomiendan iniciar el tratamiento con metilfenidato, porque éste es el tratamiento mejor apoyado por la investigación. De igual forma aconsejan una presentación de acción prolongada, típicamente una dosis baja (10 a 18 mg) para niños de menos de 10 años de edad y una dosis media (20 a 36 mg) para niños mayores o adolescentes. Una dosis inicial más alta (30 a 54 mg) es razonable para pacientes con síntomas graves. Si el medicamento es ineficaz a la máxima dosis u ocasiona efectos secundarios intolerables, se deben prescribir dos a cuatro dosis diarias del medicamento de acción corta o cambiarlo por una presentación de acción prolongada de dextroanfetamina; la atomoxetina es una alternativa recomendada también por los autores. Finalmente recomiendan la terapia cognitiva para los niños y las familias que experimentan conflicto entre ellos y para niños con una patología mental agregada.

(Guillermo Jonguitud García)

Bibliografía

RAPPLEY MD: Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, 352:165-173, 2005.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato

■ La hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN) ocurre en una tasa de 1-2/1000 infantes nacidos vivos y se encuentra asociada a una morbi-mortalidad substancial. A pesar de recibir tratamiento, de 10 a 20% de los infantes afectados no sobreviven.

Los recién nacidos con HPPN son típicamente niños de término o de cerca al término, sin alteraciones congénitas asociadas, quienes presentan una falla respiratoria severa poco después del nacimiento, que requiere ventilación mecánica e intubación. La interrupción de la transición circulatoria normal feto-neonato, se caracteriza por una elevada resistencia postnatal de la vasculatura pulmonar. Esto a su vez, origina un paso sanguíneo de dirección derecha-izquierda a través de las estructuras vasculares fetales (el conducto arterioso patente, foramen ovale o ambos), disminuyendo el bajo flujo pulmonar y provocando hipoxia intensa. Los estudios de patología en los recién nacidos con HPPN, han encontrado que hay remodelación vascular asociada al incremento de la musculatura en las arteriolas pulmonares. Dicho incremento de la musculatura puede deberse a la extensión hiperplásica/hipertrófica distal de la musculatura lisa arteriolar. Dentro de los posibles mecanismos que conllevan altas resistencias vasculares a nivel pulmonar después del nacimiento, se encuentran la disminución en la producción de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina), el aumento en la producción de vasoconstrictores (endotelina y factor de crecimiento derivado de las plaquetas) o ambas. De cualquier forma, la remodelación estructural de la vasculatura pulmonar, juega un papel claro en la patogénesis de algunos casos de la HPPN.

Estos descubrimientos sugieren que la exposición prenatal puede contribuir a la patogénesis del trastorno. Sin embargo, pocos estudios se han enfocado en los factores de riesgo para el desarrollo de la HPPN. El sexo masculino, la presentación pélvica, la pigmentación meconial del líquido amniótico, la sepsis neonatal y la neumonía han sido sugeridos como factores de riesgo potenciales. Dentro de los factores maternos de riesgo se incluyen un bajo nivel de educación, fiebre, infección de las vías urinarias, diabetes, cesárea, uso prenatal de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y posiblemente el uso de tabaco. Los resultados de un estudio pequeño de cohorte conducido por un servicio de información teratogénica, generó la hipótesis de que el uso materno de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) durante el embarazo tardío pudiera ser un factor de riesgo para la HPPN. Entre 174 infantes nacidos de mujeres que usaron fluoxetina en alguna proporción durante el embarazo, los productos de las 73 que estuvieron expuestas a fluoxetina al tiempo del parto, fueron significativamente más susceptibles a tener complicaciones específicas temporales, incluyendo problemas respiratorios, agitación, e hipotonía; en comparación con los 101 infantes en quienes la exposición prenatal fue restringida al primer trimestre del embarazo. El 2.7% expuesto a fluoxetina en el embarazo tardío presentó HPPN, en comparación con ninguno de los expuestos sólo en el embarazo temprano.

Se condujo este estudio para probar la hipótesis de que la exposición a ISRS durante el embarazo tardío está asociada con el riesgo aumentado de la HPPN. Este estudio formó parte de uno a más grande de casos controles sobre los factores de riesgo para la HPPN, conducido dentro del Centro Epidemiológico de Estudios sobre Defectos al Nacimiento.

Entre 1998 y 2003, se enrolaron 377 mujeres de las que sus infantes presentaron HPPN y 836 mujeres y sus hijos controles.

Se realizaron entrevistas con las madres por medio de personal de enfermería, que fue ciego a la hipótesis del estudio, relacionado con el uso de medicamentos durante el embarazo y de distractores potenciales. Dentro de los distractores se incluyeron variables demográficas y antecedentes médicos personales.

Las madres de 14 infantes con HPPN habían sido expuestas a un ISRS después de la vigésima semana de gestación, comparadas con seis infantes controles (proporción esperada ajustada, 6.1; 95% intervalo de confianza, 2.2 a 16.8). En comparación, ni el uso de ISRS antes de las 20 semanas de gestación, ni el uso de antidepresivos no ISRS en cualquier momento del embarazo tuvieron relación con un mayor riesgo de la HPPN.

Esta información apoya la asociación entre el uso materno de ISRS en el embarazo tardío y la HPPN en los nacidos; están justificados estudios adicionales sobre esta relación. Estos hallazgos deben ser tomados en cuenta en la toma de decisiones así como en cuanto a continuar el uso de ISRS durante el embarazo.

(Guillermo Jonguitud García)

Bibliografía

CHAMBERS CD, HERNANDEZ-DIAZ S, VAN MARTE LJ y cols.: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med*, 354: 579-587, 2005.

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 2006

	Nacional	Extranjero*
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.

