

# Formación Continuada en Psiquiatría Clínica: Autoevaluación Razonada (XVI).

## Psicofarmacología. Bases y Aplicación Clínica. Ago-antago adrenérgicos I.

Michel Salazar Vallejo, Concha Peralta Rodrigo, Javier Pastor Ruiz.

### Presentación

*Formación Continuada en Psiquiatría Clínica: Autoevaluación Razonada* es una sección que de modo permanente aparece en *NORTE de salud mental*. Se pretende que la persona que lo desee pueda autoevaluarse en áreas clave siguiendo un formato de pregunta tipo MIR en los que cada ítem es comentado y soportado bibliográficamente.

Los avances en psicofarmacología clínica están en continuo proceso de expansión. Nuevos conocimientos clínicamente fundados o no y exuberante información neurocientífica se acumulan a diario. Conocimientos científicos, aparentemente desordenados a veces, van tomando cuerpo a medida que la investigación madura y crece consolidando hipótesis previas. El futuro es prometedor para los clínicos y promisorio para los pacientes porque nuevos y potentes psicofármacos se irán incorporando al arsenal químico que clínicos de todo el mundo utilizarán en su práctica médica habitual.

Tres números de *NORTE de salud mental*, y este es el 2º, versarán sobre grupos concretos de principios activos de fármacos de uso cotidiano o de manejo menos frecuente pero igualmente importantes. Se revisarán los siguientes grupos de principios activos: antagonistas del receptor de la adenosina, inhibidores de la acetil-colinesterasa, ago-antagonistas adrenérgicos, inhibidores de la aldehído deshidrogenasa y fármacos antilípidinales.

### Preguntas

**Pregunta 130:** Ulf von Euler en 1940 confirmó definitivamente que la sustancia responsable de la transmisión química en las sinapsis adrenérgicas posganglionares del sistema simpático era la:

- a. adrenalina
- b. noradrenalina
- c. serotonina
- d. dopamina
- e. acetilcolina

**Pregunta 131.** Indique la afirmación FALSA con respecto al uso de los fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos en el tratamiento de la abstinencia alcohólica:

- a. Está demostrado su uso como coadyuvantes en el tratamiento de la abstinencia alcohólica con benzodicepinas.
- b. Se obtienen mejorías más rápidas de los signos vitales (hipertensión, taquicardia), del temblor y la sudoración
- c. No se deben emplear si la frecuencia cardíaca es inferior a 50 lat/min.
- d. La dosis de propanolol a utilizar es de 10 mg /6 horas y la de atenolol de 50-100 mg una vez al día.
- e. Resultan eficaces en la profilaxis y tratamiento del delirium alcohólico.

**Pregunta 132:** Señale la afirmación FALSA de entre las siguientes que hacen referencia a la Clonidina:



- a. Es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico de acción central.
- b. Los efectos secundarios más frecuentes son la sedación, debilidad y fatiga.
- c. En casos de intoxicación se producen estados de hipotensión profunda y somnolencia.
- d. Es una buena práctica realizar una valoración específica del estado de ánimo antes del comenzar el tratamiento.
- e. Son contraindicaciones relativas para el tratamiento con clonidina la presencia de síncope, bradicardia y enfermedad del seno.

**Pregunta 133:** Indique la afirmación FALSA con respecto al uso de fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos en el tratamiento de la ansiedad ante el desempeño (Ansiedad de ejecución):

- a. En dosis óptimas producen mínimos efectos adversos centrales y mejoran el rendimiento, mientras que las benzodiacepinas producen sedación e inhibición.
- b. Son más eficaces en la fobia social generalizada que en fobias concretas.
- c. Suele ser suficiente una dosis única de propanolol de 10-40 mg unos 20-30 minutos antes del hecho ansiógeno.
- d. Es razonable administrar una dosis de prueba en otra situación ansiógena, antes del compromiso importante.
- e. La dosis puede aumentarse de forma gradual en incrementos de 20 mg hasta que se consiga el alivio sintomático.

**Pregunta 134:** Indique la afirmación FALSA con respecto al uso de fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos:

- a. En pacientes en tratamiento electroconvulsivo hay que evitar estos fármacos porque aumentan el umbral convulsivo.
- b. Estos fármacos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la agresividad y violencia impulsiva, sobre todo en síndromes orgánicos cerebrales.
- c. Se consideran fármacos seguros en la hipertensión del embarazo y en ancianos.

- d. El pindolol se ha ensayado como alternativa al metilfenidato en el tratamiento del TDAH en niños.
- e. El pindolol se ha ensayado para potenciar y acelerar el efecto antidepressivo de varios ISRS.

**Pregunta 135:** ¿En cuál de las siguientes indicaciones la Clonidina resulta el tratamiento de primera elección y está aprobado por la FDA?

- a. TDAH
- b. Trastorno por estrés postraumático
- c. Abstinencia a opiáceos
- d. Síndrome de Guilles de Tourette
- e. Ninguno de los anteriores

**Pregunta 136:** Respecto a las interacciones farmacológicas de los fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos señale la afirmación que considere FALSA:

- a. El uso de propanolol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de imipramina hasta en un 50%.
- b. El uso de propanolol se acompaña de aumento de los valores plasmáticos de los neurolepticos hasta 3 o 4 veces.
- c. Al administrar de forma conjunta propanolol y fluoxetina se han descrito bloqueos cardíacos completos.
- d. El hábito tabáquico puede aumentar los niveles plasmáticos de los bloqueantes  $\beta$ .
- e. La cimetidina reduce el metabolismo hepático de los bloqueantes  $\beta$  aumentando así sus niveles plasmáticos.

**Pregunta 137:** Indique la afirmación FALSA con respecto al uso de los fármacos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos en el tratamiento de la acatisia inducida por neurolepticos:

- a. Son más eficaces que los anticolinérgicos y que las benzodiacepinas por su menor incidencia de efectos adversos.
- b. Son más eficaces que los anticolinérgicos y que las benzodiacepinas por la respuesta rápida en los primeros días.

- c. No están indicados cuando el paciente sólo recibe antipsicóticos y no tiene otros síntomas extrapiramidales.
- d. Parece que los antagonistas selectivos son tan eficaces como los no selectivos.
- e. No está claro si el efecto se produce a nivel central o periférico.

**Pregunta 138:** En Enero-2009, La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa en la que advierte que el uso de metilfenidato tiene que ajustarse a unas condiciones. Señale la que NO es una condición publicada de entre las siguientes:

- a. Debe realizarse bajo supervisión del especialista.
- b. Se debe valorar la continuidad del tratamiento al menos una vez al año.
- c. Se debe monitorizar el peso y altura de los pacientes.
- d. Se debe realizar un examen cardiovascular cuidadoso antes del inicio del tratamiento.
- e. Se debe realizar analíticas sistemáticas de forma seriada.

## Respuestas

**Pregunta 130. Respuesta correcta: B**

**Comentario:** El papel neurotransmisor de la noradrenalina, a nivel del sistema nervioso autónomo, fue demostrado en la década de 1940 por Ulf von Euler al confirmar definitivamente que la sustancia responsable de la transmisión química en las sinapsis adrenérgicas posganglionares del sistema simpático era la noradrenalina y no la adrenalina. Casi simultáneamente, Raymon P. Ahlquist, en 1948 propuso que la noradrenalina podría producir diversos efectos fisiológicos actuando sobre diferentes poblaciones de receptores, a los que denominó receptores alfa y beta.

El siguiente paso fue determinar su presencia y su hipotético papel en el SNC.

Aunque existían numerosas evidencias indirectas previas, la confirmación definitiva llegó cuando Marthe L. Vogt demostró la presencia de noradrenalina en el cerebro no proveniente de la inervación simpática de los vasos sanguíneos.

De esta forma, durante las últimas décadas se ha estudiado con detalle el papel desempeñado por el sistema de neurotransmisión noradrenérgico central en diferentes trastornos de la esfera psiquiátrica y neurológica.

Hay que tener presente que las neuronas noradrenérgicas parecen ejercer un efecto modulador sobre las zonas de cerebro donde envían sus proyecciones axonales.

**Bibliografía:** López- Muñoz F, Álamo González C Agonistas y antagonistas adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2ª Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 281- 285. Madrid 2009.

**Pregunta 131. Respuesta correcta: E**

**Comentario:** No son efectivos ni en la profilaxis ni en el tratamiento del delirium.

Los antagonistas  $\beta$ - adrenérgicos comenzaron a desarrollarse a finales de la década de 1950 para tratar enfermedades cardiovasculares, tirotoxicosis, glaucoma y migraña. Se han empleado en el tratamiento de patologías psiquiátricas cinco principalmente: propanolol, metoprolol, nadolol, atenolol y pindolol.

La abstinencia alcohólica es una de las indicaciones terapéuticas de los fármacos antagonistas  $\beta$ - adrenérgicos. Algunos estudios indican su uso como coadyuvantes en el tratamiento de la abstinencia alcohólica con benzodiacepinas, con mejorías más rápidas de los signos vitales (hipertensión, taquicardia), del temblor y la sudoración.

*Los bloqueantes  $\beta$  no se deben emplear si la frecuencia cardíaca es inferior a 50 lat/min.* La dosis de propanolol a utilizar es de 10 mg /6 horas y la de atenolol de 50-100 mg una vez al día, para esta indicación. Sin embargo como hemos comentado al principio no son efectivos ni en la profilaxis ni en el tratamiento del delirium.

Otras indicaciones de los fármacos antagonistas  $\beta$ - adrenérgicos son la acatisia inducida por neurólépticos, la agresividad, la ansiedad y crisis de angustia, la ansiedad ante el desempeño (ansiedad de ejecución), y el temblor inducido por litio.

**Bibliografía:** Mingo Idoyaga A. Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 285- 295. Madrid 2009

### **Pregunta 132. Respuesta correcta: B**

**Comentario:** La clonidina es un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico de acción central con efectos antihipertensivos y analgésicos, que además se ha utilizado por su acción sobre al noradrenalina y otros neurotransmisores.

Cuando se utiliza en dosis estándar o habituales, los efectos adversos más frecuentes inducidos por clonidina son boca seca 40%, somnolencia 40%, mareos 16%.

Sedación 10%, debilidad 10% y fatiga 4%, aparecen en los porcentajes descritos, menores que los primeros. En casos de intoxicación se producen estados de hipotensión profunda y somnolencia que clínicamente se presentan como estados comatosos o semicomatosos. En estos casos es importante establecer el diagnóstico diferencial con el cuadro de sobredosis de opiáceos, ya que el paciente toxicómano en tratamiento con clonidina puede volver a consumir las dosis habituales antes de iniciar la desintoxicación y presentar una clínica de sedación y somnolencia.

Hay pocas contraindicaciones absolutas, pero debe tenerse en cuenta que los efectos cardiovasculares pueden potenciarse por otros medicamentos que alterar el funcionamiento de los nódulos sinusal o auriculoventricular.

Dado que clonidina puede provocar síntomas depresivos, es una buena práctica realizar una valoración específica del estado de ánimo del paciente antes de iniciar el tratamiento. La mayoría de los estudios describen la presencia de algún síntoma depresivo y los que los buscan sistemáticamente encuentran cifras que oscilan entre el 1,5 y 3%, más altas que los que confían en informes espontáneos. A pesar de todo, la incidencia de depresión en hipertensos tratados con clonidina es mucho menor que con reserpina.

Son contraindicaciones relativas para el tratamiento con clonidina la presencia de síncope, bradicardia y enfermedad del seno.

**Bibliografía:** Mingo Idoyaga A. Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 285- 295. Madrid 2009

### **Pregunta 133. Respuesta correcta: B**

**Comentario:** La ansiedad de ejecución es una forma de fobia social. Los síntomas comprenden xerostomía, ronquera, palpitaciones, disnea, temblor y mareos. Requiere tratamiento si interfieren las actividades cotidianas. Los antagonistas  $\beta$  en dosis óptimas producen mínimos efectos adversos centrales y mejoran el rendimiento mientras que las benzodicepinas producen sedación e inhibición.

Suele ser suficiente una dosis única de propanolol de 10-40 mg, unos 20-30 minutos antes del hecho ansiógeno. Es razonable administrar una dosis de prueba en otra situación ansiógena antes de un compromiso importante. La dosis puede aumentarse de forma gradual en incrementos de 20 mg hasta que se consiga el alivio sintomático, y aunque disminuyen la ansiedad subjetiva no optimizan la actuación.

Como la mayoría de los síntomas son simpático periféricos, los agentes menos lipofílicos como atenolol, 25-100mg diarios, o nadolol también son eficaces.

Actualmente se considera que aunque los bloqueantes  $\beta$  pueden funcionar en los pacientes con fobias concretas, como el temor a hablar en público, apenas tendrían efecto como tratamientos para el tipo de fobia social generalizado.

Las estrategias de potenciación para el tratamiento de fobia social resistente a las diversas monoterapias se encuentran en sus inicios, y tienden a seguir las utilizadas en los casos graves de depresión resistente al tratamiento.

**Bibliografía:** Mingo Idoyaga A. Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 285- 295. Madrid 2009.

**Pregunta 134. Respuesta correcta: C**

**Comentario:** Pequeños ensayos controlados demostraron la eficacia de los antagonistas  $\beta$  en el tratamiento de la violencia impulsiva, sobre todo en los síndromes orgánicos cerebrales.

Dentro de las contraindicaciones relativas de estos fármacos se encuentran el asma leve, enfermedad broncopulmonar crónica, cardiomegalia sin fallo clínico, angina de Prinzmetal, uso concomitante de fármacos depresores de la conducción AV (verapamilo, digitálicos, antiarrítmicos) angina (evitar la suspensión brusca), pesadillas, alucinaciones visuales (evitar propanolol), fatiga, impotencia, migraña, fármacos psicótropos con potenciación de la actividad adrenérgica, extremidades frías, fenómenos de Raynaud, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad hepática (evitar propanolol y metoprolol), la hipertensión del embarazo, las intervenciones quirúrgicas y el uso en ancianos ya que tienen más efectos secundarios y cambios en su farmacocinética.

En pacientes en tratamiento electroconvulsivo hay que evitar estos fármacos porque aumentan el umbral convulsivo.

El pindolol, en dosis de 7,5 -15 mg/ día, se ha ensayado en combinación para potenciar y acelerar el efecto antidepressivo de varios ISRS. El uso de éstos aumenta las concentraciones extracelulares de serotonina, lo que resulta en una retroalimentación negativa y activación de los auto-receptores 5-HT 1A. La mayoría de los estudios recientes apuntan que el pindolol acelera significativamente el efecto terapéutico de los ISRS, aunque no son tan concluyentes en cuanto a la potenciación de su eficacia clínica.

El pindolol también se ha ensayado como alternativa al metilfenidato en el tratamiento de TDAH en niños, aunque con menor eficacia.

**Bibliografía:** Mingo Idoyaga A. Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 285- 295. Madrid 2009.

**Pregunta 135. Respuesta correcta: E**

**Comentario:** La clonidina es un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico de acción central con efectos antihiper-

tensivos y analgésicos, que además se ha utilizado por su acción sobre la noradrenalina y otros neurotransmisores.

La clonidina y los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos son fármacos útiles en el tratamiento de algunos trastornos infantojuveniles, como el trastorno de Guilles de la Tourette, el TDAH, la agresividad y el TEPT, todos ellos relacionados con mecanismos de hiperactivación noradrenérgica.

Ninguna de las anteriores indicaciones ha sido aprobada para clonidina por la FDA. En el momento actual y para el tratamiento de los trastornos citados no debe considerarse fármaco de primera elección, pero si puede ser útil en los casos que no responden adecuadamente al tratamiento indicado o como tratamiento coadyuvante. Posiblemente presente una mayor utilidad en aquellos casos que cursan con comorbilidad entre TDAH y el trastorno de Guilles de la Tourette y /o trastorno oposicional desafiante.

Los últimos datos sugieren que clonidina puede ser útil en algunos niños con TDAH y parece ser más efectivo en el tratamiento de la hiperactividad, la impulsividad y la conducta agresiva que en la inatención. Su uso clínico se presenta bajo tres circunstancias: como tratamiento asociado a los estimulantes, y para prolongar la duración de su efecto; como tratamiento de los trastornos del sueño asociados con el TDAH y como fármaco asociado a los estimulantes para potenciar su efecto. Esta última indicación es la de mayor relevancia clínica.

Además de las anteriores patologías citadas, la clonidina también se usa, por vía epidural para el tratamiento del dolor oncológico que no ha respondido a opioides solos. Otros posibles usos son el síndrome de abstinencia por nicotina, en algunos síndromes de abstinencia por benzodiazepinas y en el control de los síntomas de la menopausia. Se ha descrito su utilidad en el control de la diarrea crónica debida a la disfunción autónoma. También se utiliza en la prueba de estimulación de las hormonas del crecimiento y para el diagnóstico del feocromocitoma.

**Bibliografía:** Gutiérrez Casares JR, Fernández Rivas A, Galan Moreno F, Busto Arenas FJ en Clonidina. En Tratado de Psicofarmacología. Bases

y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 292- 295. Madrid 2009.

**Pregunta 136. Respuesta correcta: D**

**Comentario:** Debido al metabolismo hepático de algunos bloqueantes  $\beta$  (propranolol), medicamentos inductores de enzimas hepáticas como fenitoína, rifampicina y fenobarbital, así como el hábito tabáquico, pueden reducir los niveles plasmáticos de los bloqueantes  $\beta$ .

El uso de propranolol se acompaña de aumentos de los valores plasmáticos de neurolépticos hasta de tres o cuatro veces, que en el caso de la tioridacina son muy significativos.

Los antiácidos, sobre todo cimetidina, pueden reducir la absorción gastrointestinal del propranolol y éste disminuye el aclaramiento de la teofilina. Algunos hipolipemiantes como colestamina y colestipol pueden disminuir la absorción de bloqueantes  $\beta$ , aumentando así los niveles plasmáticos.

La cimetidina podría también reducir al metabolismo hepático de los bloqueantes  $\beta$ .

Se ha descrito algún caso de bloqueo cardíaco completo al administrar de forma combinada fluoxetina con propranolol, siendo el mecanismo de interacción desconocido; se cree que la fluoxetina podría inhibir el metabolismo de antagonistas  $\beta$ - adrenérgicos de tipo lipofílico.

Tanto el propranolol como el labetalol podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de imipramina hasta en un 50%, a través de un mecanismo aún incierto en el que cree competirían por las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C del citocromo P450.

**Bibliografía:** Mingo Idoyaga A. Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 285- 295. Madrid 2009.

**Pregunta 137. Respuesta correcta: C.**

**Comentario:** Pueden ser de primera elección cuando el paciente sólo recibe antipsicóticos y no tiene otros síntomas extrapiramidales.

Algunos autores opinan que los antagonistas  $\beta$  son más eficaces que los anticolinérgicos y las benzodiazepinas para la acatisia, por su menor incidencia de efectos adversos y por la respuesta rápida ya los primeros días.

Hay debate sobre si el efecto de los bloqueantes  $\beta$  es a nivel central o periférico. Parece que los antagonistas selectivos son tan efectivos como los no selectivos.

Para la acatisia refractaria o acompañada por síntomas parkinsonianos pueden administrarse antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos o benzodiazepinas combinados con un anticolinérgico.

Pueden ser de primera elección cuando el paciente sólo recibe antipsicóticos y no tiene otros síntomas extrapiramidales, iniciando dosis de propranolol de 10-30 mg, tres veces al día.

Se puede combinar con un anticolinérgico. Si el paciente presenta otros síntomas extrapiramidales se prefieren anticolinérgicos.

**Bibliografía:** Mingo Idoyaga A. Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 285- 295. Madrid 2009.

**Pregunta 138. Respuesta correcta: E**

**Comentario:** No es necesario realizar analíticas sistemáticas o ECG de forma seriada, excepto cuando existan signos o síntomas que sugieran alteración o patología médica de bases.

En Enero-2009, La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa en la que advierte que el uso de metilfenidato tiene que ajustarse a las siguientes condiciones:

- El tratamiento con metilfenidato debe realizarse bajo supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y / o adolescentes.
- Metilfenidato puede presentar efectos cardiovasculares, por lo que se debe realizar un examen cardiovascular cuidadoso antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante el mismo.

- Se debe hacer una evaluación sobre la continuidad del tratamiento, al menos una vez al año.
- Dado que el tratamiento con metilfenidato puede causar o exacerbar algunos trastornos psiquiátricos, se debe realizar un examen cuidadoso antes del tratamiento y un seguimiento regular a lo largo del mismo de los antecedentes y síntomas psiquiátricos que pudiera presentar el paciente.
- Durante el tratamiento con metilfenidato, se debe monitorizar el peso y altura de los pacientes.

**Bibliografía:** Gutiérrez Casares JR, Fernández Rivas A, Galan Moreno F, Busto Arenas FJ en Clonidina. En Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2<sup>o</sup> Edición. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Pag 292- 295. Madrid 2009.

