

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

CARRERA DE FARMACIA

**COMPARAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DE LOS
ANTIDEPRESIVOS Y ANTIEPILEPTICOS EN LA
ESQUIZOFRENIA, COSTA RICA, 2017**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

STEPHANIE MARÍA SALAS CAMPOS

TUTOR: DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

SEDE ARANJUEZ

MARZO, 2018

Dedicatoria

Primero a Dios por darme la oportunidad de estudiar la mejor carrera del mundo y en el momento perfecto

A mis padres por brindarme un apoyo incondicional en estos años de estudio

A mis hermanos por estar siempre conmigo

Al amor de mi vida por ayudarme a conseguir un sueño más

A mi mejor amiga, gracias macha

Agradecimiento

Primero a Dios y a todas las personas que de una u otra forma contribuyeron a la realización de este sueño, en especial a mi familia y a mi prometido; también a los profesores de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Un profundo agradecimiento a:

- José Fernando Salas Arroyo
- Xinia Campos Campos
- Diego Salas Campos
- Milena Salas Campos
- Todor Filipov Filipova

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	4
Planteamiento del problema.....	4
Justificación	7
Objetivo General	10
Objetivos específicos.....	10
Antecedentes	10
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	22
Elección del antiepiléptico en el tratamiento de los trastornos convulsivos.....	51
Clasificación de los fármacos antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos.	53
Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.	58
Mecanismo de acción de los antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos.....	62
Interacciones de los antidepresivos y antiepilépticos	74
Efectos adversos de los fármacos antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos	78
Diagnóstico diferencial	89
Terapias preventivas en los trastornos mentales.	93
CAPÍTULO III: PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	96
Enfoque	96
Diseño.....	96
Fuentes de información.....	96
Criterios de inclusión y criterios de exclusión.	97
Criterios de inclusión.....	97
Criterios de exclusión	97
Categoría de análisis	98
Procedimiento de recolección y análisis de datos	99
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	101
CONCLUSIONES	114
CAPITULO V: RECOMENDACIONES	115
REFERENCIAS	118

Tablas

Tabla 1 Síntomas positivos	36
Tabla 2 Síntomas negativos	37
Tabla 3 Tipos de esquizofrenia	37
Tabla 3.1 Tipos de esquizofrenia	38
Tabla 4 Clasificación de los antidepresivos.....	56
Tabla 5 Clasificación de los antiepilépticos.....	57
Tabla 6 Mecanismo de acción de los antiepilépticos	69
Tabla 7 Farmacoterapia anticonvulsiva, según el síndrome epiléptico.....	72
Tabla 8 Interacciones farmacológicas del ácido valproico	77
Tabla 9 Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos	82
Tabla 10 Efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos.....	87
Tabla 11 Categorías de análisis.....	98
Tabla 12 Clasificación de la esquizofrenia.....	126
Tabla 13 Clasificación de los antipsicóticos	127
Tabla 14 Características de los antipsicóticos típicos	128
Tabla 15 Efectos neurológicos adversos de los antipsicóticos clásicos	130
Tabla 16 Clasificación de la depresión en la epilepsia	132
Tabla 17 Diferencias clínicas.....	133
Tabla 18 Psicosis en la epilepsia.....	134
Tabla 19 Aspectos clínicos diferenciales entre crisis epilépticas.....	135

Figuras

Figura 1: Algoritmo para el tratamiento de la falta de regulación afectiva	49
Figura 2 : Vías dopaminérgicas y síntomas de esquizofrenia	63
Figura 3 : Algoritmo diferencial en episodios psicóticos	92
Figura 4 : Algoritmo para el tratamiento de los trastornos cognitivos	131

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La Organización Mundial de la Salud (2016, p.1) define la salud mental como un estado de bienestar donde la persona realiza sus capacidades y es capaz de hacer frente al estrés normal de la vida, de trabajar de forma productiva y de contribuir a su comunidad; además indica que la salud mental individual está determinada por múltiples factores sociales, psicológicos y biológicos. Por otro lado, indica que la mala salud mental se asocia asimismo a los cambios sociales rápidos, a las condiciones de trabajo estresantes, a la discriminación de género, a la exclusión social, a los modos de vida poco saludables, a los riesgos de violencia y mala salud física y a las violaciones de los derechos humanos, por lo que como afirmamos anteriormente la OMS define la salud como:

" Un estado de bienestar donde la persona realiza sus capacidades y es capaz de hacer frente al estrés normal de la vida, de trabajar de forma productiva y de contribuir a su comunidad."

En esta definición se toma en cuenta como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Una importante consecuencia de esta definición es que considera la salud mental como algo más que la ausencia de trastornos o discapacidades mentales. El Ministerio de Salud de Costa Rica, en el 2014 presentó los primeros datos oficiales en el nivel nacional de trastornos mentales, lo cual es esencial para la estrategia de salud pública para reducir el número de suicidios y mejorar la calidad de vida de las personas.

Según, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la OMS, y el Campus de Salud Pública, (2014) en relación con los suicidios (2010-2013) el grupo más afectado es el de los jóvenes, se ha determinado que entre los factores que influyen en esta decisión están: la frustración, patrones de crianza, desempleo, relaciones familiares disfuncionales y violencia intrafamiliar, entre otros. El 67% de los casos se encuentran en edades de 15 a 49 años”, especifica el Dr. Allan Rímola Rivas, Director de la Secretaría Técnica de Salud Mental, según la información presentada en la memoria institucional del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014.

El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), registra que durante el período 2010-2013 hubo un total de 1208 suicidios, de los cuales el 85,8% fueron hombres. De esos casos, el 51,57% ocurrieron en la vivienda y el método más utilizado es el ahorcamiento (58,8%), seguido del envenenamiento (21,8%). Los fines de semana (viernes, sábado y domingo) son los días en que se consume más el suicidio, y el mes con mayor porcentaje de suicidios es el de setiembre con un 9,9% del total de suicidios en ambos sexos. En cuanto a los intentos de suicidio se notificó un total de 888 en el año 2013, de los cuales el 63.85% son mujeres, según la base de datos del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014.

Otro trastorno que también ocurre principalmente en mujeres es el trastorno afectivo bipolar, con un porcentaje del 67,7 % de los 152 casos registrados. Y las provincias de San José y Cartago presentan la mayor tasa, de este tipo de trastorno. El grupo de edad más afectado es el de 70 a 74 años. El 18,4% de los casos se dan en adultos mayores, información recopilada del año 2014 por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Además, la base de información del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014, muestra que, en el año 2013 se registraron 215 casos de esquizofrenia y la provincia más afectada es San José con 113 casos. En el rubro de la depresión se notificaron 41576 casos nuevos para este mismo año. Cabe destacar que el 74% se da en mujeres, lo que podría estar asociado a la violencia intrafamiliar, desempleo, falta de acceso de medios económicos o endeudamientos. Los cantones con tasas de depresión más alta son Vásquez de Coronado, Palmares, San José y Cañas.

Según, la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 1) la depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas, además es la principal causa mundial de discapacidad y contribuye de forma muy importante a la carga mundial general de morbilidad y se define como:

"Es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración"

Dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, los episodios depresivos pueden clasificarse como leves, moderados o graves, una distinción fundamental es la establecida entre la depresión en personas con y sin antecedentes de episodios maníacos, ambos tipos de depresión pueden ser crónicos y recidivantes, especialmente cuando no se tratan, según la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 4)

También existe un trastorno neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades, el cual se denomina epilepsia, específicamente, según la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 1) en todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes, y se define como:

"Una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes, específicamente por dos o más convulsiones no provocadas"

Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo que serían convulsiones parciales o a su totalidad conocidas como: convulsiones generalizadas y a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres, los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales y la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 2) y sus asociados reconocen que la epilepsia es un importante problema de salud pública.

Debido a las cifras mostradas, se justifica la realización del trabajo, pues es una situación que afecta la salud de los costarricenses y muestra valores altos en cuanto a los trastornos de esquizofrenia, epilepsia y depresión se refiere, por ende, según la información recopilada surge la incógnita: ¿Es seguro y eficaz el tratamiento con antidepresivos y antiepilépticos en los pacientes esquizofrénicos?

Además, es necesario reforzar en la población costarricense que la definición de salud no es solo la parte física, sino también la psicológica y que, basado en datos estadísticos, según el INEC, las personas sufren de diversos trastornos; los cuales requieren un tratamiento específico

para cada patología y se debe buscar una solución lo más pronto posible, con el objetivo de evitar y aumentar las cifras estadísticas para el caso del suicidio.

Justificación

Este apartado de la tesis se fundamenta por medio de estudios científicos, el por qué el desarrollo de este tema es relevante para la sociedad; además explica por qué es conveniente llevar a cabo la investigación y cuáles son los beneficios que se obtendrán una vez finalizado el trabajo de investigación.

Una de cada cuatro personas padece alguna enfermedad mental a lo largo de su vida, esto muestra la alta prevalencia de los trastornos neuropsiquiátricos, lo que implica que debe tomar tratamiento farmacológico, para contrarrestar las afectaciones de las diferentes patologías que esto le genera a la salud, por ende surge la inquietud de efectuar un estudio de los antipsicóticos de consumo actual versus hace diez años para identificar como está la salud de los costarricenses, principalmente en la parte psicológica, pues es el área a la cual no se le presta la atención requerida y basado en las estadísticas nacionales se ha identificado un aumento en el consumo de los antidepresivos por ejemplos el nivel de incapacidades ha crecido últimamente, debido a cuadros depresivos, según Lázaro (2016, p. 2)

Según, la psicóloga clínica María Ester Flores, en los últimos 10 años la depresión ha aumentado en Costa Rica, las personas crean un vínculo con lo material, que cuando no lo tienen, sufren, el deseo de tener un carro, una casa, está en la prioridad de las personas, además menciona que los cambios en el comportamiento de las personas obedecen a una serie de factores y que el reflejo de una sociedad más violenta se podría asociar al padecimiento mental de muchas personas.

Lo anterior se confirma con lo que indica Piñeiro (2013, p.1) el estrés se produce como consecuencia de un desequilibrio entre las demandas del ambiente estresores internos o externos y los recursos disponibles del sujeto, y como consecuencia del estrés aparece una serie de síntomas tales como: inseguridad, preocupación, temor, dificultad para decidir, miedo, pensamientos negativos sobre uno mismo, pensamientos negativos sobre nuestra actuación ante los otros, temor a la pérdida del control, temor a que se den cuenta de nuestros problemas, dificultad para pensar, estudiar o concentrarse, entre otros.

Además, de los síntomas mencionados el estrés, además de producir ansiedad, puede producir enfado o ira, irritabilidad, tristeza-depresión, y otras reacciones emocionales otros síntomas producidos por el estrés como el agotamiento físico o la falta de rendimiento y si el estrés es muy intenso y se prolonga en el tiempo, puede llegar a producir enfermedades físicas y desórdenes mentales, es decir problemas de salud, según Piñeiro (2013, p.2)

También los adolescentes sufren depresión, según la Encuesta nacional de juventudes en el año 2013, donde unos 4200 jóvenes con edades entre 10 y 20 años fueron atendidos por esta causa en un centro de salud (público o privado), según datos del Ministerio de Salud, esto representa más del 10% de los casos totales del país, pues indica que la salud mental va más allá de no tener un trastorno, tiene que ver con buena autoestima, con una adecuada construcción de relaciones interpersonales y la capacidad de enfrentarse a situaciones difíciles; pero para eso se requiere un apoyo, se necesitan espacios para el estudio, la recreación y el trabajo, en el caso de quienes son mayores de edad, según la especialista, además Alberto Morales, director de la Clínica del Adolescente del Hospital Nacional de Niños (HNN), dijo que entre el 25% y el 30% de los casos que atienden se deben a depresión y es la segunda causa de consulta.

Según, Eduardo (2013, p. 1) no solo en Costa Rica la gente vive una epidemia de depresión, desesperanza, estrés o ansiedad, en el mundo, se calcula que 350 millones de personas han recibido un diagnóstico de depresión, el trastorno mental más frecuente y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), consideran prioritario que los países aborden con seriedad la salud mental de sus habitantes. Y según Feria et al (2013, p. 1) la epilepsia es una enfermedad que afecta entre el 1 al 2% de la población mundial, y la forma más común es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), pues abarca el 40% de todos los casos de epilepsia, puede ser progresiva y con frecuencia es refractaria a tratamiento farmacológico.

Debido a que parte de la definición de salud busca el bienestar, tanto físico como mental, con el planteamiento y elaboración de este estudio, quienes se van a beneficiar son los costarricenses, en esta investigación que se fomentan la actividad física, estilos de vida saludables con el fin de reducir el estrés, entre otras causas de los trastornos mentales, y así lograr alcanzar un estado de equilibrio en el cual la población disminuya la prevalencia de trastornos. A mismo tiempo

lograr reducir el monto utilizado por la Caja Costarricense del Seguro Social, pues en los últimos años esta institución invirtió ϕ 6373 millones en fármacos antipsicóticos, sedantes y antidepresivos y para el año 2012 la Caja emitió 30129 órdenes de incapacidad por sufrimientos mentales, que representaron 293918 días de ausencia al trabajo y la mayoría de esos sufrimientos fueron estrés y depresión.

Se han identificado algunas enfermedades concomitantes más comunes en pacientes con trastorno esquizofrénico, tales como: la depresión la cual puede tener una prevalencia de 25%, los trastornos de ansiedad 4-51%, y el infarto agudo de miocardio representa un riesgo 1,8 veces mayor en pacientes esquizofrénicos, según Machado y Morales (2013, p. 2)

Según un estudio realizado en Taiwán indica que quienes sufren de esquizofrenia son seis veces más propensos a tener epilepsia. Por ende, parte de la importancia de la salud es el área preventiva, evitar la depresión y el estrés entre otros factores, es indispensable para eludir tener cuadros de esquizofrenia.

El estrés se puede prevenir o controlar de distintas formas como por ejemplo: control en la alimentación, practicar algún deporte, yoga, caminatas u otros ejercicios de control corporal, fisioterapia, relajación, fitoterapia; la alimentación juega un rol indispensable, pues los nutrientes que nos dan las frutas y verduras ayudan al control de nuestro cuerpo y mente brindando más defensas al organismo; la fisioterapia es una alternativa de tratamiento que tiene una diversidad de técnicas manuales, entre ellas la masoterapia y también ejercicios para relajar la musculatura que ayudan a la persona a mejorar su calidad de vida, otra opción es la fitoterapia pues un gran número de infusiones contribuyen al buen funcionamiento de nuestro organismo, es decir al brindarle este tipo de recomendaciones a la población se logrará disminuir el nivel de estrés y por ende se mejorará en alguna parte la salud, según, Jaqueline (2014, p.2)

Debido a lo anterior se necesita promover la salud de los costarricenses, según la Caja Costarricense del Seguro Social, reporta que el número de pacientes tratados en los hospitales psiquiátricos es de 5547 con una tasa de 126,01 por cada 100 mil habitantes, además menciona que

la estancia media de los pacientes es de 47 días. El 58% de ellos estuvo menos de un año, 14% entre 1 y 4 años, el 9% entre 5 y 10 años, mientras un 19% más de 10 años.

A partir de esta investigación se logrará reforzar el tema de salud, porque se van a relacionar variables al vincular un tratamiento triple en pacientes que sufren de esquizofrenia. Debido a las cifras nacionales del Ministerio de Salud en el año 2014, es alarmante la cantidad de personas que padecen de esquizofrenia entre otros.

Este tema cuenta con una implicación trascendental para todos los profesionales en el área de la salud, pues se podrá aumentar la realización de campañas de la salud en cada comunidad con el fin de fomentar la actividad física como parte del plan de mejora de la salud y también para aquellos que van a realizar un proyecto final con un enfoque similar, podrán contar con una tesis que tenga información actualizada la cual podrán utilizar como material de apoyo en su trabajo de graduación, es decir podrán apoyar el tema planteado con la información brindada en esta tesis.

Objetivo General

Comparar la seguridad y la eficacia en el uso de antidepresivos y antiepilépticos en la esquizofrenia.

Objetivos específicos

Identificar los antidepresivos que son seguros en pacientes que padecen esquizofrenia y epilepsia.

Analizar las interacciones entre los tres grupos de medicamentos; antidepresivos, anticonvulsivos y antipsicóticos.

Antecedentes

Para el presente trabajo de graduación la información fue tomada de fuentes seguras y confiables, es decir, artículos científicos consultados de las diferentes Bibliotecas Científicas Electrónicas en línea, por ejemplo: Scielo, Pubmed, y ScienceDirect, EBSCO, Clinical Key, Sirings, MedScape también de bibliotecas nacionales tales como la Nacional y la Universidad de Costa Rica por medio de tesis de dichas universidades y aquellas que fueron brindadas por el BINASS también se utilizaron como complemento. Además, de las bibliotecas de las diferentes

universidades del País que dan la carrera de Farmacia, por ejemplo, la Universidad Latina de Costa Rica, La Universidad Iberoamérica, Costa Rica (UNIBE) y la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) y de libros como Velázquez; Farmacología Básica y Clínica y de Flores; Farmacología Humana.

Indica Ceruelo y García (2007, p. 646) Antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos, que los antipsicóticos se clasifican en dos grupos los típicos y los atípicos; la principal ventaja de los antipsicóticos atípicos, es la menor incidencia de efectos extra piramidales y discinesia tardía. Sin embargo, los atípicos no están exentos de efectos adversos y su utilización requiere considerar el riesgo de aumento de peso que favorece el incumplimiento y la presencia de factores de riesgo, como el antecedente de convulsiones.

Además, indican que el síndrome neuroléptico maligno se ha observado más frecuentemente con neurolépticos de alta potencia, como haloperidol y flufenazina, pero todos los antipsicóticos, incluidos los de baja potencia y los AT la pueden producir. Y en un estudio de 345 pacientes, risperidona se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos serios (el 16,8 frente al 8,8%), así como de eventos cerebrovasculares (el 9 frente al 1,8%) en comparación con placebo.

Por otro lado, según Alfaro, et al (2008, p. 19) sistematización de experiencias de enfermería con personas que padecen trastornos mentales y sus familias es evidente la relación significativa entre los inadecuados estilos de vida y la enfermedad mental, otro aspecto que perjudica son las relaciones interpersonales poco efectivas pueden ser precursoras y agravantes de la enfermedad mental en las personas, pues presentan disfunciones en la comunicación, en la expresión de afecto y sentimientos hacia los demás, lo que imposibilita la búsqueda de apoyo y una rehabilitación óptima.

Por ende, es indispensable que la salud mental debe formar parte de los pilares de promoción de la salud y la prevención de la enfermedad en el nivel comunitario y luego lograr establecer una continuidad en la atención de las personas con algún trastorno mental.

Según Moya, et al (2009, p. 42) en la guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental; indican que las intervenciones psicosociales engloban una serie de medidas encaminadas a minimizar la vulnerabilidad del paciente ante las situaciones de estrés, facilitar los procesos de recuperación, reforzar su adaptación y funcionamiento familiar, social y formativo-laboral, así como a aumentar sus recursos para hacer frente a los conflictos, problemas y tensiones interpersonales o biográficas. También pueden favorecer el análisis o la modificación de estilos perceptivos o mecanismos de defensa.

Estas intervenciones pueden incidir en áreas como la prevención de recaídas, la adquisición de habilidades sociales, y el funcionamiento social y laboral. Los tratamientos psicológicos y psicosociales deben ser los elementos centrales en el período crítico y deberían emplearse para ayudar en la resolución de síntomas positivos y negativos persistentes, la gestión de la comorbilidad secundaria y la promoción de la recuperación y de una salud mental positiva.

Cortés, B. (2011) síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación, indica que los antipsicóticos de segunda generación (AP2G), como grupo, son considerados fármacos que reducen el riesgo de producir efectos adversos de tipo extra piramidal e hiperprolactinemia si son comparados con los antipsicóticos de primera generación (AP1G). También menciona que los pacientes con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia y el trastorno bipolar tienen un substancial aumento del riesgo de muerte comparado con la población general.

En Estados Unidos, se ha calculado que la media años potencialmente perdidos en pacientes con enfermedad mental va de 25 a 30, comparada con la población general. En este mismo estudio, la principal causa de muerte fue la enfermedad coronaria, y aunque la tasa de muerte es similar a la tasa en la población general, esta ocurría a edades más tempranas.

Según Hereum y Vallano (2011, p. 1) el uso de antipsicóticos en pacientes con demencia, de los fármacos antipsicóticos típicos, el haloperidol es el que dispone de más datos de eficacia los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con haloperidol, pero no se documentaron diferencias respecto de la tasa de abandonos del tratamiento.

Los fármacos antipsicóticos atípicos son los que tienen más datos sobre su eficacia en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con demencia. Los pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos pueden presentar con frecuencia efectos indeseados anticolinérgicos, hipotensión ortostática, confusión, somnolencia, trastornos extra piramidales y otros.

Desde hace tiempo también se conoce el incremento del riesgo de efectos indeseados extra piramidales graves, que pueden ser mortales, en el subgrupo de los pacientes con demencia y cuerpos de Lewy que son tratados con fármacos antipsicóticos.

Según López, F. y et al. (2013, p. 1) La investigación sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España: una evaluación bibliométrica, indica que es indispensable tener presente que el principal pilar terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia durante los últimos 60 años han sido los fármacos antipsicóticos.

La llamada “revolución psicofarmacológica” en el contexto del tratamiento de los pacientes esquizofrénicos, se inició en la década de 1950 con la introducción clínica de la clorpromazina y el haloperidol. Estos primeros fármacos, llamados de primera generación, clásicos o típicos, bioquímicamente caracterizados para bloquear los receptores de dopamina, muestran una gran eficacia en la reducción de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Sin embargo, su principal limitación son los efectos secundarios, principalmente los síntomas extra piramidales (SEP). De hecho, los antipsicóticos atípicos tienen y seguirán teniendo, una gama cada vez mayor de indicaciones clínicas, tanto en el ámbito psiquiátrico como fuera de él.

Indica Heimann (2015, p. 11) Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales indican que la recomendación de las guías de prevenir las recaídas con las mismas dosis empleadas en las fases agudas ha de tomarse con cautela si en estas, en un afán de conseguir un rápido control conductual o querer acelerar la evolución, se emplearon dosis elevadas o combinaciones de antipsicóticos.

Dosis excesivas sostenidas se correlacionan con mayor frecuencia e intensidad de efectos secundarios y, en consecuencia, con abandonos, y estos entonces con nuevas recaídas. El tratamiento antipsicótico es fundamental, su papel es modesto: no logra curar ni libra a los afectados del impacto trascendental que la enfermedad tiene en sus vidas, por lo que debe complementarse con unas medidas psicosociales que, con una eficacia sustentada en pruebas sólidas, constituyen instrumentos de primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia.

Cañas (2016, p. 1) hace referencia a la importancia de la terapia psicosocial para el paciente con esquizofrenia, la terapia cognitivo-conductual en la psicosis se ha desarrollado en el tratamiento de la ansiedad y de la depresión, y se recurre a otras técnicas útiles en la terapia psicosocial del enfermo de esquizofrenia como trabajar estrategias de comunicación y de reconocimiento de las emociones del otro para favorecer la empatía, algo que parte de la conocida como teoría de la mente, también desde la base de la adherencia al tratamiento, el trabajo de la conducta y la percepción de las emociones, aumenta la calidad de vida del paciente y se facilita su integración social.

En el caso de los familiares, ayuda a identificar las señales que avisan de un posible brote psicótico para así eludirlo acudiendo antes al psiquiatra. Y el proceso terapéutico no puede prescindir de la terapia psicosocial como tampoco de la farmacológica.

Un reciente artículo, de la Asociación Mundial de Psiquiatría revisa los distintos estudios que comparan la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, llegando a la conclusión de que los atípicos son tan efectivos como los típicos en el tratamiento de los síntomas positivos, pero superiores en el tratamiento de los síntomas negativos, cognitivos y depresivos, con menos riesgo de efectos extra piramidales. De hecho, el antipsicótico atípico más representativo, la clozapina, es el único que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a antipsicóticos, esto según Gesteira, A *et al.* (2016, p. 1)

Por otro lado, se encuentran datos que indican que la esquizofrenia tiene una incidencia anual del 0,23 por cada 1000 personas con una tasa de prevalencia a lo largo de la vida del 1%; las prevalencias puntuales en diversos estudios varían desde el 2,5 al 5,3%. Según la Organización

Mundial de la Salud y el Banco Mundial, la esquizofrenia es la novena causa en importancia de discapacidad en personas de 15 a 44 años en todo el mundo, y la cuarta en los países desarrollados.

Según Amigo, López, Ormaechea y Tamosiunas (2016, p. 36) eficacia y seguridad de antipsicóticos en el síndrome confusional, definen este síndrome como una alteración del estado mental agudo y frecuentemente reversible, caracterizada por fluctuación de los síntomas, alteración de la atención, pensamiento desorganizado y alteración en el estado de alerta. Se asocia a un aumento de la morbimortalidad, aumento de la estadía hospitalaria y deterioro cognitivo persistente. Se describen como factores de riesgo: la edad mayor a 60 años, la presencia de demencia, comorbilidades y polifarmacia y como factores desencadenantes: algunos medicamentos (anticolinérgicos, hipnóticos y sedantes), enfermedades intercurrentes (infecciones, cirugía) y factores ambientales como privación sensorial y de sueño.

Los fármacos antipsicóticos son antagonistas de receptores de dopamina D2 y presentan diferente afinidad por otros subtipos de receptores dopaminérgicos, receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Se clasifican en típicos y atípicos, de acuerdo con su diferente perfil de seguridad y eficacia sobre síntomas negativos de esquizofrenia.

La Organización Mundial de la Salud (2016, p. 3) indica que la esquizofrenia, se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Algunas de las experiencias más comunes son el hecho de oír voces y los delirios, y afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, pero no es tan común como muchos otros trastornos mentales. Es más frecuente en hombres (12 millones) que en mujeres (9 millones) asimismo, los hombres desarrollan esquizofrenia generalmente a una edad más temprana.

Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población. Esto se debe por lo general a enfermedades físicas, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas, también recalca que la esquizofrenia es tratable, la farmacoterapia y el apoyo psicosocial son eficaces.

Según Zoch, C. (2007, p. 30) los principios generales con el uso de Psicofármacos, Costa Rica, indica que existen tres teorías biológicas en los trastornos mentales: Enfoque psicodinamicista: Trata de explicar los síntomas con base en problemas intrapsíquicos que tiene el individuo y que se han venido reproduciendo desde las primeras etapas de la vida. El enfoque biológico: El cual concibe a los trastornos mentales como el resultado de un mal funcionamiento anatómico o bioquímico en el nivel del cerebro y que va a dar, como consecuencia, la constelación de síntomas que presentan los pacientes. Y el otro enfoque es el social: Este considera que estos desórdenes son el resultado de comportamiento socialmente inaceptados y que llevan al individuo a separarse de lo que se considera normal al punto que es considerado una enfermedad.

Tal y como lo menciona Paniagua (2013, p. 28) Tesis basada en el uso de antidepresivos y antipsicóticos durante el embarazo, Costa Rica, revela que un 40-90% de las mujeres consume al menos un fármaco, según Cohen et al, en el 80% de las gestantes se prescriben fármacos, y que más de la tercera parte de estas toma algún psicótropo esto indica que la depresión materna durante la gestación es frecuente y se asocia con múltiples factores entre ellos: biológicos, psicosociales, y antecedentes con historia previa de depresión. Inclusive se toman en cuenta los antecedentes y se identifican los síntomas para clasificar el grado de depresión pues de eso depende el tratamiento brindado. Implícitamente si entre los antecedentes existen reportes de intento de suicidio no se puede permitir una interrupción del tratamiento, para evitar una recaída en la enfermedad psiquiátrica.

Según Ansoleaga y Gonzalo (2014 p. 12) la revisión actualizada de la investigación, sobre la depresión y condiciones de trabajo en Costa Rica, mostraron que los fenómenos depresivos han alcanzado un protagonismo inesperado, debido a la tendencia que muestra el estudio basado desde hace un par de décadas, que la organización del trabajo, así como las relaciones humanas al interior de los espacios laborales, relacionadas con la organización del trabajo, el contenido del puesto, la realización de la tarea e incluso, el entorno del trabajo tienen la capacidad de afectar negativamente el desarrollo del trabajo y la salud del trabajador, y actúan como predictores significativos de futuros episodios de depresión, a la vez menciona que cambios positivos en la percepción de estos aspectos psicosociales del trabajo pueden actuar como factores protectores, lo cual se debe aplicar,

pues según las proyecciones para el año 2020 la depresión mayor sería la segunda causa de pérdida de años de vida en el nivel mundial.

Según Montealegre (2016, p. 84) abordaje integral de los primeros episodios psicóticos, Costa Rica, por medio del análisis de las principales estrategias de abordaje, de la etiopatogenia y según la búsqueda de información actualizada, muestra que el primer episodio de la psicosis puede interpretarse desde dos modelos: modelo neurodegenerativo y el modelo estrés-vulnerabilidad y respecto de los trastornos psicóticos más del 90% pertenecen al espectro esquizofrénico.

Además, existen factores involucrados en la etiopatogenia tales como: alteraciones congénitas, en el nivel de la estructura cerebral y neuroquímica, también factores ambientales. Cabe resaltar que los principales ejes sintomáticos de los trastornos psicóticos son: Síntomas positivos, negativos afectivos y cognitivos. De hecho, según el modelo de la enfermedad el abordaje es fase-dependiente y consta de distintas estrategias, tanto en el nivel farmacológico como nivel psicosocial.

Según Rodríguez, (2016, p. 2) indica que la cantidad de incapacidades por trastornos mentales suman 39000 cada año, los números sustentan estas palabras de Virginia Rosabal, coordinadora de Salud Mental de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) Solo en el 2014 esa institución giró 38779 órdenes de incapacidad por trastornos mentales, la causa más común de esas licencias es la depresión, y los trastornos de ansiedad. A la lista se suman las adicciones y eventos violentos. Por género, también hay diferencias, por cada hombre impedido de trabajar por salud mental 2,24 ticas sufren el mismo problema, tal y como lo indica el INEC donde la incidencia es mayor en mujeres.

Según Rummel, Kissling y Leucht (2006 p. 1) antidepresivos para los síntomas negativos de la esquizofrenia, basado en las guías de práctica clínica recomiendan agregar antidepresivos a antipsicóticos para las personas con esquizofrenia que tienen síntomas negativos persistentes; la combinación de antipsicóticos y antidepresivos puede ser más eficaz para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia que los antipsicóticos solos, pero la calidad de la información es actualmente demasiado limitada para establecer cualquier conclusión firme.

Además, Chávez, Ontiveros y Serrano (2008 p. 1) los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT), mencionan que la depresión es un trastorno mental que afecta a 3,7 % de la población, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) resultan útiles en el tratamiento de este y otros trastornos mentales. El citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina constituyen este grupo de fácil administración y con un amplio perfil de seguridad.

Los antidepresivos ISRS han desplazado a los antidepresivos tricíclicos como tratamiento del trastorno depresivo mayor y del trastorno de angustia, constituyen el tratamiento farmacológico de primera elección tanto del trastorno obsesivo-compulsivo como del trastorno por estrés postraumático, aunque se siguen utilizando las benzodiazepinas como tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, los ISRS también han resultado útiles al igual que la venlafaxina.

Indica González, Chinchurreta, García y Sánchez (2011, p. 23) comorbilidad psiquiátrica y epilepsia, implicaciones en el diagnóstico y tratamiento; la aparición de psicosis en pacientes con epilepsia alcanza niveles de hasta el 7%.

Algunos factores de riesgo asociados a una mayor comorbilidad son los signos de lesión cerebral, como una inteligencia reducida y el inicio de la epilepsia en la edad infantil. Pueden aparecer alteraciones cognitivas hasta en un 20%, T. de ansiedad 50%, T. depresivo 8% y cuadros psicóticos 7%, algunos de los tratamientos psiquiátricos pueden aumentar la frecuencia de crisis convulsivas, a su vez algunos fármacos antiepilépticos pueden producir como efectos secundarios con sintomatología psiquiátrica, como por ejemplo la vigabatrina puede producir síntomas psicóticos y afectivos entre el 3 - 10% de los pacientes, siendo más frecuentes estos efectos secundarios en pacientes con antecedentes de patología psiquiátrica.

Según Hernández (2011, p.56) salud física y esquizofrenia; indica que al menos un 50% de los esquizofrénicos tienen comorbilidad con patología médica, particularmente importantes son las enfermedades cardiovasculares, infecciosas y respiratorias, un 3% de nuevos casos que se presentan como esquizofrenia se deben a patologías médicas: epilepsia, TCE, tumores cerebrales,

enfermedades desmielinizantes y autoinmunes (E. de Wilson, LES), infecciones (VIH, lúes), corea de Huntington y porfiria aguda.

En los esquizofrénicos la mortalidad duplica o triplica a la esperada para la población de referencia ajustada por sexo y edad, mueren más precozmente (edad media 61 años) los esquizofrénicos podrían padecer el síndrome metabólico hasta cuatro veces más que el resto de la población.

Lo anterior se confirma según Kuipers, Yesufu-Udechuku, Taylor y Kendall (2014, p. 1) manejo de psicosis y esquizofrenia en adultos; la esquizofrenia está asociada a una mala salud física. Los hombres con esta condición mueren 20 años antes y las mujeres 15 años antes que la población general, las muertes se producen por enfermedades cardiovasculares, diabetes, EPOC, HIV, Hepatitis C y tuberculosis.

A pesar de que muchas personas con psicosis y esquizofrenia responden inicialmente a las drogas antipsicóticas, alrededor de un 80% recae dentro de los 5 años de tratamiento, generalmente porque abandonan la medicación por sus efectos adversos.

Por otro lado, indica Eaton, López, Álvarez, Alcañiz y García-Camba; (2011, p.200) evolución de sintomatología ansioso-depresiva en pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, existe una alta comorbilidad entre epilepsia y trastornos afectivos y de ansiedad los datos apuntan hacia una mejoría en la sintomatología ansiosa y depresiva en los pacientes con epilepsia fármaco-resistente tras la intervención, resultando estadísticamente significativa en la escala de ansiedad y en la total, además, se observa un predominio de la sintomatología ansiosa sobre la depresiva, tanto antes como después de la intervención.

Según Castaño (2013, p.1) antidepresivos en epilepsia; la depresión es una entidad frecuente en pacientes con epilepsia que comporta un deterioro de la calidad de vida de esta población y que, por tanto, requiere un tratamiento adecuado, la información actual indica que la mayoría de antidepresivos son seguros en dosis terapéuticas para pacientes con epilepsia, y que el riesgo de crisis ocurre, principalmente, en casos de sobredosis, los fármacos de elección para tratar

la depresión en epilepsia son los inhibidores de recaptación de serotonina, deben evitarse el bupropión y los antidepresivos tricíclicos.

Inicialmente, según Lázaro, Conde, Caminero y Baraiazarra (2013, p. 369) las psicosis de la epilepsia; un grupo de investigadores, postuló que las convulsiones promueven la psicosis al extenderse al área tegmental ventral y así potenciar la transmisión dopaminérgica en el neocórtex y sistema límbico (teoría “kindling” de las psicosis en la epilepsia), aceptando que la evidencia en su favor no era del todo concluyente; sin embargo, trabajos más recientes, defienden que la actividad eléctrica desordenada y frecuente induce cambios neuronales en la expresión génica y de proteínas, cambios sinápticos, muerte neuronal, neurogénesis y otros factores, que contribuyen a la creación de nuevos circuitos neurales causantes del trastorno psicótico de la epilepsia tipo esquizofrenia.

Según Leucht, Hele, Dold, Kissling, y McGrath (2014, p.1) carbamazepina para la esquizofrenia, indica que muchas personas con esquizofrenia no logran una respuesta de tratamiento satisfactoria con solo el tratamiento con medicamentos antipsicóticos y se usan varios medicamentos complementarios para promover una respuesta adicional, la carbamazepina antiepiléptica es uno de esos medicamentos, según la evidencia derivada de ensayos aleatorios actualmente disponible, la carbamazepina no puede recomendarse para uso clínico de rutina para el tratamiento o el aumento del tratamiento antipsicótico de la esquizofrenia.

Indica el portal Medical Daily (2015, p. 1) ¿Qué efecto tienen los antidepresivos en el cerebro? Con una escasa idea de cómo otros factores influyen en el estado de ánimo de las personas como la predisposición genética o la presencia de acontecimientos estresantes y una comprensión incompleta de las redes cerebrales que sustentan nuestro estado emocional; los científicos solo han sido capaces de desarrollar fármacos antidepresivos que trabajan para controlar la influencia de los neurotransmisores en el cerebro; además indican que actualmente, los antidepresivos se recetan más que en las dos últimas décadas, con el avance de las investigaciones se ha llegado a la conclusión de que la causa se trata de un cúmulo de factores.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) (2015, p. 1) se triplica el consumo de antidepresivos en España, entre los años 2000 y 2013 al pasar de las 26,53

dosis por cada mil habitantes y día (DHD) a las 79,5 el aumento del uso de los antidepresivos se debe a la mayor incidencia de trastornos del estado de ánimo, el aumento del diagnóstico por parte de los médicos de atención primaria y por la extensión de las indicaciones terapéuticas autorizadas para estos medicamentos.

Los antidepresivos más consumidos en este periodo de tiempo (2000-2013) han sido los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que se usan para el tratamiento de cuadros depresivos, trastornos de ansiedad y algunos trastornos de personalidad y cuyo uso ha pasado del 20,42 DHD al 52,99.

Además, indica Leucht, Kissling y McGrath (2015, p. 1) litio para la esquizofrenia, este es un agente estabilizador del estado de ánimo; el litio, este se usa como tratamiento complementario de los antipsicóticos para la esquizofrenia, trece estudios examinaron si el aumento de antipsicótico los medicamentos con sales de litio son más efectivos que los medicamentos antipsicóticos solos. Más participantes que recibieron aumento de litio tuvieron una respuesta clínicamente significativa, sin embargo, no hay evidencia aleatorizada basada en ensayos de que el litio en sí mismo sea un tratamiento efectivo para las personas con esquizofrenia.

Según Castillo (2015, p.1) psicofarmacología, indica que el hecho que alrededor del 25% de los pacientes que sufren trastornos del humor no muestren una buena respuesta al litio ha obligado a los clínicos e investigadores a buscar otras alternativas. En este sentido, dos fármacos antiepilépticos, la carbamazepina y el ácido valproico, han mostrado actividad terapéutica en la etapa aguda y profiláctica de los pacientes bipolares, reduciendo el número de episodios maníacos y depresivos o atenuando su intensidad. La dosis terapéutica usual de carbamazepina varía entre 1200 y 1600 mg/día con el fin de lograr un rango sérico de 8 a 12 mg/L.

Según trastornos psiquiátricos asociados a las epilepsias (2016, p. 890) indica que la depresión es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente vista en pacientes con epilepsia, con una prevalencia entre 10 y 20% en los pacientes con crisis controladas y entre un 20 a 60% en aquellos con epilepsia refractaria, dos posibilidades etiológicas existen: depresión como una reacción a la

epilepsia o depresión como parte de la epilepsia, Sin embargo, Boylan y Cols han encontrado que la calidad de vida está relacionada con la depresión, pero no al grado de control de crisis.

El Dr. Duque, médico psiquiatra de la Clínica de Neuropsiquiatría del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (2018, p. 1) depresión y esquizofrenia afectan a más hombres que a mujeres; señaló que no hay una causa específica que determine por qué se presenta más en hombres, quienes la desarrollan generalmente en una edad temprana entre los 18 y 30 años, cuando se encuentran en su etapa más productiva. Pese a este panorama, la esquizofrenia es tratable con la ayuda de fármacos y puede ir acompañada de psicoterapia, y resaltó que los hombres se niegan a aceptar que tienen depresión por cuestiones culturales como los prejuicios.

Proyecciones

Una vez finalizado el proyecto de graduación, visualizo la tesis por medio de un artículo científico con el fin de dar a conocer los resultados de mi tema. Un propósito fundamental es crear conciencia en la población costarricense respecto del consumo de antipsicóticos; desde la importancia en qué casos están recomendados por los médicos y con cuáles síntomas la población debe solicitar ayuda, además mostrar recomendaciones relacionadas con el tema, por medio de un boletín informativo. Además, poder contar con el apoyo por parte del Hospital Nacional Psiquiátrico para reforzar el área preventiva, mediante campañas en las cuales se fomente la actividad física, estilos de vida saludables y aplicar evaluaciones psicológicas, entre otros. Reforzar las compañías preventivas del Hospital con apoyo del Ebais, al brindar información educativa formulada por los farmacéuticos de cada área del país en las actividades preventivas mensuales.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

Este capítulo contiene todas las definiciones necesarias para una mejor comprensión del tema sobre los trastornos mentales, a la vez el correspondiente tratamiento farmacológico y su respectiva clasificación, mecanismo de acción, efectos adversos de los fármacos entre otros, apoyado en gran medida en la información recopilada por la Organización Mundial de la Salud.

El sistema nervioso autónomo, también conocido como sistema nervioso central visceral, vegetativo o involuntario se distribuye ampliamente a todo el cuerpo y regula las funciones

autonómicas que ocurren sin control consciente, en la periferia, consiste en nervios, ganglios y plexos que inervan al corazón, vasos sanguíneos, glándulas, otras vísceras y músculo liso en varios tejidos. Este sistema puede producir una amplia gama de respuestas autonómicas y somáticas por la activación aislada de neuronas simpáticas o parasimpáticas a una activación más generalizada de estos nervios con patrones de respuesta muy integrados, según Westfall (2012, p. 169)

Existen patrones muy diferenciados de actividad durante una amplia variedad de situaciones fisiológicas consistentes con la necesidad de la modulación de diferentes funciones orgánicas; hay evidencia de la organización organotrópica de los acúmulos neuronales en múltiples niveles en el sistema nervioso central que generan estos diversos patrones de respuestas simpáticas y parasimpáticas, los generadores de patrones a estos niveles diferentes del eje neuroaxil, a menudo se organizan en forma jerárquica lo que permite respuestas individuales o respuestas más grandes constituidas por múltiples unidades individuales, según Westfall (2012, p. 172)

Los patrones de respuesta muy integrados, por lo general se organizan al nivel del hipotálamo y afectan componentes autonómicos, endocrinos y conductuales, por otra parte, los patrones de respuesta más limitados se organizan a otros niveles del prosencéfalo basal, tronco del encéfalo, así como la médula espinal. Por otra parte, la médula suprarrenal y otros tejidos cromafines son similares desde el punto de vista anatómico y embriológico a los ganglios simpáticos; todos se derivan de la cresta neural, según Westfall (2012, p. 174) El sistema nervioso simpático, por lo común se encuentra activo en forma continua; el grado de actividad varía de un momento a otro y de un órgano a otro, de esta forma se llevan a cabo, ajustes ante un entorno en cambio constante.

El sistema simpático-suprarrenal también puede funcionar como una unidad, esto ocurre en particular durante periodos de ira o temor, cuando las estructuras con inervación simpática de todo el cuerpo se afectan de manera simultánea, se incrementa la frecuencia cardiaca; se eleva la presión arterial, se vierten eritrocitos hacia la circulación, se modifica el flujo sanguíneo desde la piel y región esplacnica hacia los músculos estriados, se incrementan las concentraciones de glucosa, hay dilatación bronquiolar y pupilar y el organismo está mejor preparado para luchar o huir, según Westfall (2012, p. 180)

Fox (2011, p. 210) indica que el hipotálamo y el sistema límbico participan en los sentimientos y las conductas como: la agresión; la estimulación de ciertas áreas de la amígdala produce ira y agresión, y la de áreas particulares del hipotálamo puede producir efectos similares, también involucra el temor, este puede producirse por estimulación eléctrica de la amígdala y el hipocampo, y la extirpación quirúrgica del sistema límbico puede dar por resultado ausencia de temor. Los humanos con daño de las amígdalas han demostrado deterioro de la capacidad para reconocer expresiones faciales de temor y enojo, estos estudios y otros sugieren que la amígdala se necesita para el condicionamiento de temor, entre otros.

La formulación más simple de la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia plantea que este trastorno tiene su origen en una actividad dopaminérgica excesiva. Esta teoría se elaboró a partir de dos observaciones, en primer lugar, la eficacia y la potencia de muchos antipsicóticos (es decir, los antagonistas del receptor de la dopamina) están relacionadas con su capacidad de actuar como antagonistas del receptor de la dopamina de tipo 2 (D2) En segundo lugar, las sustancias que aumentan la actividad dopaminérgica (en concreto la cocaína y las anfetaminas) son psicomiméticas, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

La teoría básica no explica con detalle si la hiperactividad dopaminérgica se debe a la liberación demasiado elevada de dopamina, a la presencia de demasiados receptores de la dopamina a esta misma sustancia o a una combinación de estos mecanismos. Tampoco especifica cuáles son las vías de la dopamina en el cerebro que están implicadas, aunque en la mayoría de los casos están involucradas las vías mesocortical y mesolímbica, las neuronas dopaminérgicas en estas vías se proyectan desde sus somas en el mesencéfalo hasta las neuronas dopaminoceptivas en el sistema límbico y la corteza cerebral, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

La liberación demasiado elevada de dopamina en pacientes con esquizofrenia se ha relacionado con la gravedad de los síntomas psicóticos positivos, los estudios con tomografía por emisión de positrones de los receptores de la dopamina confirman el aumento de receptores D2 en el núcleo caudado de los pacientes con esquizofrenia que no consumen ninguna sustancia.

En algunos casos también se ha detectado el aumento de la concentración de dopamina en el núcleo amigdalino, la disminución de la densidad del transportador de dopamina y el aumento de la cantidad de receptores de la dopamina de tipo 4 en la corteza entorrinal, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

Para el caso de la serotonina las hipótesis actuales plantean que el exceso de serotonina es la causa de los síntomas, tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. La fuerte actividad antagonista de la serotonina de la clozapina y otros antipsicóticos de segunda generación, unida a la eficacia real de la clozapina para reducir los síntomas positivos en los pacientes crónicos, ha dado validez a esta teoría según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

Para el caso de la noradrenalina la anhedonia produce una alteración de la capacidad para demostrar satisfacción y disminución de la capacidad para experimentar placer se ha identificado durante mucho tiempo como una de las características destacadas de la esquizofrenia, parece que este aspecto del conjunto de síntomas de la esquizofrenia se podría explicar por el deterioro neuronal selectivo dentro del sistema neural de refuerzo de la noradrenalina, sin embargo, los datos bioquímicos y farmacológicos que apoyan esta teoría no son concluyentes, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

En muchas regiones del SNC la noradrenalina en realidad aumenta los impulsos excitadores por mecanismos directos e indirectos, el mecanismo indirecto implica desinhibición, esto es, se inhabilitan neuronas inhibitoras de circuito local, el mecanismo directo implica el bloqueo de la conductancia del potasio que hace más lenta la descarga neuronal. De acuerdo con el tipo de neurona ese efecto es mediado por receptores α_1 o β , la facilitación de la transmisión sináptica excitadora está en concordancia con muchos de los procesos conductuales que se cree involucran vías noradrenergicas, por ejemplo, la atención y la excitación, según Lange (2013, p. 370) Con respecto a GABA, los resultados muestran que algunos pacientes con esquizofrenia presentan una pérdida de neuronas gabaérgicas en el hipocampo, es decir que el ácido γ - aminobutírico, un neurotransmisor inhibitor está implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, el GABA tiene un efecto regulador de la actividad de la dopamina, y la pérdida de neuronas gabaérgicas

inhibidoras podría provocar la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

Los receptores de GABA se dividen en dos tipos principales: GABA_A y GABA_B. Los potenciales postsinápticos inhibidores en muchas zonas del cerebro tienen un componente rápido y uno lento; el componente rápido es mediado por receptores GABA_A y el lento por receptores GABA_B.

La diferencia en la cinética proviene de las divergencias en el acoplamiento de los receptores a los conductos iónicos, los receptores de GABA_A son ionotrópicos y a semejanza de los de glicina, se trata de estructuras pentámeras con permeabilidad selectiva a Cl⁻ receptores que se inhiben en forma selectiva por la picrotoxina y la bicuculina; ambas pueden producir convulsiones generalizadas.

Se han clonado muchas más subunidades de receptores de GABA_A; esto contribuye a la gran diversidad en la farmacología de tales receptores, que los hace objetivos fármacos clínicamente útiles, según Lange (2013, p. 369)

Los receptores GABA_B son metabotrópicos, activados selectivamente por el fármaco antiespasmódico, baclofeno, estos se acoplan con las proteínas G, que, de acuerdo con su localización celular, también inhiben los conductos del Ca²⁺ o activan los del K⁺. El componente GABA_B del potencial postsináptico inhibidor se debe a un aumento selectivo de la conductancia de K⁺. Ese potencial inhibidor postsináptico es de duración prolongada y lento, porque el acoplamiento de la activación del receptor con la abertura del conducto de K⁺ es indirecto y tardío, según Lange (2013, p. 369)

Los receptores de GABA_B se localizan en la región perisináptica y por tanto, necesitan la liberación de GABA_B desde la hendidura sináptica, los receptores GABA_B también se encuentran en las terminales axónicas de muchas sinapsis excitadoras e inhibidoras, en este caso GABA se dispersa sobre los receptores de GABA_B presinápticos e inhibe la liberación de transmisores por inhibición de los conductos del Ca²⁺, además de su acoplamiento a los conductos iónicos, los

receptores de GABA_B también inhiben a la adenililciclasa y disminuyen la producción de cAMP, según Lange (2013, p. 369)

Los neuropéptidos, como la sustancia P y la neurotensina, se localizan con los neurotransmisores catecolaminas e indolamina, e influyen en la acción de estos. La modificación de los mecanismos de los neuropéptidos podría facilitar, inhibir o alterar el modelo de activación de estos mecanismos neuronales, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

El glutamato se ha relacionado con la esquizofrenia porque la ingesta de fenciclidina produce un síndrome agudo parecido a este trastorno, las hipótesis propuestas sobre el glutamato son la hiperactividad, la hipoactividad y la neurotoxicidad que provoca según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

Los estudios basados en autopsias han demostrado la reducción de los receptores muscarínico y nicotínicos en los núcleos caudado-putamen, el hipocampo y ciertas regiones de la corteza prefrontal, estos receptores desempeñan un papel en la regulación de los sistemas neurotransmisores implicados en la cognición, que se ve afectada en la esquizofrenia, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.303)

Los impulsos nerviosos desencadenan respuestas en los músculos liso, cardíaco, y estriado, glándulas exocrinas y neuronas postsinápticas mediante la liberación de neurotransmisores químicos específicos. En este rubro se encuentran la noradrenalina, el principal transmisor de la mayor parte de fibras posganglionares simpáticas y de ciertos haces en el sistema nervioso central; la dopamina que es el neurotransmisor predominante del sistema extra piramidal y varias vías neuronales mesocorticales y mesolímbicas, así como la adrenalina, la principal hormona de la medula suprarrenal, en conjunto estas tres aminas se conocen como catecolaminas según Westfall (2012, p. 194)

Muchos de estos efectos son resultado principalmente o son refuerzo de acciones de la adrenalina secretada por la médula suprarrenal, además se reciben señales a centros cerebrales superiores para facilitar las respuestas útiles o para grabar los eventos en la memoria.

El sistema nervioso parasimpático está organizado principalmente para la secreción aislada y localizada, aunque participa esencialmente en la conservación de energía y en la conservación de la función de órganos durante periodos de mínima actividad, por ejemplo disminuye la frecuencia cardiaca, reduce la presión arterial, estimula los movimientos y secreciones gastrointestinales, favorece la absorción de nutrientes, protege a la retina de la luz excesiva y favorece la absorción de nutrientes, protege a la retina de la luz excesiva y favorece el vaciamiento vesical y rectal, muchas respuestas parasimpáticas son rápidas y de naturaleza refleja, según Westfall (2012, p. 180)

En años recientes se ha acumulado una gran cantidad de información respecto de las catecolaminas y compuestos relacionados, en parte por la importancia de las interacciones entre las catecolaminas endógenas y muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, trastornos mentales y otras enfermedades, según Westfall (2012, p. 194)

Y durante mucho tiempo se han utilizado los antagonistas de receptor muscarínico para tratar la enfermedad de Parkinson, estos fármacos son complementos eficaces al tratamiento con levodopa, y los antagonistas del receptor muscarínico también se utilizan para tratar los síntomas extrapiramidales que suelen presentarse como efectos secundarios de la farmacoterapia con los antipsicóticos usuales, según Westfall (2012, p. 194)

Según Molinoff (2012, p. 363) los fármacos que tienen acción sobre el sistema nervioso central tienen suma utilidad terapéutica, por ejemplo, pueden aliviar el dolor, disminuir la fiebre, suprimir las alteraciones de los movimientos, activar el sueño o el despertar, reducir el apetito y aliviar la tendencia a vomitar.

Se pueden utilizar fármacos de acción selectiva para tratar la ansiedad, la depresión, la manía o la esquizofrenia y sin alterar el estado de alerta, los estimulantes socialmente aceptados y los fármacos ansiolíticos contribuyen a la estabilidad emocional, al alivio de la ansiedad y al placer. Sin embargo, el consumo excesivo de estos fármacos puede afectar de manera adversa a las personas cuando la autoadministración no controlada desencadena una serie de dependencia física o efectos secundarios tóxicos.

Por otro lado, los trastornos por ansiedad abarcan una constelación de síntomas e incluyen trastornos por ansiedad generalizado, obsesivo compulsivo, por pánico, por estrés postraumático, por ansiedad de separación; asimismo incluyen fobia social, fobias específicas y estrés agudo.

En general, los síntomas de ansiedad que requieren tratamiento farmacológico son aquellos que interfieren de modo significativo con las actividades normales, según O'Donnell y Shelton (2012, p.398)

Además, la ansiedad presenta varias formas clínicas como el trastorno fóbico, el cual es un miedo persistente a un objeto, actividad o situación que provoca, en el individuo la necesidad de alejarse, existen dos grupos dentro de este trastorno fóbico; la fobia específica, esta se encuentra dirigida hacia una sustancia, objeto o animal específico y la fobia social, las personas que sufren este tipo de fobia evitan a toda costa, cualquier clase de interacción social y la agorafobia donde su característica principal es el miedo patológico a presentar crisis de angustia o síntomas relacionados, quienes la experimentan viven con el temor de quedar atrapados y sufrir ataques de pánico, según Jiménez (2010, p. 46)

Por otro lado, también como parte del trastorno de la ansiedad se encuentra el trastorno obsesivo compulsivo, el cual es un estado en el cual se poseen pensamientos angustiantes repetidos que son percibidos, por el enfermo como, inapropiados y sin sentido; estos son denominados obsesivos y es posible que el paciente haga lo mismo repetidas veces para tratar de desaparecerlos, estas acciones repetidas se denominan compulsiones, y las personas también pueden sufrir ansiedad por sustancias las cuales pueden ser: fármacos, drogas o tóxicos, estas pueden conducir a la aparición de algunos síntomas asociados con la ansiedad, tales como: malestar, irritabilidad o taquicardia, según Jiménez (2010, p. 47)

La psicosis es un síntoma de enfermedades mentales que se caracterizan por un sentido de la realidad distorsionado o inexistente, los trastornos psicóticos obedecen a diferentes causas, cada una de las cuales exige un enfoque terapéutico singular, los trastornos psicóticos frecuentes comprenden los trastornos del estado de ánimo con características psicóticas, la psicosis provocada

por drogas, la demencia con manifestaciones psicóticas, el delirio con características psicóticas, el trastorno psicótico breve, trastorno por delirio, el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia, según Meyer (2012, p. 417)

La disfunción cognitiva es el factor pronóstico más importante de la alteración funcional en los pacientes con esquizofrenia y las variables en el delirio y la demencia por lo general se tratan con bajas dosis de fármacos, aunque al principio puede ser necesario repetir las dosis a intervalos frecuentes para lograr el control adecuado de la conducta.

Pese a su aplicación clínica generalizada, ningún antipsicótico individual ha recibido la aprobación para la psicosis relacionada con la demencia. Es más, todos los antipsicóticos contienen en su información para prescribir advertencias de que pueden incrementar la mortalidad en estas circunstancias, dado que los efectos del fármaco anticolinérgico pueden agravar el delirio y la demencia, los antipsicóticos atípicos de gran potencia como el haloperidol o los antipsicóticos atípicos con propiedades antimuscarínicas escasas como la risperidona suelen ser los fármacos de elección, según Meyer (2012, p. 419)

Y para el caso de la manía todos los antipsicóticos típicos con la excepción de la clozapina y la iloperidona tienen indicaciones para la manía aguda y se ajustan con rapidez a la dosis máxima recomendada en las primeras 24-72 horas de tratamiento, los pacientes con manía aguda y con psicosis necesitan dosis diarias muy altas, por lo general cercanas a la dosis máxima autorizada por la FDA. La respuesta clínica como la disminución de la agitación psicomotriz y la irritabilidad, aumento del sueño y disminución o abolición de los delirios y las alucinaciones por lo general se presenta en los primeros siete días, pero puede ser evidente ya desde el segundo día, según Meyer (2012, p. 420)

Un ejemplo de trastorno mental es la esquizofrenia, se desconoce la causa exacta, pero sí se puede asegurar su origen multicausal, y sería el resultado de múltiples factores: genéticos, cambios en la química y estructura del cerebro, infecciones víricas, lesiones cerebrales, entre otros, según AVIFES (2009, p. 12)

Según, la Asociación vizkaina de familiares y personas con enfermedad mental (2008, p. 12) indica que más que heredar la enfermedad se heredaría la vulnerabilidad a padecerla y que son necesarios otros factores para que la enfermedad aparezca, distinguiendo por tanto factores de predisposición (bioquímicos, genéticos y alteraciones durante el embarazo o en el parto), y desencadenantes (estrés, pérdida de un ser querido, pérdida de un trabajo, entre otros.)

Lo anterior se confirma, según lo presentado por la revista de salud mental de América (p. 1, 2013), la cual indica que existen factores de riesgo tales como: los genes, pues 17-28% de riesgo de enfermedad mental puede deberse a variaciones en los genes comunes, además la biología también desempeña un papel indispensable porque una lesión en la cabeza entre la edad de 11-15 años fue el principal indicador del desarrollo de esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar.

También factores externos como el ambiente influyen a que las personas expuestas a eventos adversos en la niñez, como abuso, divorcio, presenciar violencia doméstica y tener padres con problemas de abuso de sustancias, entre otros genera 2,6 tienen una mayor probabilidad de tener depresión. Y se debe considerar el estilo de vida porque el uso de sustancias puede aumentar las probabilidades de desarrollar una enfermedad mental y tener una enfermedad mental puede aumentar el riesgo de usar sustancias, por ejemplo 3 tienen una mayor probabilidad de desarrollar dependencia al alcohol, según la revista de salud mental de América (p. 1, 2013)

Según, la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 2) entre los trastornos mentales se incluyen la depresión, el trastorno afectivo bipolar, la esquizofrenia y otras psicosis, la demencia, las discapacidades intelectuales y los trastornos del desarrollo, como el autismo, y en general, se caracterizan por una combinación de alteraciones del pensamiento, la percepción, las emociones, la conducta y las relaciones con los demás.

Según, Contreras y Raventos (2014, p. 168) El trastorno afectivo bipolar se caracteriza por fluctuaciones patológicas del humor, el cual oscila entre episodios maniacales y depresivos. Su presentación clínica suele ser heterogénea, acompañada de alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, tal y como lo define AVIFES (2009, p. 6)

“Es cuando se produce una alteración de los mecanismos bioquímicos del cerebro que regulan las emociones y el humor, produce alteraciones en el estado de ánimo y en la conducta, con una importante repercusión en su vida cotidiana y la de su familia”

Lo anterior se confirma, según lo presentado en el libro de la clasificación de los trastornos mentales (2002), el cual indica que es un trastorno caracterizado por la presencia de episodios reiterados (al menos dos) en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados, de forma que en ocasiones la alteración consiste en una exaltación del estado de ánimo y un aumento de la vitalidad y del nivel de actividad (manía o hipomanía) y en otras, en una disminución del estado de ánimo y un descenso de la vitalidad y de la actividad (depresión). Lo característico es que se produzca una recuperación completa entre los episodios aislados.

El objetivo del tratamiento de un cuadro de manía debe ser el control eficaz de los síntomas lo antes posible para minimizar los riesgos del paciente y con la menor incidencia posible de efectos secundarios, los fármacos que han mostrado eficacia en el tratamiento de la manía aguda, principalmente el grupo de los estabilizadores del ánimo tales como: litio, ácido valproico o carbamazepina, según González y Martínez (2015, p. 3)

El litio reduce de forma significativa la frecuencia de las crisis, tanto maniacas como depresivas, así como su gravedad, el efecto profiláctico suele ser mejor frente a la recurrencia de las crisis maniacas que de las depresivas, también se utiliza en el tratamiento agudo de la manía, si bien el efecto tarda en instaurarse y además existe siempre un porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento, y recientemente se ha extendido el uso del litio asociado a antidepresivos en el tratamiento de la enfermedad unipolar, según Castro, Rio y Flórez (2014, p.545)

Sin embargo, el ácido valproico ha superado al uso del litio en la manía aguda, a diferencia de este último, el valproato está indicado exclusivamente para la manía aguda, si bien la mayoría de los expertos coinciden en señalar que también tiene efectos profilácticos. La dosis habitual del ácido valproico es de 750 – 2500 mg / día, y alcanza concentraciones sanguíneas de entre 50 y 120 μg / ml. Una carga oral rápida con 15-20 mg/kg de divalproato sódico desde el día 1 de

tratamiento se tolera bien y se asocia con un inicio rápido de la respuesta, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 379)

Lo anterior se confirma según Kaplan y Sadock (2015, p. 1046) pues indica que el ácido valproico está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la manía aguda o los episodios mixtos del trastorno bipolar I, y es uno de los eutimizantes más prescritos en psiquiatría, pues muestra un rápido inicio de acción y es bien tolerado y numerosos estudios sugieren que reduce la frecuencia e intensidad de los episodios de manía recurrentes durante amplios periodos de tiempo.

También está aprobado en monoterapia y como tratamiento coadyuvante de las crisis parciales complejas y en las crisis de ausencia simples y complejas y también en las crisis múltiples que incluyen las crisis de ausencia, también está indicado en la profilaxis de la migraña. Puede acelerar la respuesta al tratamiento antipsicótico en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, por lo general, es menos eficaz en el trastorno esquizoafectivo que en el trastorno bipolar I, como monoterapia no es eficaz para los síntomas psicóticos, y suele prescribirse junto con otro fármaco para tratarlo.

La carbamazepina ha sido un fármaco muy utilizado en todo el mundo durante décadas como tratamiento de primera línea de la manía aguda, pero consiguió su aprobación en Estados Unidos en 2004. Las dosis habituales para tratar la manía aguda varían entre 600 y 1800 mg/día, con concentraciones sanguíneas de entre 4 y 12 $\mu\text{g} / \text{ml}$. El compuesto cetoderivado de la carbamazepina, la oxcarbazepina, posee propiedades similares frente a la manía, se necesitan dosis más altas que las de carbamazepina, porque 1500 mg de oxcarbazepina equivalen a 1000 mg de carbamazepina, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 379)

También los anticonvulsivos benzodiazepínicos de alta potencia usados en la manía aguda son el clonazepam y el lorazepam; ambos son eficaces y se utilizan como tratamiento adyuvante de la agitación maniaca aguda, el insomnio, la agresividad y la disforia, así como la angustia; el perfil benigno de seguridad y de efectos secundarios de estos fármacos los convierten en adyuvantes ideales del litio, la carbamazepina o el valproato, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 379)

Todos los antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) tienen una eficacia demostrada frente a la manía y ha aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) James, Alcott y Ruiz (2015, p. 379)

Además, los antipsicóticos sobre todo los de segunda generación suponen una herramienta de primera línea para el tratamiento de la sintomatología maníaca, tanto en monoterapia como asociados a un estabilizador del ánimo en caso necesario, y la elección de uno u otro antipsicótico deberá basarse en el perfil de efectos secundarios y en la experiencia previa, así como en las preferencias del propio paciente, según González y Martínez (2015, p. 4)

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, altamente discapacitante que afecta aproximadamente al 1% de la población y que se caracteriza por la presencia de episodios maníacos o depresivos, según González y Martínez (2015, p. 3)

En cuanto a los estados mixtos, estos presentan dificultades para su diagnóstico y tratamiento, a pesar de ser frecuentes en la clínica del trastorno bipolar, y tener una evolución clínica globalmente peor, los estabilizadores del estado de ánimo pueden resultar insuficientes en su tratamiento y se recomienda la adición de antipsicóticos, así como se desaconseja la utilización de antidepresivos, tradicionalmente, los datos sobre la eficacia de estos psicofármacos en episodios mixtos se han comunicado de forma conjunta con los episodios maníacos puros, aunque todos ellos parecen mostrar eficacia sobre los síntomas de la polaridad maníaca, asenapina, olanzapina y ziprasidona son los que cuentan con más datos de eficacia también sobre los síntomas depresivos dentro de los estados mixtos, según Montes (2015, p. 13)

Además la esquizofrenia, genera elevada incapacidad y hospitalizaciones prolongadas, con un bajo porcentaje de recuperación total, según lo indica Rahola y Mico (2013, p. 292) y cuenta con una respectiva clasificación, la cual se encuentra en la tabla # 13. También en la guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia (2009, p.11) indican que es trastorno psicótico grave y presenta diferentes características psicológicas y conductuales, las cuales se asocian a diversos tipos de deterioro, y la definen como:

“Manifestaciones básicas que consisten en una mezcla de signos y síntomas característicos. Los síntomas afectan a múltiples procesos psicológicos, procesos de pensamiento, atención, concentración, motivación y juicio”.

Según, el libro de la clasificación de los trastornos mentales (2002), indica que el comienzo de la enfermedad tiende a ser más tardío en las mujeres, y la esquizofrenia se caracteriza por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas.

Son frecuentes las alucinaciones, especialmente las auditivas, que pueden comentar la propia conducta o los pensamientos propios del enfermo. Suelen presentarse además otros trastornos de la percepción: los colores o los sonidos pueden parecer excesivamente vividos o tener sus cualidades y características alteradas y detalles irrelevantes de hechos cotidianos pueden parecer más importantes que la situación u objeto principal.

Según, Rahola y Mico (2013 p. 293) clínicamente es preferible la clasificación dimensional, que distingue tres síndromes: el primero es el síndrome de pobreza psicomotora, se asocia con el enlentecimiento del procesamiento mental y la dificultad para realizar tareas que requieran la iniciación de un plan, el segundo es el síndrome de desorganización este se relaciona con la dificultad para realizar tareas que precisen una selección de una actividad mental y el tercero es el de la distorsión de la realidad y se asocia con una alteración más amplia del déficit cognitivo, aunque parece que el mecanismo fundamental sería la incapacidad de evaluar y controlar el contexto de cualquier actividad mental.

Sin embargo, en este momento parece que la clasificación que más se adaptaría a la clínica y los criterios de investigación sería la clasificación clínica que diferencia los síntomas positivos y los síntomas negativos primarios y secundarios, el déficit cognitivo y los síntomas afectivos. Según, AVIFES (2009, p. 8) la esquizofrenia afecta a las personas de formas muy diferentes, pero hay algunos síntomas que caracterizan a esta enfermedad, podemos clasificar estos síntomas en dos grandes grupos: síntomas positivos

Tabla # 1: Síntomas positivos

Ideas delirantes	Alucinaciones	Alteraciones del pensamiento	Conducta Desorganizada
La persona cree que está siendo perseguida, molestada, engañada, espiada o ridiculizada. Cree que sus pensamientos y cuerpo han sido captados por una fuerza exterior.	Las más frecuentes son las auditivas, las voces pueden decir cosas agradables o desagradables, lo cual le crea mucha angustia.	Puede perder el hilo conductor de sus pensamientos, saltando de un tema a otro o se queda en blanco.	Vestimenta excéntrica.
Cree que posee poderes especiales. Muestra una preocupación excesiva por cuestiones espirituales o religiosas.	Estas voces son consideradas reales por la persona y a veces las contesta.	Los pensamientos se aceleran, le resulta muy difícil ponerlos en orden y expresarse con sentido.	Caminata, viajes o paseos que no llevan a ninguna parte.
Cree que ciertos gestos, comentarios, pasajes de libros, periódicos, canciones, televisión u otros elementos del entorno, están especialmente dirigidos a ella.	Las alucinaciones pueden afectar igualmente al resto de los sentidos, aunque con menos frecuencia.	Se produce un discurso difícil de seguir y entender.	Agitación impredecible, excesiva e inmotivada.

Fuente: AVIFES (2009)

Cuando estos síntomas positivos se acentúan o agravan se dice que la persona está en crisis o sufre un brote y puede precisar entonces un ingreso hospitalario. Por otro lado, se encuentran los síntomas negativos, estos son los que verdaderamente limitan la vida de las personas, los cuales son los siguientes:

Tabla # 2: Síntomas negativos

Aislamiento social, dificultad para relacionarse y conversar, retraimiento, temor y recelo.
Anhedonia, dificultad para sentir placer por las cosas que antes le gustaban, de disfrutar de la vida.
Abulia, incapacidad para iniciar y persistir en actividades específicas.
Apatía, pérdida significativa de la motivación. Se nota cansado, sin capacidad para hacer cosas.
Aplanamiento afectivo: Dificultad para expresar sus emociones, falta de respuesta en la expresión facial, no aparentando ningún tipo de emoción.
Ansiedad o miedo excesivo.
Deterioro de la higiene personal.
Empobrecimiento del pensamiento y del lenguaje.
Problemas de atención, concentración en el trabajo o en la lectura.

Fuente: AVIFES (2009)

A pesar de las diferentes manifestaciones que puede adoptar la esquizofrenia, se sigue considerando que se trata de una única enfermedad; pero dependiendo de los síntomas más evidentes o predominantes que muestre la persona en el momento de la evaluación, se pueden distinguir varios tipos:

Tabla # 3: Tipos de esquizofrenia

Paranoide	Hebefrenica	Catatónica
Característica Principal: alucinaciones auditivas e ideas delirantes de persecución, grandeza, celos. Pueden ser múltiples, pero alrededor de un tema coherente. Pronóstico mejor que los otros tipos, mejor	Características principales: lenguaje desorganizado Comportamiento desorganizado Afectividad aplanada o inapropiada Deterioro en test o pruebas neuropsicológicas. Asociado a	La característica principal es la alteración psicomotora: Posturas rígidas, raras o inapropiadas, inexpresividad. Muecas llamativas. Actividad excesiva sin propósito definido. Negativismo extremo.

actividad laboral y vida independiente.	personalidad pre mórbida empobrecida.	
Coincide con un inicio más tardío.	Risas inmotivadas, sin relación con lo que habla.	Repite como un loro o sin sentido frases o palabras que escucha (Ecolalia).
Conservación relativa de la capacidad cognitiva y de la afectividad.	Falta de definición sobre lo que desea hacer. Inicio temprano, insidioso.	Imitación repetitiva (Ecopraxia).
	Ideas delirantes y alucinaciones fragmentadas sin organización a tema coherente.	
	Muecas, manierismos, rarezas.	

Fuente: AVIFES (2009)

Según, el libro de la clasificación de los trastornos mentales (2002) la esquizofrenia paranoide es el tipo más frecuente de esquizofrenia en la mayor parte del mundo. En el cuadro clínico predominan las ideas delirantes relativamente estables, a menudo paranoides, que suelen acompañarse de alucinaciones, en especial de tipo auditivo y de otros trastornos de la percepción. Sin embargo, los trastornos afectivos, de la voluntad, del lenguaje y los síntomas catatónicos pueden ser poco llamativos.

Tabla 3.1: Tipos de esquizofrenia

Indiferenciada	Residual	Simple
Presenta síntomas de esquizofrenia, pero sin una predominancia particular de algún tipo específico.	Característica Principal: predominancia de los síntomas negativos: Afectividad aplanada, pobreza del lenguaje, abulia Anhedonia. Ha tenido al menos un episodio pasado de síntomas positivos.	Característica principal: síntomas negativos característicos de la esquizofrenia residual (embotamiento afectivo, abulia), pero sin antecedentes de alucinaciones, ideas delirantes ni otras manifestaciones de un episodio psicótico pasado.
	Ausencia en la actualidad de ideas delirantes, alucinaciones,	Desarrollo lento y progresivo.

	lenguaje desorganizado o comportamiento catatónico (si se presentan, muy atenuado).	Cambios en la conducta personal manifestados por pérdida de interés, ociosidad y aislamiento social.
--	---	--

Fuente: AVIFES (2009)

Según, el libro de la clasificación de los trastornos mentales (2002, p.3) la esquizofrenia residual es un estado crónico del curso de la enfermedad, en el que se ha producido una clara evolución progresiva desde los estados iniciales (que incluyen uno o más episodios con síntomas psicóticos que han satisfecho las pautas generales de la esquizofrenia) hacia los estadios finales caracterizados por la presencia de síntomas "negativos" y de deterioro persistente, aunque no necesariamente irreversibles.

Es importante mencionar que el autismo es uno de los síntomas de los trastornos generalizados del desarrollo, suelen iniciarse en la infancia o la primera niñez, y se define según la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 18) como:

“Alteraciones del comportamiento social, la comunicación y el lenguaje, así como limitaciones específicas de cada individuo respecto de sus intereses y actividades, que realiza repetidamente”

También se debe considerar que después de un episodio de esquizofrenia, algunos pacientes caen en una depresión, los síntomas del trastorno depresivo pospsicótico en la esquizofrenia de fase residual y a las reacciones adversas de los antipsicóticos utilizados habitualmente, si se deben a una sustancia o son parte de un trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, no se deberían diagnosticar bajo este epígrafe; estos estados depresivos se dan hasta en el 25% de los pacientes con esquizofrenia y se asocian a un aumento del riesgo del suicidio, según James, Alcott y Ruiz (2015, p.310)

En el caso de la depresión en la esquizofrenia se ha identificado fuertes correlaciones, según la *American Psychiatric Association* (2013) entre las características clínicas de la esquizofrenia predominan los delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, conducta catatónica o groseramente

desorganizada, así como la disminución de la expresión emocional, la pérdida de interés, el aplanamiento afectivo entre otros síntomas. Para el diagnóstico de la enfermedad, entre otros criterios, es necesario que estén presente dos o más de los síntomas antes mencionados, sin embargo, existen otras alteraciones psíquicas que suelen estar presentes, aunque no sean determinantes para el diagnóstico, según los manuales de clasificación; este es el caso de la depresión; una revisión reportada por Khouly, Mahmoud, Sadek y AlGafary (2012), refiere que tiene una prevalencia que fluctúa entre un 7 y 75%.

Los estudios demuestran que los síntomas depresivos aparecen en las diferentes fases de la esquizofrenia, de hecho, en el periodo agudo, existe mayor frecuencia, con una prevalencia entre un 22 y 80%, sin embargo, para Häfner, Heiden & Maurer, 2008, la depresión es una parte integral de la psicosis, que se mantiene durante todo el curso de la enfermedad, a la vez se ha planteado la existencia de depresión en las fases iniciales de la enfermedad, indica Cotton y colaboradores (2012) que el 26.2% de pacientes con trastorno del espectro esquizofrénico en su primer episodio psicótico presentan síntomas depresivos entre moderados y severos.

Mientras que Sönmez y colaboradores (2014) refieren que en la fase inicial de la psicosis están presente hasta en un 41 % de los pacientes y que de esta cantidad el 19% se mantenía con síntomas depresivos 10 años después, según Llanes, Barrios, Hernández, Caridad y Calvo (2015, p. 133)

A la vez según Coryell y Winokur (2017, p. 6) la depresión suele iniciarse en la adolescencia o entre los 20 y los 30 años, si bien existe la posibilidad de que comiencen a cualquier edad, incluida la infancia se le denomina depresión, de hecho después de la ansiedad, la depresión es el trastorno de salud mental más frecuente, alrededor del 30% de las personas que acuden a la consulta de un médico de atención primaria presentan síntomas de depresión, esta afecta aproximadamente a una de cada seis personas de edad avanzada pero menos del 10% de tales personas sufren depresión grave, y definen la depresión como:

“Un estado de ánimo triste o desalentador que es consecuencia de acontecimientos emocionalmente angustiosos, como un desastre natural, una enfermedad grave o la muerte de un ser querido”

La depresión y los trastornos por ansiedad son las enfermedades mentales más frecuentes, cada una afecta alrededor de 10-15% de la población en algún momento. En general, la depresión se clasifica como depresión mayor (es decir, depresión unipolar) o depresión bipolar (esto es enfermedad maniaco-depresiva); el riesgo de padecer depresión unipolar en el curso de la vida es aproximadamente de 15%.

Los episodios depresivos se caracterizan por estado de ánimo deprimido o triste, preocupación pesimista, interés disminuido en las actividades normales, lentificación mental y concentración disminuida, insomnio o sueño aumentado, disminución o incremento notable del peso debido a trastornos de la alimentación y la actividad física, agitación o retraso psicomotor, sentimientos de culpa y falta de autoestima, energía y libido disminuidas e ideación suicida, que se presentan casi todos los días durante un periodo de al menos dos semanas, según O'Donnell y Shelton (2012, p.398)

Según, lo confirma Ramírez, Álvarez y Rodríguez (2016, p. 2) el trastorno depresivo es frecuente en niños y adolescentes, y el riesgo aumenta con la edad; en Estados Unidos, en prepuberes fue del 1-2%; en adolescentes, del 3-8%, y en la vida, del 20%.

De acuerdo con la guía de Depresión Mayor en la Infancia y Adolescencia de España, un 40-70% de los niños y adolescentes diagnosticados de depresión presentan comorbilidad con trastorno distímico (30%), trastorno de ansiedad (80%), abuso de sustancias (20-30%) y TC (10-20%); todas las comorbilidades empeoran el pronóstico.

Ramírez, Álvarez y Rodríguez (2015, p. 2) afirman que, en el mundo, del 15 al 30% de los niños y adolescentes presentan algún trastorno mental, el cual altera el funcionamiento social, familiar y académico, interfiere en las relaciones interpersonales y puede constituirse en factor de

riesgo de conductas suicidas, delincuenciales, sexuales y consumo de sustancias psicoactivas, por ende, es necesario como parte del tratamiento los fármacos.

Según Govantes, Oca y Ayuso (2013, p. 305) menciona que entre los criterios incluidos en las guías diagnósticas de la *American Psychiatric Association* (DSM-IV-TR) y de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) para la depresión mayor se encuentran: ánimo depresivo, disminución del placer, cambios en el apetito y el peso, alteraciones del sueño e ideas de muerte o suicidio, se calcula que alrededor del 15% de los pacientes con trastorno afectivo grave acaba consumando el suicidio, por ende, es necesario instaurar un tratamiento eficaz.

Se confirma ,según Kaplan y Sadock (2015, p. 366) los trastornos del estado de ánimo son el diagnóstico que se asocia con mayor frecuencia al suicidio, aproximadamente entre un 60% y un 70% de las víctimas presentaban una depresión significativa en el momento de su muerte y aproximadamente dos tercios tiene ideaciones suicidas, los pacientes con depresión con síntomas psicóticos en ocasiones plantean matar a otra persona como resultado de sus sistemas delirantes, pero los que presentan depresiones más graves carecen de la motivación o la energía para actuar de forma impulsiva o violenta.

Los pacientes con trastornos depresivos se suicidan más en las fases precoces de la enfermedad; se suicidan más hombres que mujeres y las probabilidades de que las personas deprimidas se quiten la vida aumentan si son solteras, separadas, divorciadas o viudas, o si han sufrido una pérdida reciente

La depresión genera uno de los síntomas anteriormente mencionados más graves, el suicidio porque sienten que valen tan poco que merecen morir, entre otros, y el 15% de las personas deprimidas que no reciben tratamiento acaba su vida suicidándose, por lo cual es de suma importancia brindar el tratamiento correspondiente, según el grado y el tipo de depresión que presente la persona, según Coryell y Winokur (2017, p. 45)

Entre los diferentes antidepresivos se encuentran: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos heterocíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

entre otros y varios tipos de fármacos más recientes, así como psicoestimulantes, por lo general son tratamientos de largo plazo, pues comienzan actuar aproximadamente a los 3 meses por ende las personas depresivas necesitan tomarlos durante un periodo de 6 a 12 meses, y los efectos secundarios varían, de acuerdo con el fármaco que esté tomando el paciente.

Un episodio depresivo no tratado dura entre 6 y 13 meses, y la mayoría de los episodios tratados duran unos 3 meses, la retirada de los antidepresivos antes de los 3 meses casi siempre provoca la recidiva de los síntomas, a medida que evoluciona el trastorno, los pacientes tienden a tener episodios más frecuentes y duran más tiempo, la media del número de episodios en un periodo de 20 años es de cinco o seis, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 370)

Según, James, Alcott y Ruiz (2015, p 314) en el trastorno de depresión mayor el uso del tratamiento farmacológico aumenta aproximadamente el doble las posibilidades de que en un paciente deprimido se recuperen en 1 mes, todos los antidepresivos disponibles en la actualidad tardan entre 3 y 4 semanas en ejercer sus efectos terapéuticos significativos, aunque empiece a notarse antes; la elección de los antidepresivos depende de que su perfil de efectos secundarios sea el menor inaceptable para la situación física, el temperamento y el estilo de vida de un paciente dado.

El hecho de que existan numerosas clases de antidepresivos, muchos de ellos con mecanismos de acción diferentes, representa una evidencia indirecta de la heterogeneidad de las disfunciones bioquímicas responsables, aunque se siguen utilizando los primeros fármacos antidepresivos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos los compuestos más modernos han logrado que el tratamiento de la depresión sea algo más agradable para el clínico y el paciente, según James, Alcott y Ruiz (2015, p 314)

James, Alcott y Ruiz (2015, p 314) consideran que es importante conocer la historia farmacológica previa del paciente, pues su respuesta anterior suele predecir la respuesta al tratamiento actual; el fracaso documentado de una prueba efectuada correctamente con una clase de antidepresivos en particular por ejemplo: ISRS, tricíclicos o IMAO, sugiere la elección de un fármaco de otra clase diferente, la historia en familiares de primer grado que responden a un

fármaco en particular se asocia con una buena respuesta a la misma clase de fármacos en el paciente.

Los pacientes pueden no responder a una medicación porque: no toleran los efectos secundarios, incluso cuando se espera una buena respuesta clínica, puede producirse un acontecimiento adverso idiosincrásico, la respuesta clínica no es la adecuada o porque se ha establecido un diagnóstico erróneo.

La ausencia de respuesta parcial a las 4-6 semanas indica que es necesario cambiar el tratamiento, se necesitan periodos de tiempo más prolongados de 8-12 semanas o más para definir el grado último de reducción de los síntomas que puede lograrse con un medicamento; aproximadamente la mitad de los pacientes requieren una segunda prueba de tratamiento médico porque el tratamiento inicial es más tolerado ineficaz, según James, Alcott y Ruiz (2015, p 314)

Tal y como lo confirma Lázaro (2016, p. 10) indica que la acción antipsicótica, puede tardar varias semanas en aparecer y consolidarse, sin embargo, mejoran alteraciones del pensamiento, la percepción, afectivas y conductuales, pero como consecuencia de su efecto tranquilizante, pueden producir síndrome neuroléptico, observándose quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva en algunos pacientes.

Existe otro trastorno asociado a la depresión, el cual se conoce como ciclotímico que consiste en un trastorno bifásico caracterizado por oscilaciones bruscas de una fase a otra (hipomanía o depresión), donde cada fase dura días, con ánimo normal poco frecuente.

Los criterios establecen la presencia más o menos constante de los síntomas durante 2 años o 1 año para niños y adolescentes. Entre los síntomas característicos de este trastorno están: Aumento del deseo por dormir alternando con reducción de la necesidad de dormir, aislamiento social, alternado con búsqueda social desinhibida, hablar poco o hablar de más, llanto inexplicable alternado con bromas excesivas, poca actividad o aumento incluso agitación, malestar físico o sensación de plenitud, sentidos alterados o percepciones agudas, confusión mental alternado de ensamiento creativo, baja autoestima o confianza excesiva, pesimismo alternado de optimismo incluso despreocupación, según Montelongo, y Morales (2005, p. 11)

Según, Coryell y Winokur (2017, p. 52) los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son, en la actualidad, el tipo de antidepresivos de uso más frecuente, porque son fármacos eficaces para tratar la depresión y otros trastornos de salud mental que a menudo coexisten con la depresión. Respecto de los antidepresivos heterocíclicos (incluidos los tricíclicos), actualmente, se prescriben con poca frecuencia porque tienen más efectos secundarios que otros antidepresivos, entre los cuales son: Somnolencia, aumento de peso, aumento de la frecuencia cardíaca y una disminución de la presión arterial cuando la persona se pone en pie, es decir hipotensión ortostática.

Y el otro grupo de medicamentos son los inhibidores de la monoaminoxidasa, estos son muy eficaces, pero solo se prescriben, cuando otros antidepresivos no han dado resultado, además es necesario mencionar que las personas que toman de antidepresivos de este grupo deben cumplir una serie de restricciones dietéticas y tomar precauciones especiales para evitar una reacción grave como un aumento súbito de la presión arterial con un dolor de cabeza intenso y punzante, es decir una crisis hipertensiva, la cual puede causar un accidente cerebrovascular, según Coryell y Winokur (2017, p. 52)

Entre las restricciones se encuentran: No ingerir alimentos ni bebidas que contengan tiramina, como cerveza de barril, vinos tintos; incluido el jerez, licores, alimentos demasiado maduros, salami, quesos muy curados, habas, extractos de levadura, higos secos, uvas pasas, *yogurt*, queso, salsa de soja entre otros y en la parte de fármacos no pueden tomar pseudoefedrina, dextrometorfano, reserpina o meperidina y a modo preventivo deben tener siempre a mano un antídoto, como la clorpromazina en comprimidos, y acudir a emergencias.

Y el otro grupo de fármacos que se utilizan en las personas con depresión son los psicoestimulantes, entre ellos el metilfenidato y la dextroanfetamina, según Coryell y Winokur (2017, p. 52)

La Organización Mundial de la Salud (2017, p. 2) apunta otro trastorno, es la demencia y esta se define como:

“Síndrome que implica el deterioro de la memoria, el intelecto, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria”

Es decir, este es un síndrome caracterizado por el deterioro de la función cognitiva, el cual no es consecuencia del envejecimiento normal, pues afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio, y suele ir acompañado por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación.

Se clasifica por etapas y afecta a cada persona de manera diferente. Y cabe resaltar que, la enfermedad del Alzheimer, es la causa de demencia más común, acapara entre un 60% y un 70% de los casos. Y esto genera un impacto físico, psicológico, social y económico en los cuidadores, las familias y la sociedad, según la Organización Mundial de la Salud (2017, p. 1)

Lo cual se confirma, según Hereu y Vallano (2011, p. 1) que la demencia es un síndrome clínico que afecta principalmente a personas mayores de 60 años, la prevalencia aumenta con la edad, se caracteriza por el desarrollo progresivo de un deterioro cognitivo y, frecuentemente, por la aparición de síntomas neuropsiquiátricos que alteran y dificultan las relaciones familiares y las actividades sociales.

Los problemas neurológicos más frecuentes que se manifiestan con síntomas depresivos son la enfermedad de Parkinson, las enfermedades desmielinizantes (incluida la demencia de tipo Alzheimer), la epilepsia, las enfermedades cerebrovasculares y los tumores, entre el 50% y el 75% de todos los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen síntomas importantes de un trastorno depresivo que no se correlacionan con la discapacidad física del paciente, su edad o la duración de su enfermedad, sino con la presencia de otras alteraciones encontradas en los test neuropsicológicos. La depresión es más frecuente en las lesiones cerebrales anteriores que en las posteriores, y en ambos casos responden a los medicamentos antidepresivos, según Kaplan y Sadock (2015, p. 369)

Lizasoain, Moro y Leza (2013, p. 321) indican que la enfermedad del Alzheimer afecta a más de 15 millones de personas en todo el mundo y lo definen como:

"Un trastorno neurodegenerativo, progresivo, que se asocia con una alteración global de las funciones mentales superiores y cuyo síntoma cardinal es la pérdida de memoria."

Al progresar la enfermedad, se van afectando otras funciones cognitivas, como las habilidades verbal y visuoespacial, la capacidad para realizar cálculos y para utilizar objetos corrientes, esta disfunción suele acompañarse de trastornos comportamentales, como agresiones, depresión y distracción, el establecimiento de la enfermedad es gradual pero imparable, y su lenta progresión conduce a trastornos de la función motora y en último término a la muerte, según Lizasoain, Moro y Leza (2013, p. 321)

Existe otro trastorno, el cual, se conoce como: trastorno de identidad disociativo (TID), conocido popularmente como "Trastorno de personalidad múltiple" indica que los trastornos de la personalidad son estrategias evolutivas determinadas por factores temperamentales y de desarrollo, que se mantienen de manera relativamente inflexible durante el periodo de apareamiento y reproducción, y que en la edad avanzada se expresan más a través de síntomas y disfunciones corporales que de alteraciones en la relación con el entorno y los semejantes, esto según Marín y Fernández (2007, p. 263) El Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) define el trastorno de personalidad múltiple como:

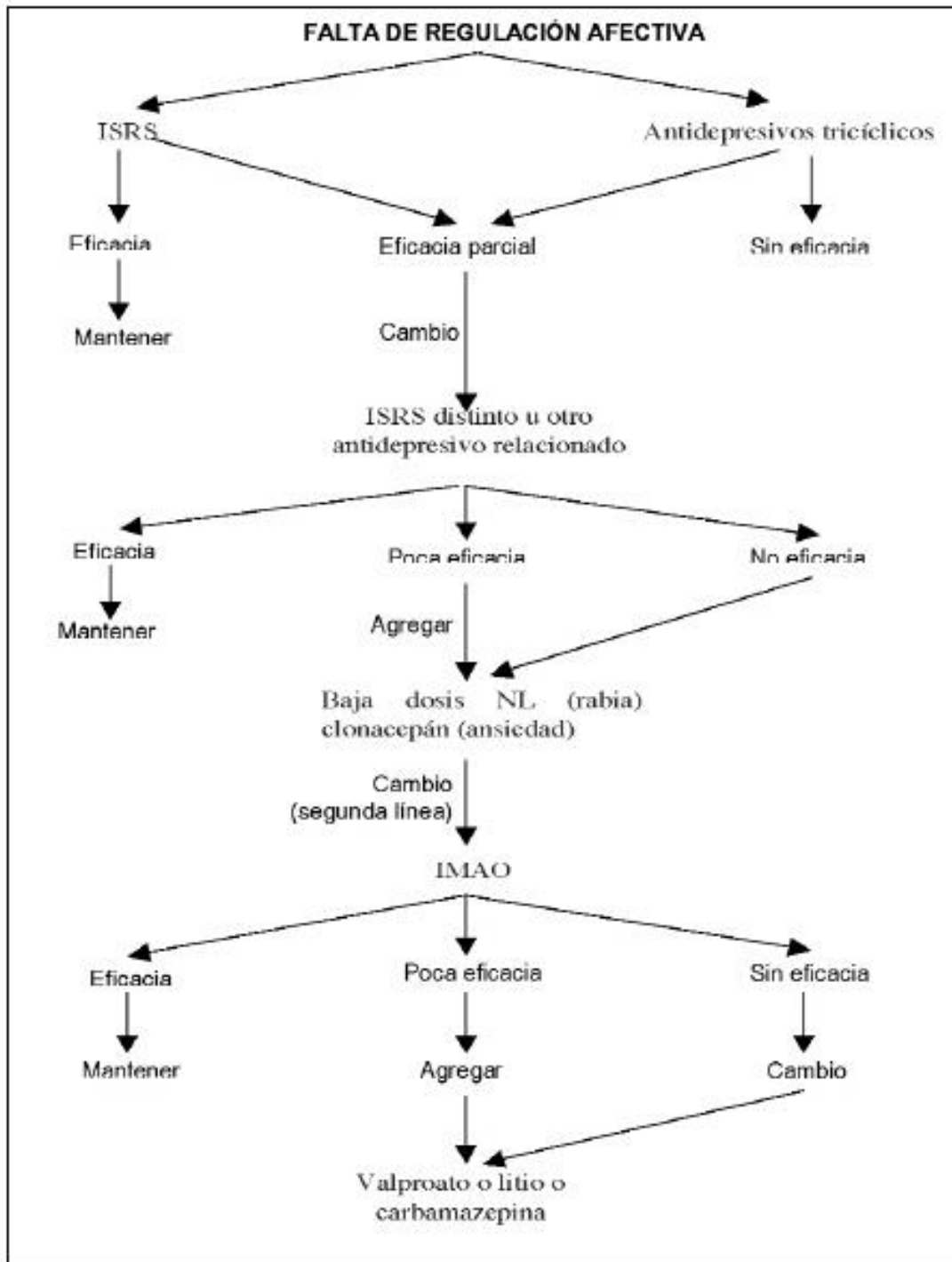
" La presencia de dos o más identidades –raras veces más de diez- que toman el control de la conducta de una persona de forma recurrente, teniendo cada una de ellas recuerdos, relaciones y actitudes propios".

Además, Marín y Fernández (2007, p. 263), indican que el cambio entre personalidades suele producirse como consecuencia de estrés, la personalidad primaria tiende a ser pasiva y depresiva, mientras que el resto son más dominantes y hostiles. Son las identidades más pasivas las que manifiestan amnesia en mayor medida y, en caso de que sean conscientes de la existencia de las personalidades más dominantes, pueden ser dirigidas por estas, que incluso pueden manifestarse en forma de alucinaciones visuales o auditivas, dando órdenes a las demás entidades, y el número de diagnósticos de este trastorno ha aumentado en los últimos años; esto en parte por una mayor conciencia del trastorno por parte de los clínicos.

También cabe mencionar que, tanto en el DSM como en la Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), el TID se categoriza dentro de los trastornos disociativos, es decir, aquellos que se producen por fallos en la integración de la conciencia, la percepción, el movimiento, la memoria o la identidad, en el caso de la personalidad múltiple, la desintegración se daría en todos estos aspectos, esto como consecuencia directa de traumas psicológicos.

Marín y Fernández (2007, p. 1) expresan que la falta de regulación afectiva de los pacientes con trastorno de la personalidad se manifiesta por la presencia de síntomas como labilidad, sensibilidad al rechazo, rabia intensa e inapropiada, humor depresivo y explosiones de ira.

Figura # 1: Algoritmo para el tratamiento de la falta de regulación afectiva en los trastornos de la personalidad.



Fuente: Marín y Fernández (2007)

La Organización Mundial de la Salud (2017, p. 6) advierte que la prevalencia de los trastornos mentales continúa aumentando, causando efectos considerables en la salud de las

personas y graves consecuencias a nivel socioeconómico y en el ámbito de los derechos humanos en todos los países, y la mala salud mental se asocia asimismo a los cambios sociales rápidos, a las condiciones de trabajo estresantes, a la discriminación de género, a la exclusión social, a los modos de vida poco saludables, a los riesgos de violencia y mala salud física, entre otros.

Otro trastorno neurológico que afecta a 50 millones de personas en el mundo es la epilepsia, la principal característica de este trastorno neurológico es la presencia de crisis epilépticas espontáneas resultado de descargas sincrónicas de una población neuronal debido a un dinamismo anormal de las redes neuronales. Las crisis epilépticas se clasifican en parciales y generalizadas; la principal diferencia entre ellas es que las crisis parciales se originan en una población neuronal y no se expanden a todo el sistema nervioso central, mientras que las generalizadas sí lo hacen, según Herrera, Toledo y Fleury (2016, p. 1)

La epilepsia es un complejo sintomático heterogéneo, un trastorno crónico caracterizado por crisis convulsivas recurrentes, estas son crisis finitas de disfunción cerebral que provocan descargas anormales de las neuronas, sus causas son cuantiosas e incluyen una variedad de enfermedades neurológicas, desde infecciones hasta neoplasias y lesiones encefálicas; en algunos subgrupos se ha demostrado que la herencia es un factor predominante, según Porter y Meldrum (2012 p.403)

Los defectos de un solo gen, por lo general de naturaleza autosómica dominante, que afectan a aquellos que codifican conductos iónicos controlados por voltaje o receptores de GABA_A han mostrado contribuir con un pequeño número de las epilepsias generalizadas familiares. En general, en una familia se observan múltiples síndromes epilépticos incluyendo, por ejemplo, convulsiones febriles, crisis de ausencia y epilepsia y epilepsia mioclónica juvenil, según Porter y Meldrum (2012 p.403)

La epilepsia es un padecimiento con una etiología multifactorial, en particular, en los últimos años, la relevancia de los procesos inmunológicos e inflamatorios en su etiopatogenia ha sido destacada. Durante décadas, se mantuvo la creencia de que las neuronas epilépticas eran las iniciadoras de las convulsiones, sin embargo, evidencias recientes han puesto de manifiesto la

importancia de la relación entre las células cerebrales (neuronas, pero también células gliales) y las células inmunes periféricas según Herrera, Toledo y Fleury (2016, p. 1)

La Organización Mundial de la Salud (2004, p.1) determina que el tratamiento de la epilepsia se debe iniciar siempre con un único fármaco, pero la elección de un antiepiléptico solo se puede hacer de manera individual y dependerá de la eficacia del fármaco y la tolerancia del paciente al tratamiento. Si un fármaco no reduce las convulsiones después de haberse administrado a dosis terapéuticas plenas durante un período adecuado o si no es tolerado, debería ser sustituido gradualmente por otro, y no se retirará el primer fármaco hasta que la nueva pauta esté bien establecida. Si la monoterapia no es eficaz, se recomienda administrar una combinación de dos fármacos y puede ser preciso probar varias pautas antes de encontrar la más adecuada.

Elección del antiepiléptico en el tratamiento de los trastornos convulsivos.

- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, parciales simples y complejas:

La carbamacepina, la fenitoína, el fenobarbital y el valproato son ampliamente usados en el tratamiento de estas patologías. Sin embargo, cada uno de estos fármacos se asocia a efectos adversos idiosincrásicos y relacionados con la dosis, y se aconseja vigilar la función hematológica y hepática, sobre todo con la carbamacepina y el valproato, según la Organización Mundial de la Salud (2004, p.1)

- Ausencias:

La etosuximida y el valproato son ampliamente usados en el tratamiento de las ausencias y son habitualmente bien tolerados. No obstante, la etosuximida puede, raramente, producir lupus eritematoso y psicosis que requiere interrupción inmediata, pero prudente. Las ausencias se asocian con frecuencia con convulsiones tónico-clónicas y es preferible el valproato pues es eficaz en ambos trastornos, según la Organización Mundial de la Salud (2004, p.1)

- Convulsiones tónicas, convulsiones atónicas y ausencias atípicas:

El fenobarbital o la fenitoína son ampliamente utilizados en las convulsiones tónicas, el valproato o el clonazepam en las convulsiones atónicas, y el clonazepam en las ausencias atípicas, según la Organización Mundial de la Salud (2004, p.1)

- Convulsiones mioclónicas:

El valproato es ampliamente utilizado y muy eficaz en las convulsiones mioclónicas juveniles. Sin embargo, el valproato y este tipo de convulsión se asocia a una elevada tasa de recidiva y con frecuencia es necesario continuar el tratamiento de manera indefinida. Otras convulsiones mioclónicas con frecuencia son resistentes al tratamiento y algunas no tienen una base epiléptica. El valproato o el clonazepam pueden ser útiles en estos casos y otros antiepilépticos pueden ser útiles en casos intratables. Ambos fármacos son bien aceptados, aunque se ha descrito tolerancia al clonazepam, según la Organización Mundial de la Salud (2004, p.1)

- Espasmo infantil (epilepsia mioclónica infantil):

Los espasmos infantiles, que suelen estar asociados a daño cerebral grave, pueden ser resistentes a los antiepilépticos. El clonazepam puede ser útil en algunos casos resistentes, según la Organización Mundial de la Salud (2004, p.1)

- Convulsiones febriles:

Las convulsiones febriles de corta duración suelen responder al baño con agua tibia y antipiréticos como el paracetamol. Las convulsiones febriles recurrentes o prolongadas, es decir las que duran 15 minutos o más se tratan con diazepam, por vía rectal en solución o por inyección intravenosa, con el fin de prevenir una posible lesión cerebral.

La profilaxis intermitente, con diazepam administrado al inicio de la fiebre, puede prevenir la recurrencia de las convulsiones febriles, pero solo en una pequeña proporción de niños. El uso de antiepilépticos para la profilaxis continua es controvertido; probablemente está indicado solo en una pequeña proporción de niños como los que presentan la primera convulsión durante los primeros 14 meses de vida o los que ya tienen anomalías neurológicas evidentes o que han presentado con anterioridad convulsiones focales o prolongadas. El fenobarbital se puede administrar en esta indicación, pero se requiere una vigilancia clínica cuidadosa y hay que ajustar la dosis para minimizar el riesgo de efectos adversos. El valproato, aunque es eficaz, no está recomendado debido a un mayor riesgo de hepatotoxicidad en niños pequeños, según la Organización Mundial de la Salud (2004, p.1)

Las interacciones medicamentosas son frecuentes cuando se administran antiepilépticos, dado que son compuestos utilizados en forma crónica, muchas veces durante toda la vida, por lo que existen, potencialmente, interacciones con diversos tipos de fármacos que se utilizarán para

otras enfermedades. Muchas veces se emplea en forma concomitante anticonvulsivos y psicofármacos, dado que la incidencia de trastornos psiquiátricos en sujetos con epilepsia es alta y algunos de los primeros compuestos son utilizados para tratar cuadros psiquiátricos (especialmente trastornos del estado de ánimo) u otros problemas clínicos (migrañas o dolor neuropático, entre otros), según Spina, Pisani y Leon (2017, p.1)

En los últimos años aparecieron varios psicofármacos nuevos, principalmente antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los de serotonina y noradrenalina (IRSN), así como antipsicóticos de segunda generación. Los ISRS han reemplazado, en gran medida, a los compuestos de primera generación utilizados para los trastornos depresivos, dado que son más seguros y mejor tolerados. También son administrados en pacientes con otros tipos de problemas psiquiátricos, como la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos alimentarios y el dolor crónico como la neuropatía diabética y la fibromialgia, según Spina, Pisani y Leon (2017, p.1)

Clasificación de los fármacos antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos.

Los fármacos utilizados fundamentalmente en el tratamiento de la esquizofrenia son los llamados antipsicóticos (ATP) cuyo inicio se remonta a la segunda mitad del siglo XX, con el descubrimiento de la Clorpromacina (Largactil). Según la guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia (2009, p. 21)

Existen varias formas de clasificar las antipsicóticos, los tradicionales o clásicos y los de nueva generación o atípicos. Esta clasificación responde a criterios farmacológicos y clínicos, también se puede clasificar por su estructura química. (Ver anexo la tabla # 14 con la clasificación). Basado en la guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia (2009, p.22), los antipsicóticos se pueden clasificar en dos grandes grupos los típicos o de primera generación tales como: clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, haloperidol, y los atípicos o de segunda generación que son los más utilizados pues cuentan con un mecanismo de acción más selectivo y también tienen la indicación para la manía y la profilaxis del trastorno bipolar dentro de los cuales se encuentran clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazol,

ziprasidona, paliperidona, risperidona, asenapina, lurasidona y por ende menos efectos secundarios.

Según, Lázaro (2016, p. 4) los antipsicóticos atípicos, a diferencia de los típicos, se unen menos a los receptores dopaminérgicos de las vías nigroestriada y tuberoinfundibular que a los mesolímbicos, por lo cual, no presentan una incidencia tan elevada de efectos extra piramidales e incrementan poco o nada los niveles de prolactina, poseen mayor afinidad por receptores serotoninérgicos, en especial los 5 HT₂, lo cual contribuye favorablemente a su eficacia clínica.

Desde la introducción de los antipsicóticos de segunda generación (ASG), su prescripción ha incrementado notablemente en mujeres con enfermedad mental, y cada vez son más las mujeres embarazadas expuestas, sin embargo, la información disponible respecto de la seguridad de estos fármacos en gestantes es todavía limitada, hay alguna evidencia que relaciona olanzapina y clozapina con un mayor riesgo de diabetes gestacional y macrosomía en el neonato, pero es evidente que el tratamiento de la enfermedad mental durante el embarazo es vital y promueve mejores resultados para la madre y el infante. Actualmente, olanzapina y quetiapina son los ASG más frecuentemente usados durante el embarazo y a pesar de algunos riesgos observados, parecen seguros en general, según Camuñas et al (2016, p.16)

Los trastornos psicóticos como los bipolares y otros pueden empeorar durante la gestación y el posparto inmediato, los riesgos conocidos teratogénicos, obstétricos, neonatales y para la madre si esta sufre un trastorno mental que pueda tratarse con antipsicóticos permiten afirmar que, en general, el riesgo del trastorno no tratado es mayor que el derivado del uso de antipsicóticos y que la reducción del psicoticismo mejora el pronóstico general de las gestantes, según Bertolin y Soler (2009, p. 138)

Según, Bertolin y Soler (2009, p. 138) la clozapina y la piperazina están en la categoría B, es aconsejable evitar en lo posible el consumo de todos durante la lactancia, las recomendaciones actuales más solventes indican que ha de mantenerse el control óptimo de los trastornos mentales graves durante el embarazo, el periodo del posparto y el ulterior, que debe considerarse en alto riesgo a las mujeres en esas condiciones y que tanto ellas como sus embarazos hay que monitorizarlos de forma continua y la decisión médica de tratar o no con antipsicóticos es crucial

ponderar juiciosamente la relación riesgo/beneficio, con la participación de la pareja o representante legal, de otros médicos y en su caso, del farmacéutico clínico.

Por otro lado, se encuentran los antidepresivos en este grupo terapéutico no existe grandes diferencias en cuanto a su eficacia global, velocidad de respuesta o eficacia a largo plazo. No obstante, difieren en sus propiedades farmacológicas, las interacciones y los efectos secundarios a largo plazo, la probabilidad de aparición de síntomas de abstinencia y la facilidad de ajuste de dosis, si el tratamiento no se tolera o no se responde a la medicación, no quiere decir que los demás fármacos también vayan a fracasar, según Kaplan y Sadock (2015, p. 376)

La selección del tratamiento inicial depende de la cronicidad de la afección, del curso de la enfermedad, de la historia familiar de la enfermedad y de su respuesta al tratamiento, de la intensidad de los síntomas, de otras afecciones médicas generales o de afecciones psiquiátricas concurrentes, de la respuesta al tratamiento de otras fases agudas anteriores, de las posibles interacciones farmacológicas y de las preferencias del paciente.

En general, entre el 45% y el 60% de los pacientes ambulatorios con un trastorno de depresión mayor no complicado, es decir con otras enfermedades psiquiátricas y médicas generales mínimas, no crónico y no psicótico que empiezan el tratamiento médico responden a él, es decir, se alcanza una reducción de al menos el 50% de los síntomas basales. No obstante, solo el 35-50% de los casos alcanzan la remisión, es decir la ausencia prácticamente total de los síntomas depresivos, según Kaplan y Sadock (2015, p. 376)

Cuando el tratamiento inicial no tiene éxito, lo normal es cambiar a uno alternativo o aumentar la dosis del actual, la elección entre cambiar de un fármaco inicial único a uno nuevo frente a la opción de añadir un segundo fármaco al primero, se basa en la historia farmacológica previa del paciente, el grado de beneficios logrados con el tratamiento inicial y las preferencias del paciente.

Como norma se prefiere cambiar de fármaco o aumentar la dosis después del fracaso del tratamiento inicial, por otro lado, los procedimientos de aumento de dosis son útiles para los pacientes que han conseguido algún efecto favorable con el tratamiento inicial, pero que no han

alcanzado la remisión, los procedimientos de aumento de dosis mejor estudiados son los que utilizan litio u hormona tiroidea, también se utiliza la combinación de un ISRS y bupropión, de hecho no hay ningún procedimiento combinado que haya demostrado de forma concluyente que es más eficaz que otro, según Kaplan y Sadock (2015, p. 377) y los antidepresivos se clasifican en cuatro grupos principalmente, y se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 4: Clasificación de los antidepresivos

Antidepresivo tricíclicos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina.	Otros antidepresivos
Amitripilina	R,S- Citalopram	Duloxetina	Atomoxetina
Amoxapina	S-Citalopram	Venlafaxina	Bupropión
Clomipramina	Fluoxetina		Mirtazapina
Desipramina	Fluvoxamina		Nefazodona
Doxepina	Paroxetina		Reboxetina
Imipramina	Sertralina		Trazodona
Maprotilina			
Nortriptilina			
Protriptilina			
Trimipramina			

Fuente: Goodman y Gilman (2012)

Y la otra patología frecuente con la esquizofrenia, según Flórez (2014, p. 477) es la epilepsia; es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. La crisis epiléptica se produce por una descarga paroxística, hipersincrona, excesiva e incontrolada de gran número de neuronas. En las epilepsias focales la descarga se inicia en un foco o grupo de neuronas de características anómalas, y en las generalizadas, de forma dispersa.

Esta descarga se propaga después a estructuras normales adyacentes cuya activación sincronizada produce las alteraciones electroencefalográficas (EEG) intercríticas (entre crisis), las alteraciones EEG durante la crisis y las manifestaciones clínicas requieren la propagación de la descarga a áreas intracerebrales más lejanas que condicionan las características de las crisis.

Las epilepsias y síndromes epilépticos son un conjunto de entidades nosológicas heterogéneas, secundarias en su mayor parte a causas genéticas o a lesiones adquiridas, los síndromes epilépticos se caracterizan por un conjunto de signos y síntomas que incluyen el tipo de

crisis, la localización anatómica, los factores desencadenantes, la edad de comienzo, la gravedad, la cronicidad, su carácter diurno o nocturno, y algunas veces su pronóstico, pero que no tienen necesariamente una etiología común, el tipo de epilepsia es importante, tanto en la selección de antiepiléptico como en la respuesta al mismo. Siguiendo un criterio histórico, los antiepilépticos se clasifican en:

Tabla 5: Clasificación de los antiepilépticos

Primera generación	Etosuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona.
Segunda generación	Ácido valproico, benzodiazepinas, carbamazepina.
Tercera generación	Acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, tiagabina, topiramato y zonisamida.
Uso restringido	ACTH y corticoides, estiripentol, rufinamida y vigabatrina

Fuente: Flórez (2014)

En general, los antiepilépticos de segunda generación supusieron un avance sobre los de primera generación y han ido desplazándolos como primera opción de tratamiento, los de tercera generación tienen una eficacia y tolerabilidad similar a los de segunda generación, por lo que han conseguido desplazarlos como primera opción de tratamiento; se utilizan en general como segunda opción de tratamiento o como coadyuvantes en casos de resistentes.

Algunos de tercera generación han aumentado la posibilidad de tratamiento de las ausencias (lamotrigina), mioclonias (levetiracetam), el síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia (estiripentol y topiramato), el síndrome de Lennox-Gastaut (lamotrigina, rufinamida y topiramato) y los espasmos epilépticos (vigabatrina), otros tienen ventajas farmacocinéticas, ausencia de interacciones, menos efectos adversos o menos reacciones idiosincráticas, que los hacen preferibles en subgrupos de pacientes: niños, ancianos, mujer embarazada o si toma anticonceptivos, enfermos hepáticos, renales o con problemas psiquiátricos, o con porfiria o que toman inmunosupresores o antineoplásicos por los efectos negativos de los antiepilépticos inductores, según Flórez (2014, p. 478)

Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.

Los cuatro objetivos fundamentales del tratamiento de la esquizofrenia son el control de los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de los episodios psicóticos, mejorar la calidad de vida y facilitar la integración socio-laboral y familiar del paciente esquizofrénico, según el Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia, 2010).

El tratamiento debe realizarse de forma individualizada, ofreciendo un correcto abordaje farmacológico, así como eficaces intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales, los antipsicóticos continúan siendo fármacos de primera línea en la terapéutica de estos trastornos, porque mejoran los síntomas de los pacientes y reducen el número de hospitalizaciones y recaídas, según Lázaro (2016, p. 11)

Todos los fármacos antipsicóticos tienen la indicación para el tratamiento de la esquizofrenia y muchos de los atípicos también para la manía y la profilaxis del trastorno bipolar, los antipsicóticos de primera generación tienen además la indicación para psicosis, agitación psicomotriz, conducta impulsiva violenta o peligrosa y tratamiento de la ansiedad severa a corto plazo, entre los que tiene evidencia científica son: haloperidol, ziprasidona, tiotixeno, flupentixol y clorpromacina.

Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia deberían recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos, la elección del medicamento dependerá del manejo de la fase aguda, la tolerancia del paciente al mismo y la presentación de eventos adversos, según Gómez et al (2014, p. 29)

Puesto que en la esquizofrenia se necesita un tratamiento a largo plazo, se deben evitar fármacos de primera opción los antipsicóticos con más susceptibilidades metabólicas, sobre todo aumento de peso, la ziprasidona y el aripiprazol son los antipsicóticos atípicos más neutrales en cuanto al peso y al metabolismo, en tanto que la asenapina y la iloperidona también tienen características metabólicas favorables, la ziprasidona y el aripiprazol se comercializan en

formulación intramuscular, lo que permite continuar el tratamiento farmacológico iniciado por vía parenteral en el servicio de urgencias, según Meyer (2012, p. 422)

Rahola y Mico (2013, p. 291) indican que la clorpromacina marcó el inicio de la psicofarmacología en el año 1950, y en la siguiente década se comercializaron más de 20 neurolépticos como formas de liberación retardada que mejoran el cumplimiento de los pacientes, sin embargo, en el año 70 sufrió un proceso de estancamiento. La biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.2) indica que la clorpromazina se usa para tratar los síntomas de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y para tratar los síntomas de manía en personas que padecen de trastorno bipolar, también para tratar problemas de conducta serios, como la conducta agresiva y explosiva y la hiperactividad en niños de 1 a 12 años de edad, y sirve para controlar las náuseas y los vómitos, para aliviar el hipo con más de un mes de duración y para aliviar la intranquilidad y el nerviosismo que pueden presentarse justo antes de una cirugía, entre otros.

Según, Tardy, Dold, Engel y Leucht (2014, p. 1) el flupentixol estuvo disponible por primera vez en el Reino Unido en 1965 y se ha utilizado para tratar la esquizofrenia, está disponible en forma de comprimido y como una inyección de acción prolongada.

La biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.2) indica que el tiotixeno se usa para tratar los síntomas de la esquizofrenia, al disminuir la excitación anormal del cerebro. Según las investigaciones, los adultos mayores con demencia que toman antipsicóticos como el tiotixeno, tienen mayores probabilidades de morir durante el tratamiento. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) no ha autorizado el uso del tiotixeno para el tratamiento de problemas de conducta en los adultos mayores con demencia.

El haloperidol se usa para tratar trastornos psicóticos y también tiene la capacidad de controlar los “tics” motrices, es decir la necesidad incontrolable de repetir ciertos movimientos del cuerpo y los “tics” verbales que es la necesidad incontrolable de repetir ciertos sonidos o palabras, en adultos y niños con síndrome de Tourette. Además, se utiliza para tratar problemas conductuales severos, como la conducta agresiva y explosiva o la hiperactividad en niños que no pueden ser

tratados con psicoterapia o con otros medicamentos, según la Biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.2)

Según, Hereu y Vallano (2011, p. 1) el haloperidol es el que dispone de más datos de eficacia en pacientes ancianos con demencia, por medio de una revisión sistemática de 5 ensayos clínicos aleatorizados, y entre los fármacos antipsicóticos atípicos son los que tienen más datos sobre su eficacia en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con demencia, según una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados hasta el año 2004.

Entre los antipsicóticos atípicos se encuentran: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, amisulprida. La amisulprida se utiliza en pacientes con episodios agudos cuando predominan los síntomas positivos de esquizofrenia, y en pacientes con esquizofrenia crónica, especialmente con síntomas negativos primarios y es un fármaco bien tolerado, según los estudios realizados, lo cual favorece la integración social, permite un buen cumplimiento terapéutico y un buen pronóstico de la enfermedad a largo plazo, según Carretero (2004, p. 149)

La biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.2) indica que el aripiprazol se usa para tratar los síntomas de esquizofrenia en adultos y adolescentes mayores de 13 años de edad, además se puede usar solo o con otros medicamentos para tratar episodios de manía o episodios mixtos en adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años de edad con trastorno bipolar y se puede combinar con antidepresivos para tratar la depresión cuando los síntomas no se pueden controlar solamente con antidepresivos.

Además, también para tratar una población entre 6 y 17 años de edad que tienen trastorno autista y puede ayudar a controlar una conducta irritable como, por ejemplo, agresión, berrinches y cambios de humor frecuentes en estos niños, y entre los niños entre 6 y 18 años de edad que tienen trastorno de Tourette la cual es una condición caracterizada por la necesidad de hacer movimientos repetitivos o repetir sonidos o palabras.

Otro antipsicótico de segunda generación es la ziprasidona, se usa para tratar los síntomas de esquizofrenia, también se usa para tratar episodios de manía tales como: frenesí, excitación anormal o estado de ánimo irritable o episodios combinados de síntomas de manía y depresión que ocurren a la misma vez en pacientes con trastorno bipolar, funciona al modificar la actividad de ciertas sustancias naturales en el cerebro. Al igual que el tiotixeno la FDA no tiene aprobación del ziprasidona para el tratamiento de problemas de comportamiento en personas mayores con demencia, según la Biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.2) e indica que las personas mayores con demencia, también pueden tener más posibilidades de tener accidentes cerebrovasculares o mini accidentes cerebrovasculares durante el tratamiento.

Dentro de este grupo se encuentra las tabletas de quetiapina y las tabletas de liberación prolongada, se utilizan para tratar los síntomas de esquizofrenia, también se usan solas o con otros medicamentos para tratar los episodios de manía o depresión en los pacientes con trastorno bipolar.

La biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.7) y la FDA indica que los niños, adolescentes y adultos jóvenes que toman antidepresivos para tratar la depresión u otras enfermedades mentales tienen más probabilidades de tener pensamientos suicidas que los niños, adolescentes y adultos jóvenes que no toman antidepresivos para tratar esas condiciones.

La olanzapina se usa para tratar los síntomas de la esquizofrenia en adultos, adolescentes de 13 años y mayores, también para tratar el trastorno bipolar que tengan el mismo rango de edad anteriormente mencionado, y funciona al modificar la actividad de ciertas sustancias naturales en el cerebro, según la biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.2)

La risperidona se usa para tratar los síntomas de esquizofrenia, y para tratar episodios de manía o episodios mixtos, es decir síntomas de manía y depresión que se presentan juntos en adultos, adolescentes y niños a partir de los 10 años con trastorno bipolar y a la vez funciona para tratar problemas de conducta como agresividad, autolesiones y cambios repentinos de estado de ánimo en adolescentes y niños de 5 a 16 años de edad con autismo, según la biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p.3)

El autismo es una enfermedad cuya neuropatología no se ha dilucidado bien, pero en algunos pacientes se manifiesta por accesos de conducta explosiva y comportamientos agresivos o autonocivos que pueden ser estereotípicos, la risperidona está autorizada por la FDA para tratar la irritabilidad que acompaña al autismo en los niños y en los adolescentes de 5 a 16 años de edad y se utiliza por lo regular para los problemas de perturbación de la conducta con el autismo y otras formas de retraso mental, según O 'Donnell y Shelton (2012, p. 436).

Según, Hereu y Vallano (2011, p. 3) la risperidona es el único fármaco antipsicótico que tiene autorizada en España la indicación del tratamiento sintomático de los cuadros psicóticos y episodios de agresividad severos en pacientes diagnosticados de demencia que no respondan a medidas no farmacológicas y para los que se haya descartado otras etiologías.

Dentro de la biblioteca nacional de medicina de los EE. UU (2017, p. 8), indica que la clozapina se usa para tratar los síntomas de esquizofrenia en pacientes que no han recibido ayuda con otros medicamentos o que han tratado de suicidarse y que probablemente intentarán matarse o lastimarse nuevamente, sin embargo, puede causar una afección grave en la sangre, desmayos y miocarditis entre otros. Tal y como lo confirma Lázaro (2016, p. 6) en situaciones particularmente resistentes se puede recurrir a la clozapina, antipsicótico de amplio espectro.

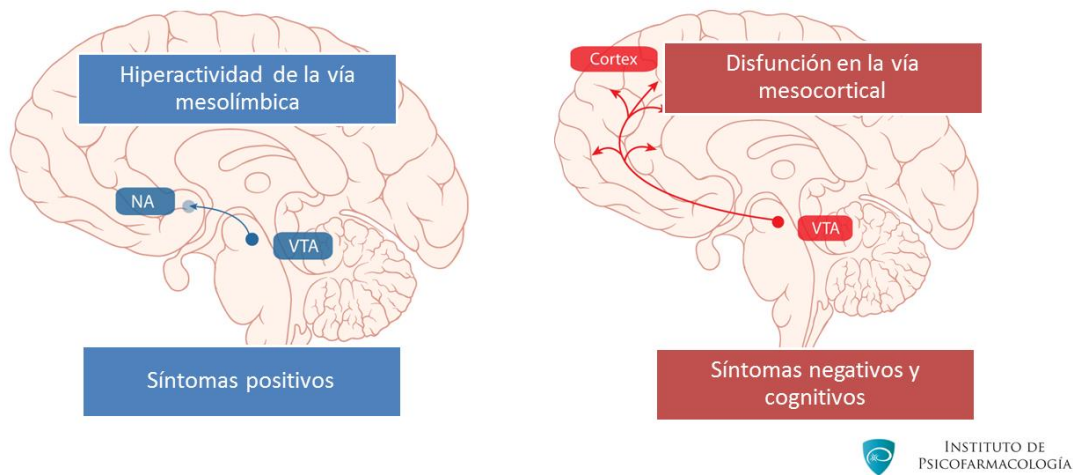
Mecanismo de acción de los antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos.

Las psicosis son de los síndromes psiquiátricos más graves, en su fisiopatología, están involucradas alteraciones de diversas vías neuroquímicas, y se fundamenta en la existencia de un desequilibrio dopaminérgico en el nivel de los sistemas mesolímbico y mesocortical, lo cual es causante, en gran medida, de la sintomatología que experimentan los pacientes, según Lázaro (2016, p. 11)

Según, el Instituto de Psicofarmacología, por medio del doctor Flavio (2017 p. 5) indica que el mecanismo de acción de los antipsicóticos típicos son: antagonistas D2, reducen la neurotransmisión en las 4 vías dopaminérgicas. El bloqueo de dos de estas vías puede producir efectos adversos, las otras dos están relacionadas con los síntomas de la esquizofrenia, también

bloquean los receptores de histamina 1, muscarínicos 1 y los adrenérgicos alfa 1. En la tabla 16 se presentan las características de los antipsicóticos típicos.

Figura 2: Vías dopaminérgicas y síntomas de esquizofrenia.



Fuente: Instituto de psicofarmacología

En esta imagen, del Instituto de psicofarmacología la vía mesolímbica se muestra en azul, la teoría dopaminérgica postula que los síntomas positivos tales como: delirios, alucinaciones y alteraciones formales del pensamiento podrían estar causadas por una hiperactividad de esta vía. En la otra figura, la vía mesocortical se muestra en rojo, actualmente hay investigaciones que sugieren que una disfunción de la vía mesocortical podría ser parte de la neurobiología de los síntomas negativos y cognitivos, es decir una activación excesiva de la vía mesolímbica está relacionada con los síntomas positivos, mientras que los síntomas negativos y cognitivos podrían estar causados por disfunción mesocortical.

Según, Ceruelo y García (2007, p. 639) el otro grupo son los antipsicóticos atípicos cuyo origen por medio de la clozapina presentan propiedades diferenciales comunes frente a los antipsicóticos atípicos tales como:

“Menos propensión a producir síntomas extra piramidales, en general, no producen un aumento en la secreción de prolactina, esto parecen deberse a un menor efecto dopaminérgico y una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos.”

También se confirma por el Instituto de psicofarmacología:

“La clozapina tiene muy alta afinidad por los receptores 5HT_{2A}, y menor afinidad por los receptores D₂ que el haloperidol. Esto llevó a investigadores como Meltzer a proponer que la diferencia clínica de clozapina podría estar relacionada con su alto índice 5HT₂/D₂”

Otra teoría del mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos es que estos se disocian rápidamente de los receptores D₂, esto sería una explicación posible para el menor riesgo de síntomas extra piramidales de fármacos como clozapina y quetiapina. Otro mecanismo sería al ser agonistas 5HT_{1A}. Esto incluye a drogas como ziprasidona, quetiapina y clozapina.

Los antipsicóticos clásicos presentan una farmacocinética con una absorción muy aceptable, tanto por vía oral como por vía parenteral, en la administración intramuscular cuando está disponible alcanza picos plasmáticos eficaces, aproximadamente a los 30 minutos y los efectos clínicos se manifiestan a los 15-30 minutos. A diferencia de la vía oral se alcanzan picos plasmáticos a las 1-4 Según Rahola y Mico (2013, p. 299) horas, no obstante, puede observarse una respuesta clínica óptima en la primera semana.

La diferencia entre la vía oral y la vía parenteral puede residir en la absorción incompleta del antipsicótico en el aparato gastrointestinal o de su metabolización durante el primer paso hepático, y se ha sugerido que diversos factores pueden interferir como antiácidos, café, tabaco o determinados alimentos. El metabolismo suele ser hepático y ocurre por medio de la conjugación con ácido glucurónico, hidroxilación, oxidación, desmetilación y formación de sulfoxidos, según Rahola y Mico (2013, p. 299)

A la vez indican que la semivida de eliminación suele oscilar para muchos antipsicóticos entre 10 y 30 horas, sin embargo, esta eliminación es parcial, porque debido a su alta liposolubilidad, gran cantidad se acumula en tejidos como grasa, pulmón o cerebro. Y las formas inyectables de acción prolongada tienen características farmacocinéticas particulares, estas preparaciones suelen necesitar mucho más tiempo que las formas convencionales para alcanzar el estado de equilibrio, por ejemplo las preparaciones de liberación prolongada de haloperidol o

flufenacina pueden requerir hasta 3 meses para alcanzar el estado de equilibrio, y es posible detectar niveles importantes de fármaco incluso meses después de haber interrumpido el tratamiento, según Rahola y Mico (2013, p. 299)

Por otro lado, según Rahola y Mico (2013, p. 299) se encuentran los antipsicóticos atípicos como la clozapina, este fármaco se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza picos plasmáticos máximos al cabo de 1-6 horas, se une en un 95% a las proteínas plasmáticas, es metabolizada por el hígado y genera tres metabolitos primarios, entre ellos, la desmetilclozapina, que es muy activa, y cuenta con una semivida de eliminación de 9-17 horas. No existe este un criterio uniforme en cuanto a la dosis óptima de clozapina, aunque se postula la utilización de dosis de 200-900 mg/día, dosis superiores a 550 mg/día se han asociado con la aparición de convulsiones.

Respecto de la farmacocinética de la risperidona, según Rahola y Mico (2013, p. 299) se absorbe bien por vía oral y es metabolizado en el hígado por el citocromo P-450 CYP2D6 a un metabolito, que también se presenta como fármaco (paliperidona), la dosis media oscilan entre 0,5 y 8 mg/día, las dosis superiores a 6 mg/día pueden provocar reacciones extra piramidales en pacientes sensibles, y después de su administración pueden alcanzar niveles plasmáticos máximos en 1 hora, y la semivida global de la risperidona y su metabolito es de 20 horas.

Otro antipsicótico atípico es la olanzapina, el cual se absorbe bien por vía oral y alcanza el nivel plasmático máximo a las 5 horas, la semivida de eliminación es de unas 27 horas, su principal metabolito es olanzapina-N-glucurónido, y sus otros dos metabolitos son olanzapina-N-óxido y N-desmetilolanzapina, respecto de la administración puede ser una vez al día con dosis iniciales de 5-10 mg/día, que pueden incrementarse hasta 20 mg/día y son bien tolerados, según varios estudios, y cuenta con varios tipos de presentaciones galénicas: oral normal, disolución rápida en la boca e inyectable de acción rápida, según Rahola y Mico (2013, p. 300)

Dentro de este grupo también se encuentra la quetiapina, la cual cuenta con una absorción oral óptima, este fármaco alcanza niveles plasmáticos máximos al cabo de 1,2-1,8 horas, la semivida oscila entre 2,2 y 3,2 horas, por lo que es necesario administrarla en dosis repetidas, y las dosis medias optimas son de 400 – 800 mg / día, según Rahola y Mico (2013, p. 300)

La ziprasidona es otro fármaco que cuenta con una farmacocinética lineal y las concentraciones máximas alcanzan a las 6-8 horas, la biodisponibilidad con alimentos esta próxima al 100% y sin alimentos al 60% por ende se recomienda administrarlo con comidas, las dosis recomendadas son de 80-160 mg/día, aunque pueden utilizarse dosis superiores, según Rahola y Mico (2013, p. 300)

También se encuentra la aripiprazol que se absorbe bien por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 87% y los niveles máximos se alcanzan a las 3 horas, las dosis son de 15-30 mg/día y puede administrarse antes o después de las comidas, según Rahola y Mico (2013, p. 301)

Y por último se encuentra la amisulprida, con una semivida de 12 horas y las dosis recomendadas son de 50 mg/día en los pacientes con distimia y de 400-800 mg/día en la esquizofrenia, pero se puede llegar hasta 1200 mg/día en pacientes con cuadros psicóticos agudos, según Rahola y Mico (2013, p. 301)

En España se comercializan antipsicóticos atípicos de acción prolongada tales como: el decanoato de flufenacina, palmitato de pipotiacina, decanoato de haloperidol y decanoato de zuclopentixol, que cuentan con la indicación de pacientes esquizofrénicos que no cumplan con la correcta medicación y como este es el principal motivo de recaídas, se formularon estas presentaciones galénicas especiales para estos pacientes, se administran cada 15- 30 días por vía intramuscular como tratamiento de mantenimiento en pacientes ya estabilizados.

Sin embargo estudios comparativos no han podido demostrar que el número de recaídas sea menor ni que dichas preparaciones sean superiores a las formulaciones orales, por otro lado, existe un porcentaje elevado de pacientes que tampoco cumplen con esta medicación, en particular aquellos en los que predominan los síntomas negativos, en los cuales los antipsicóticos de acción prolongada producen especialmente un deterioro neurocognitivo, de todos ellos el decanoato de zuclopentixol es al parecer, el que aporta mayores ventajas.

Y en cuanto a las sales de litio se absorben por vía gastrointestinal y alcanzan un tiempo máximo en plasma al cabo de 2-4 horas, con los preparados de liberación lenta se consiguen

concentraciones plasmáticas más estables, el volumen de distribución final es algo mayor que el total de agua corporal, el paso a través de la barrera hematoencefálica es lento y presenta una semivida de eliminación alrededor de 20-24 horas, según Castro, Ríó y Flórez (2014, p.545)

Para el caso de la depresión el mecanismo de acción antidepresiva más comúnmente aceptado es la inhibición específica provocada de forma inmediata sobre la actividad de las moléculas transportadoras de serotonina (SERT) y noradrenalina (NET) en la membrana presináptica de las respectivas neuronas cerebrales, de este modo aumenta la concentración de ambas aminas en el espacio sináptico con la consiguiente activación de los correspondientes receptores serotoninérgico y noradrenérgicos, tanto en la membrana postsináptica como en la presináptica y en este último caso, tanto los autorreceptores como los heterorreceptores en el soma o en la propia terminación neuronal, según Goodman y Gilman (2012, p. 536)

El dato clínico incontrovertible de que la eficacia antidepresiva tarde 2 o 3 semanas en iniciarse, a pesar de que la acción y respuesta bioquímica son inmediatas, desplaza la atención hacia mecanismos adaptativos y reguladores que pueden aparecer como consecuencia del aumento de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en el espacio sináptico y la consiguiente modificación de los diversos receptores monoaminérgicos, según Goodman y Gilman (2012, p. 536)

Muchos antidepresivos diferentes han establecido una estela de mejorías en su eficacia para el tratamiento de la depresión mayor, sin embargo, la eficacia de todos ellos presenta limitaciones, pues al menos el 20% de los pacientes deprimidos no responde a varios antidepresivos diferentes a dosis adecuadas.

Los esquemas terapéuticos que se utilizan con más frecuencia, referidos como antidepresivos de segunda generación, son los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina que poseen mayor eficacia y seguridad en comparación con los fármacos más antiguos, también se han desarrollado inhibidores relativamente selectivos de recaptación de noradrenalina como antidepresivos; por ejemplo: maprotilina y reboxetina, según O'Donnell y Shelton (2012, p. 398)

En los sistemas de monoamina, la recaptación del transmisor es el principal mecanismo por el cual la neurotransmisión se detiene; por tanto, la inhibición de tal recaptación puede mejorar dicha neurotransmisión, lo cual aparentemente se logra haciendo más lenta la salida del transmisor de la sinapsis y prolongando el tiempo de permanencia del transmisor en esta. Como consecuencia, mejorar la neurotransmisión puede llevar a cambios adaptativos, y los inhibidores de recaptación inhiben a cualquiera de los transportadores de serotonina: el transportador neuronal 5-hidroxitriptamina (5-HT), el transportador neuronal noradrenalina (NET) o ambos, según O'Donnell y Shelton (2012, p. 398)

Del mismo modo, los fármacos de primera generación que incluyen inhibidores de monoaminoxidasa (MAOI) y antidepresivos tricíclicos (TCA) también mejoran la neurotransmisión monoaminérgica: los inhibidores de la monoaminoxidasa impiden el metabolismo de monoamina y por tanto, mejoran el almacenamiento de neurotransmisores en los gránulos secretores, los antidepresivos tricíclicos por inhibición de la 5- hidroxitriptamina y la recaptación de noradrenalina, por lo tanto son más eficaces estos medicamentos de primera generación y presentan efectos secundarios e interacciones con fármacos y alimentos que limitan su uso en comparación con los medicamentos más recientes según O'Donnell y Shelton (2012, p. 398)

En el caso de los antidepresivos tricíclicos, debido a su potencial para causar efectos secundarios importantes, casi nunca se utilizan como fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión, sin embargo, han establecido su valor para el tratamiento de depresión profunda.

Los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos de primera generación son sinérgicos para el tratamiento de la depresión psicótica, por muchos años se han utilizado los antidepresivos tricíclicos de aminas terciarias por ejemplo: doxepina, amitriptilina, en dosis relativamente bajas para tratar el insomnio, también debido a la participación de noradrenalina y serotonina en la transmisión del dolor, comúnmente se utilizan estos fármacos para tratar una variedad de cuadro clínicos de dolor, según O'Donnell y Shelton (2012, p. 408)

Y en cuanto a la farmacocinética de los anticonvulsivantes, los parámetros que se alteran son las tasas de absorción y de excreción de un medicamento o metabolito, las interacciones más importantes cambian la cinética de sistemas enzimáticos que metabolizan los medicamentos por el citocromo p450, las glucuronil transferasas y las epóxido hidrolasas y por otro lado, se encuentra el desplazamiento de un medicamento de su proteína de unión en la sangre impactando los niveles séricos de la medicación, según Hernández y Marín (2017, p. 79)

Según Flórez (2014, p. 479) en función de los principales mecanismos de acción se pueden clasificar a los antiepilépticos en los siguientes grupos.

Tabla 6: Mecanismo de acción de los antiepilépticos.

Inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje:	Inactivación rápida:	Inactivación lenta:
	Carbamazepina, eslicarbazepina, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina y rufinamida.	lacosamida
Inhibidores de canales de calcio dependientes de voltaje.	Canales P/Q activados por alto voltaje: Gabapentina y pregabalina	Canales T activados por bajo voltaje: Etosuximida
Potenciadores del tono gabaérgico:	Canales T activados por bajo voltaje: Etosuximida	Por inhibición de la GABA-transaminasa: Vigabatrina Por activación de receptores GABA _A : Benzodiazepinas, estiripetol y fenobarbital
Antagonistas de receptores AMPA:	Perampanel	
Moduladores de las proteínas SV2A de las vesículas sinápticas.	Canales P/Q activados por alto voltaje: Gabapentina y pregabalina Levetiracetam y bribaracetam.	

Antiepilépticos que actúan por múltiples mecanismos de acción.	Ácido valproico, topiramato y zonisamida.	
--	---	--

Fuente: Flórez (2014)

Los tipos de crisis se determinan por una serie muy definida de patrones de ondas del EEG y síntomas que afectan el sistema motor y sensorial del sujeto que padece la enfermedad epiléptica. En las crisis parciales hay indicio clínico o del EEG, de inicio local, en tanto que en las generalizadas hay más de un foco de inicio, según Bustamante (2003, p.2)

- Crisis tónico clónica:

Probablemente la más conocida por el dramatismo de los síntomas motores involucrados, se caracteriza por la rigidez tónica de las extremidades seguida de relajación a la que le sucede una fase clónica con temblor en todo el cuerpo, es común que la persona que padece la crisis se lesione gravemente la lengua por mordedura accidental y suele haber incontinencia urinaria, el EEG evidencia varios focos de inicio, según Bustamante (2003, p.2)

- Crisis ausencias:

Se caracteriza al EEG por presentar varios focos de inicio. Su comienzo es repentino y de cese abrupto, si bien su duración es muy breve, de 10 a 45 segundos, puede ocurrir un centenar de veces durante el día, hay alteración de la conciencia y puede estar asociado con temblor de párpados y extremidades; puede haber automatismos, los ataques de ausencia comienzan en la niñez o en la adolescencia, según Bustamante (2003, p.2)

- Crisis espasmos infantiles:

Es un síndrome epiléptico de origen bilateral con varios focos de inicio demostrados por EEG, el primer ataque ocurre antes del primer año de edad y suele estar asociado a retardo mental, se caracteriza por temblores mioclónicos breves y recurrentes del cuerpo y flexiones o extensiones repentinas del cuerpo o brazos, según Bustamante (2003, p.2)

- Crisis parcial con sintomatología elemental:

Al EEG se observa un foco de inicio específico que no se propaga, no se altera la conciencia ni la atención y el sujeto puede describir el ataque en detalle. Los síntomas motores se caracterizan por movimientos repentinos de las extremidades, de corta duración (60-90 segundos), según Bustamante (2003, p.2)

- Crisis parcial compleja:

El EEG revela un foco de inicio con escasa propagación, usualmente es de carácter bilateral. La mayoría surgen del lóbulo temporal, área de mayor susceptibilidad a la hipóxia e infecciones. La mayoría de los sujetos presentan automatismos que no recuerdan, aunque perciben una advertencia antes de la crisis. Hay una clara alteración de conciencia, la mirada fija, balanceo y caídas. La crisis suele durar de 30 a 120 segundos y produce cansancio una vez finalizada la crisis, según Bustamante (2003, p.2)

- Crisis parcial con generalización secundaria:

Se caracteriza por una crisis parcial seguida de una crisis tónico-clónica, ambas con las características ya descritas anteriormente, según Bustamante (2003, p.2)

- Estatus epiléptico:

Se trata de una sucesión de crisis tónico clónicas de más de 30 minutos de duración o de varios episodios cortos, hay pérdida de la conciencia, la cual no se recupera durante las crisis ni entre ellas, es un trastorno vitalicio con riesgo de vida para el sujeto que la padece. Por ello es fundamental el inmediato auxilio cardiovascular y respiratorio con tratamiento de apoyo de oxígeno, monitoreo cardíaco, valores iónicos de plasma, entre otros según Bustamante (2003, p.2)

Según Porter y Meldrum (2012 p.423) en un estado epiléptico el diazepam es el fármaco más eficaz en la mayoría de los pacientes para detener los ataques y se administra por vía intravenosa en forma súbita hasta una dosis total máxima de 20 a 30 mg en adultos; el diazepam intravenosa puede deprimir la respiración y con menos frecuencia la función cardiovascular y debe contarse de inmediato con recursos para la reanimación durante su administración; algunos médicos prefieren el lorazepam, que tiene un efecto equivalente al del diazepam y tal vez una acción un poco más prolongada y en pacientes que no se encuentran en realidad en medio de una

convulsión, se puede omitir el tratamiento con diazepam y tratar al individuo de inmediato con un fármaco de acción prolongada como la fenitoína.

En pacientes que no responden a la fenitoína se puede administrar fenobarbital en dosis fuertes: de 100 a 200 mg por vía intravenosa, hasta un total de 400 a 800 mg. La depresión respiratoria es una complicación frecuente, en especial si ya han administrado benzodiazepinas y no debe dudarse en instituir la intubación y ventilación artificial, según Porter y Meldrum (2012 p.423)

Tabla 7: Farmacoterapia anticonvulsiva, según el síndrome epiléptico.

Síndrome/Crisis	1ª Elección	2ª Elección	3ª Elección
Parciales			
<i>Sintomatología elemental</i>	Fenitoína	Gabapentina	
<i>Complejas (Psicomotoras)</i>	Carbamazepina		
<i>Generalización secundaria</i>	Fenitoína	Fenobarbital	Gabapentina
Generalizadas			
<i>Tónico clónicas (Gran Mal)</i>	Fenitoína	Fenobarbital	Carbamazepina
<i>Ausencias (Pequeño Mal)</i>	Ácido Valproico	Etosuximida	
<i>Espasmos infantiles</i>	Fenobarbital		
Estatus Epiléptico	Diazepam i.v. bolo Diazepam inf. lenta	Fenitoína	(1)

Fuente: Bustamante (2003)

Fenitoína: Su mecanismo de acción es un bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje en estado inactivo, inhibiendo la propagación de descargas del foco epiléptico. No afecta el umbral de estímulo (inicio del foco), la farmacocinética: absorción oral lenta y variable, su vida media es larga (10-60 hrs) y dosis dependiente, debido a su metabolismo hepático con cinética saturable y las reacciones adversas son: alteraciones hematológicas: trombocitopenia, neutropenia, hiperplasia gingival, hirsutismo, náuseas, vómitos, dolor epigástrico; ataxia, incoordinación motora, según Bustamante (2003, p. 6)

Fenobarbital y primidona: Su mecanismo de acción, la primidona es metabolizada en el organismo a fenobarbital y a feniletilmalonamida, el cual es unas 16 veces menos potente que el fenobarbital, aumentan el flujo de iones cloro en el canal GABAA, aumentando la probabilidad de

tiempo abierto del canal y el tiempo promedio de apertura. Se ha sugerido también la posibilidad que a concentraciones terapéuticas pueda bloquear canales de sodio dependientes de voltaje en su estado inactivado. Inhibe la propagación de descargas del foco epiléptico, su farmacocinética: absorción oral lenta y completa, poseen metabolismo hepático, ambos son inductores enzimáticos como todo barbitúrico, tienen vida media larga y excreción renal y las reacciones adversas son somnolencia, sedación (con tolerancia a estos efectos), osteomalacia que se corrige con vitamina K; anemia megaloblástica corregible con ácido fólico, y alteración de la coagulación que se recupera con vitamina K. Al igual que la fenitoína, el fenobarbital influye negativamente en las facultades cognitivas, retrasando el aprendizaje en niños, según Bustamante (2003, p. 6)

Carbamazepina: Su mecanismo de acción: bloqueo frecuencia y voltaje dependiente del canal de sodio inactivado. Inhibe propagación del foco epiléptico, farmacocinética. Absorción oral completa, lenta. Metabolismo hepático vida media larga (15 a 36 hrs), es auto inductor de su propio metabolismo y las reacciones adversas puede producir hepatitis. Somnolencia, visión borrosa, diplopía, ataxia, dermatitis, alteraciones hematológicas: neutropenia, agranulocitosis y anemia aplásica. Además de su acción antiepiléptica, controla los paroxismos dolorosos en la neuralgia esencial del trigémino y en otras neuralgias faciales genuinas, por su acción antineurálgica selectiva, según Bustamante (2003, p. 7)

Etosuximida: Mecanismo de acción, es un antagonista de canales de calcio tipo T, la farmacocinética, absorción oral completa, no se une a proteínas plasmáticas y tiene buena distribución al líquido céfalo raquídeo; no se acumula en el tejido adiposo. Tiene vida media larga (60 hrs adulto, 30 hrs niños), su metabolismo es hepático y su excreción es renal, y las reacciones adversas son: náuseas, vómitos, somnolencia, letargo, mareo, urticaria, dermatitis y reacciones hematológicas, según Bustamante (2003, p. 7)

Ácido valproico: Su mecanismo de acción, a diferencia de los demás antiepilépticos, el ácido valproico no actúa sobre un receptor farmacológico, sino que ejerce su acción sobre tres enzimas: inhibe las enzimas GABA-transaminasa y semialdehído deshidrogenasa y estimula la enzima glutamato deshidrogenasa. Como resultado, se produce un aumento del neurotransmisor inhibitorio GABA.

Su farmacocinética, absorción oral completa y rápida. metabolismo hepático, alta unión a proteínas plasmáticas, y las reacciones adversas son: náuseas, vómitos (se minimiza con los alimentos). Somnolencia, cefaleas. Se ha descrito una posible insuficiencia hepática mortal en los primeros 6 meses de administración en niños menores de 2 años. Está absolutamente contraindicado en el primer trimestre de embarazo por inducir defecto del tubo neural y espina bífida, según Bustamante (2003, p. 7)

Gabapentina: Es un antiepiléptico derivado del GABA y relacionado estructuralmente a este. De reciente introducción en Chile, está indicado como terapia aditiva en crisis epilépticas parciales y en crisis parciales con generalización secundaria, en pacientes que no han obtenido control satisfactorio con los anticonvulsivantes convencionales solos o en combinación. Su mecanismo de acción no está del todo dilucidado, pero se postula que se une a receptores no GABA-érgicos específicos en neuronas del hipocampo, hiperpolarizando el potencial de membrana. Su característica farmacocinética más importante, a diferencia del GABA, radica en su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, según Bustamante (2003, p. 7)

Interacciones de los antidepresivos y antiepilépticos

Para la mayoría de los antidepresivos, las interacciones con otros medicamentos aparecen a los 3-5 días, para fármacos de semivida larga, como la fluoxetina, pueden detectarse mucho más tarde. Para el caso de los inhibidores de la monoaminoxidasa el mayor problema que plantean los IMAO es el de sus interacciones, sin ser excepcional que se produzcan muertes; la gran lista de interacciones se debe a dos motivos: el gran número de aminas que son sustrato de la enzima y la inhibición no selectiva que los IMAO ejercen sobre las enzimas hepáticas.

Pueden producirse tres tipos fundamentales de alteraciones: crisis hipertensivas, síndrome serotoninérgico y exacerbación o prolongación de las acciones que normalmente llevan a cabo algunos fármacos o compuestos por ejemplo el alcohol, el tiempo durante el cual pueden producirse interacciones se prolonga hasta más allá de las 2 semanas, debido a su efecto inhibitor irreversible, entre los múltiples fármacos o drogas con los que pueden interactuar los IMAO destacan: anfetaminas, cocaína, meperidina y otros opiáceos, descongestionantes nasales, propranolol,

antidepresivos heterocíclicos, dopamina, noradrenalina y otros simpaticomiméticos, según Govantes, Oca y Ayuso (2013)

El síndrome serotoninérgico se produce comúnmente por interacción de fármacos serotoninérgico por ejemplo ISRS, antidepresivos heterocíclicos, el triptófano, el litio y con los IMAO, los síntomas característicos de este trastorno son inquietud, mioclono, hiperreflexia, diaforesis, temblor y escalofríos, se han descrito casos mortales de síndrome serotoninérgico en sobredosis con moclobemida asociada a citalopram y clomipramina, según Govantes, Oca y Ayuso (2013).

Entre los fármacos con los que pueden interaccionar los antidepresivos tricíclicos destacan los anticoagulantes orales, pues inhiben el metabolismo de estos y pueden llegar a alargar su semivida hasta en un 300% con peligro de hemorragias, por otra parte, los barbitúricos, el tabaco y muchos anticonvulsivantes pueden reducir las concentraciones de antidepresivos heterocíclicos al incrementar su metabolismo hepático; entre los inhibidores de su metabolismo se hallan algunos neurolépticos, el metilfenidato y determinados esteroides, como los anticonceptivos orales.

Los antidepresivos heterocíclicos también pueden ser desplazados de las proteínas a las que se fijan por competición con otros fármacos, como fenitoína, aspirina y fenotiacinas; debido a su acción farmacodinámica, los antidepresivos heterocíclicos pueden asimismo potenciar la acción de las aminas de acción directa o indirecta, incrementando los efectos presores de agentes simpaticomiméticos como la fenilefrina, se ha descrito muerte por asociación de antidepresivos heterocíclicos con anestésicos locales combinados con vasoconstrictores según Govantes, Oca y Ayuso (2013).

Los ISRS y otros nuevos antidepresivos pueden producir una inhibición de las enzimas del citocromo P-450. Destacan las interacciones de los ISRS con los antidepresivos heterocíclicos por inhibición de diferentes enzimas por ejemplo la CYP2D6; como ejemplo la fluoxetina en dosis de 60 mg puede incrementar las concentraciones de desipramina por encima del 600% estas interacciones pueden desencadenar delirium, convulsiones, deterioro neurológico y alteraciones de la conducta cardiaca.

La paroxetina y la fluoxetina son más potentes inhibiendo el CYP2D6 que los restantes ISRS, otros sustratos de esta enzima que pueden ocasionar notables complicaciones clínicas son fármacos antiarrítmicos por ejemplo la flecainida y antipsicóticos como las fenotiacinas, el haloperidol entre otros, según Govantes, Oca y Ayuso (2013)

Entre los nuevos antidepresivos con más potencia inhibidora sobre el CYP3A4 se encuentran la fluvoxamina y la fluoxetina; estas pueden incrementar las concentraciones de alprazolam, carbamacepina y otros fármacos. La flovoxamina inhibe también potentemente el CYP1A2, pudiendo incrementar las concentraciones de warfarina, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina parecen producir, en cambio, un efecto mínimo o nulo sobre las concentraciones de este anticoagulante, según Govantes, Oca y Ayuso (2013)

Por otro lado, también se encuentran las interacciones de los anticonvulsivantes y para la gabapentina, la biodisponibilidad de este medicamento puede disminuir hasta el 20% cuando se administra con antiácidos, pero la administración crónica no interfiere en la administración de litio, según Kaplan y Sadock (2015, p. 938)

El topiramato tiene pocas interacciones con otros anticonvulsivos, puede incrementar las concentraciones de fenitoína hasta en un 25% y las de ácido valproico en un 11%, pero no afecta a las de carbamazepina, fenobarbital o primidona, sus concentraciones se reducen en un 40% y un 48% con la administración concomitante de carbamazepina o fenitoína, no debería combinarse con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida o la diclofenamida, pues podría aumentar el riesgo de nefrolitiasis o problemas relacionados con la temperatura corporal según Kaplan y Sadock (2015, p. 938)

Un caso similar ocurre con la zonisamida, pues es importante no combinar con inhibidores de la anhidrasa carbónica, por el riesgo nefrolitiasis que se asocia al incremento de las concentraciones sanguíneas de urea, según Kaplan y Sadock (2015, p. 938)

Las concentraciones séricas de fenitoína pueden aumentar con la ingestión aguda de alcohol y con la administración de amiodarona, antagonistas H₂, clordiazepoxido, cimetidina, diazepam, disulfiram, estrógenos, fenotiazinas, fluoxetina, isoniazida, metilfenidato, salicilatos y trazodona, los fármacos que pueden reducir las concentraciones de fenitoína son carbamazepina y reserpina, así como el abuso crónico de alcohol según, Kaplan y Sadock (2015, p. 938)

Es importante tener presente las interacciones farmacológicas; las cuales se presentan en la tabla 8, según Kaplan y Sadock (2015, p. 1046)

Tabla 8: Interacciones farmacológicas del ácido valproico

Fármaco	Interacciones farmacológicas comunicadas del ácido valproico
Litio	Aumento de temblor
Antipsicóticos	Aumento de la sedación y los efectos extrapiramidales; delirium y estupor (solo un informe)
Clozapina	Aumento de la sedación; síndrome confusional (solo un informe)
Carbamazepina	Psicosis aguda; ataxia, náuseas, letargia; posible reducción de las concentraciones séricas de ácido valproico.
Antidepresivos	La amitriptilina y la fluoxetina pueden elevar las concentraciones séricas de ácido valproico.
Diazepam	El ácido valproico puede incrementar sus concentraciones séricas.
Clonazepam	Crisis de ausencia (raras; solo se han notificado casos de pacientes ya epilépticos)
Fenitoína	El ácido valproico puede disminuir sus concentraciones séricas.
Fenobarbital	El ácido valproico incrementa sus concentraciones séricas; aumento de la sedación.
Anticoagulantes	Posible potenciación de su efecto.
Otros depresores del SNC	Aumento de la sedación.

Fuente: Kaplan y Sadock (2015)

Efectos adversos de los fármacos antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos

Los antipsicóticos son aminas antipáticas que se utilizan ampliamente para el tratamiento de ciertos trastornos psiquiátricos por su capacidad de inhibir los receptores D2, desafortunadamente, algunos de los más utilizados, particularmente los de segunda generación producen efectos metabólicos indeseados como ganancia de peso, hipertrigliceridemia e hiperglucemia, con incremento del riesgo cardiovascular, según Busto y Lasuncion (2013, p.1)

Según Franch y Molina (2016, p. 1) la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se asocian a una elevada morbimortalidad debido a factores de salud inherentes a la propia enfermedad, factores genéticos y factores asociados al tratamiento psicofarmacológico, indican que el perímetro abdominal y los niveles de colesterol HDL son los parámetros que parecen tener mayor relevancia en el síndrome metabólico como factores predictores en la evolución a largo plazo.

Los pacientes con esquizofrenia tienen una esperanza de vida menor en comparación con la población general y más riesgo de morir por enfermedad cardiovascular, estos hechos se han atribuido a la elevada prevalencia de síndrome metabólico, pues existen numerosos datos en la literatura médica que profundizan sobre la influencia de la esquizofrenia y del tratamiento antipsicótico en la aparición del síndrome metabólico, según Aguilar, Coronas y Caixas (2012, p. 542)

Lo anterior se confirma, según Gutiérrez y García (2015, p. 20) quienes indican que los antipsicóticos son fármacos muy utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar debido a sus propiedades eutimizantes, antimaníacas y antidepresivas, este trastorno presenta una alta tasa de comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas, especialmente con los trastornos de ansiedad, el abuso de sustancias, los trastornos de la conducta alimentaria, los trastornos de personalidad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Según, Lázaro (2016, p. 4) los antipsicóticos son fármacos seguros, con un alto índice terapéutico y muchas de las reacciones adversas constituyen una extensión de sus acciones farmacológicas y como consecuencia de su efecto anticolinérgico, pueden ocasionar estreñimiento,

sequedad bucal, retención urinaria, taquicardia y visión borrosa. Paradójicamente son capaces de producir ansiedad intensa e inquietud, cefalea, mareos y somnolencia diurna.

Se confirma lo anterior, según Pérez, Gil, Pina y García (2010, p. 273) que indica que entre los efectos adversos se encuentra el bloqueo adrenérgico, el cual produce hipotensión ortostática y sedación; el bloqueo colinérgico- muscarínico, estreñimiento y sequedad de mucosas, y el histaminérgico, aumento de peso y sedación.

Entre las reacciones neurológicas más importantes, se encuentran los efectos extra piramidales tales como: el parkinsonismo, acatisia, y las distonías agudas aparecen en los primeros días o semanas de iniciar el tratamiento antipsicótico y se deben al bloqueo de receptores D₂ en interneuronas estriatales colinérgicas de los ganglios basales (vía nigroestriatal). En la mayoría de los casos desaparecen con disminución de la dosis y administración de fármacos anticolinérgicos, según Lázaro (2016, p. 4) Ver en el anexo, tabla # 17.

El parkinsonismo es más frecuente en mujeres mayores, a menudo se confunde con los síntomas negativos o con depresión postpsicótica de la propia enfermedad, pues puede manifestarse, además de con síntomas motores, con disminución de la espontaneidad e las expresiones faciales, del habla y de los movimientos corporales, así como ineptitud social, pérdida de interés y aplanamiento afectivo, sus consecuencias son la no aceptación por parte del paciente, la exacerbación de síntomas psiquiátricos, las conductas violentas e incluso el riesgo suicida, según Rahola y Mico (2013, p. 302)

Lo anterior ocurre cuando el bloqueo de los receptores D₂ en el cuerpo estriado supera el 75-80% y ocurre un incremento relativo de la actividad colinérgica, pero también se rompe el equilibrio con otros neurotransmisores tales como: glutamato, GABA, 5-HT, noradrenalina, histamina, colecistocinina, somatostatina, oxitocina, sustancia P, dinorfina, a la par que disminuye la concentración de calcio, según Rahola y Mico (2013, p. 302)

Respecto de la acatisia, puede aparecer con el bloqueo del 60-65% de los receptores D₂, incluso por debajo del necesario para obtener el efecto antipsicótico (65-75%) es un efecto muy

mal aceptado por el paciente, que puede impulsarlo a un intento suicida o actos agresivos, según Rahola y Mico (2013, p. 302)

Por otro lado, se encuentran las distonías agudas, las cuales se deben al bloqueo dopaminérgico en los ganglios basales, la incidencia es mayor en los varones jóvenes especialmente si coexiste un hipoparatiroidismo o una hipocalcemia, según Rahola y Mico (2013, p. 302)

A diferencia del parkinsonismo y la distonía aguda provocada por los antipsicóticos, fenomenología y el tratamiento de la acatisia indican afectación de estructuras fuera de la vía nigroestriatal, la acatisia se observa muy a menudo durante el tratamiento con dosis elevadas de antipsicóticos típicos de gran potencia, pero también puede verse con los antipsicóticos atípicos, incluidos los que tienen afinidades débiles por el receptor D₂ por ejemplo: la quetiapina y aripiprazol.

Además, en el caso de los antipsicóticos atípicos (principalmente con clozapina y olanzapina) aparece un elevado riesgo de producirse alteraciones del perfil glucémico y lipídico asociadas a la ganancia ponderal, pudiendo derivar en la aparición de un síndrome metabólico asociado. Tal y como lo indica la guía de práctica clínica sobre trastorno de la personalidad (2011, p. 182) los antipsicóticos de primera generación destacan por el elevado riesgo de efectos extra piramidales e hiperprolactinemia y los de segunda generación por el aumento de peso y síndrome metabólico.

Cortes (2011, p. 305) define el síndrome metabólico como:

“La conjunción de factores de riesgo cardiometabólicos entre los cuales son: resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, estado protrombótico y estado pro inflamatorio”.

Según, Rahola y Mico (2013 p. 304) la diabetes tipo II se ha asociado a la administración de los nuevos antipsicóticos, especialmente la clozapina y la olanzapina; además la prevalencia de diabetes tipo II es tres veces superior en los esquizofrénicos que en la población general. La risperidona parece ser la única que no se asocia con diabetes, pero cuando se desglosa por edades

en los pacientes menores de 40 años, la diabetes se asocia con todos los nuevos antipsicóticos; de 40 a 49 años, con todos menos con risperidona; de 50 a 59 años, con olanzapina y risperidona, y a partir de los 60 años, con ninguno.

Los antipsicóticos típicos causan un incremento importante de los niveles séricos de prolactina en comparación con los antipsicóticos atípicos (amisulprida, risperidona y paliperidona). La asenapina, la olanzapina y la ziprasidona tienen un efecto más ligero sobre los niveles de prolactina. La lurasidona y la quetiapina no parecen inducir un incremento de la prolactina, mientras que el aripiprazol, incluso en dosis altas, induce una disminución de la prolactina.

En el manejo clínico de la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos se puede valorar el cambio a un fármaco con perfil de impacto menor sobre la prolactina o el tratamiento integrado con un tratamiento que no afecte o disminuya los niveles séricos de prolactina, por ejemplo, con el litio, siempre teniendo en cuenta el equilibrio entre efectividad y tolerabilidad y el perfil y las necesidades del paciente, según Murru y Varo (2015, p. 13)

Las consecuencias clínicas más comunes y conocidas de la hiperprolactinemia por uso de antipsicóticos son los síntomas sexuales y reproductivos, con diferentes características según género, pero recientemente se ha presentado mayor evidencia de una afectación también en la densidad mineral ósea, carcinogénesis y sistema cardiovascular, aunque estos efectos precisan actualmente de mayor evidencia, se han de tener en cuenta a la hora de prescribir fármacos antipsicóticos especialmente en pacientes susceptibles a desarrollarlos, por ende se considera de especial interés prevenir y minimizar los efectos de la hiperprolactinemia por uso de antipsicóticos así como, una vez instaurada, valorar su gravedad y afectación clínica y poderla manejar y en su caso tratar, considerando la actuación de otras disciplinas, según Rubio y Usall (2013, p. 27)

Las reacciones adversas de los antipsicóticos típicos anteriormente mencionadas, según Ceruelo y García (2007, p. 639) algunos se encuentran en la tabla # 5 y son: síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca, y b) prolongación del

intervalo QTc, que puede conducir a la aparición de Torsade de Pointes (causa por la que se retiró del mercado la tioridazina en 2005).

Tabla # 9: Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos, según su clasificación por estructura química.

Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática
Fenotiazinas				
Clorpromazina	+++	+	+++	+++
Flufenazina	+	++++	+	+
Levomepromazina	+++	+	+++	+++
Perfenazina	++	++	++	+
Pipotiazina	+	+	++	+++
Tioproperezina	+	+++	+	+
Trifluoperazina	+	++++	+	+
Butirofenonas				
Haloperidol	+	+++	+	+
Tioxantenos				
Zuclopentixol	+++	+++	+	+
Ortopramidas				
Amisulprida	+	+	+	+
Sulpirida	+	++	+	+
Tiaprida	+	+	+	+

Fuente: Ceruelo y García (2017)

Algunos estudios que muestran aumento de la mortalidad relacionada con el empleo de antipsicóticos clásicos y atípicos en pacientes ancianos con demencia, en particular cuando se utilizan a dosis elevadas durante períodos prolongados, describiéndose alteraciones del ritmo cardiaco, es decir, prolongación de los intervalos Q T y P R, depresión del segmento ST, trastornos isquémicos cerebrales y muerte súbita; razones que obligaron a retirar la tioridazina del mercado en muchos países.

Por otro lado, los antidepresivos tricíclicos también tienen efectos similares a la quinidina sobre la conducción cardiaca que pueden poner la vida en riesgo con dosis excesivas y limitan el uso de estos, en pacientes con cardiopatía coronaria, esta es la principal razón por la que no deben administrarse por más de una semana a un paciente nuevo; aún durante tratamiento de sostén, solo un muy limitado suministro deberá estar disponible para el enfermo en cualquier momento, como otros antidepresivos, los TCA también bajan el umbral para convulsiones, según O'Donnell y Shelton (2012, p. 412)

Según, Lázaro (2016, p. 6) una reacción adversa poco frecuente, grave y de causa alérgica que puede aparecer al inicio del tratamiento aproximadamente en los primeros 3 meses, con clozapina es la agranulocitosis, este efecto es indeseable y de difícil previsión y reversible al suspender la medicación, por lo que se recomienda hacer controles hematológicos estrictos durante los dos primeros años en pacientes que estén expuestos al fármaco.

Y según la Organización Mundial de la Salud (2010, p. 14) el riesgo de una agranulocitosis mortal es alrededor de diez veces mayor con la clozapina que con otros antipsicóticos, este es uno de los efectos adversos que pueden poner en peligro la vida del paciente, por ende, es necesario el que se realiza mediante recuentos sanguíneos completos y periódicos, y la clozapina también se asocia a miocarditis, miocardiopatía y embolia pulmonar.

Los antipsicóticos atípicos muestran otras reacciones adversas tales como: la aparición de convulsiones o el aumento de peso que favorece el incumplimiento del tratamiento. La epilepsia es una enfermedad definida en la práctica clínica, según *la International League Against Epilepsy* (ILAE) como:

"Una enfermedad neurológica con la presencia de 2 o más crisis convulsivas que se presenten en más de 24 h por separado o una crisis convulsiva no provocada con una alta probabilidad al menos del 60% de recurrencia"

Esta enfermedad neurológica aumenta su incidencia con la edad, lo que acarrea un problema de salud en el grupo etario de adultos mayores, pues estos presentan más comorbilidades, lo que conlleva mayores interacciones farmacocinéticas; en orden de frecuencia, se encuentran los antidepresivos, los antipsicóticos, las benzodiazepinas, los suplementos tiroideos, los antiácidos, los bloqueantes de calcio, la warfarina y por último, la cimetidina, según Hernández y Marín (2017, p. 79)

Según Rahola y Mico (2013 p. 303) menciona que la clozapina disminuye el umbral convulsivo, pero solo el 1,5% de los pacientes tratados con dosis de hasta 600 mg/día presentaron convulsiones y respecto al incremento de peso empezó a destacarse como efecto secundario con la introducción de la clozapina, al igual que la olanzapina producía mayor aumento de peso que la quetiapina y la risperidona; aunque este efecto podría deberse en parte a la acción antihistamínica

y antiserotoninérgica, no es posible descartar otros mecanismos, como la inducción de la secreción de leptina.

Los antipsicóticos clásicos se caracterizan por producir síntomas extra piramidales e incrementos de la prolactina, con consecuencias clínicas importantes, debido al bloqueo de los receptores D₂ en las vías nigroestriada y tuberoinfundibular. En cuanto a los atípicos la clozapina, olanzapina y quetiapina, no difieren en la incidencia de síntomas extrapiramidales respecto del placebo, según Rahola y Mico (2013 p. 302)

Es importante mencionar que la clozapina y la olanzapina producen menos discinesia tardía, sin embargo, hay otros efectos adversos que deben tenerse en cuenta, como la hipotensión ortostática inducida por clozapina, risperidona y quetiapina, la acción sedativa de clozapina, risperidona y quetiapina y cierto efecto anticolinérgico poco frecuente con clozapina y menos con olanzapina, según Rahola y Mico (p. 302, 2013)

A parte de los efectos adversos existen ciertas interacciones que se deben evitar, pues al combinar alcohol y antipsicóticos, puede ocurrir un aumento de la depresión del sistema nervioso central, con deterioro de la concentración, somnolencia y letargia. Por otro lado, indica la Organización Mundial de la Salud (2010, p. 15) si se mezclan los antipsicóticos con anticonvulsivos, los antipsicóticos disminuyen el umbral de las crisis convulsivas y por lo tanto pueden antagonizar la acción de los anticonvulsivos, por el contrario si los antipsicóticos se mezclan con barbitúricos, puede esperarse un aumento de los efectos sedantes, además se debe tomar en cuenta que la carbamazepina reduce las concentraciones de haloperidol, y los antipsicóticos antagonizan la acción terapéutica de la levodopa y viceversa.

Los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos varían en función del sexo de los pacientes, pues las mujeres tienen un peso medio inferior al de los hombres, y, además, a nivel farmacocinético tienen un menor aclaramiento de algunos antipsicóticos como la clozapina y olanzapina, por ende, cabe destacar el incremento del intervalo QT corregido, entre los efectos secundarios extrapiramidales, la acatisia es más frecuente en mujeres al igual que el riesgo de padecer de síndrome metabólico, además esta población femenina tiene más probabilidades de

aumentar el peso tras tratamientos prolongados, sobre todo con clozapina y olanzapina, la prolactina se incrementa más en las mujeres que en los varones tras tratamiento antipsicótico, este efecto secundario es más frecuente con amisulpride, risperidona y paliperidona, según Sáez, et al (2014, p. 1)

Castro, Rio y Flórez (2014, p.545) expone que las reacciones adversas del litio aparecen cuando las concentraciones son superiores a 1 mEq/L suelen presentarse trastornos intestinales y anorexia, por encima de 1, 5 mEq/L aparecen sacudidas musculares, hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalografías e incluso convulsiones, estos efectos adversos son más probables en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dieta sin sodio o sometidos a tratamiento con diuréticos que provoquen una depleción de este ion.

En estos casos, la eliminación urinaria del litio será menor o bien aumentará su reabsorción, por lo que el riesgo de intoxicación será mayor, el litio también puede alterar la función tiroidea y producir bocio, además reduce la acción de la vasopresina y pueden aparecer los síntomas de la diabetes insípida y un aspecto muy debatido es su posible acción teratógeno al administrarlo en los primeros meses del embarazo, según Castro, Rio y Flórez (2014, p.545)

Los conocimientos actuales en el campo de la farmacogenética que tienen relación con las reacciones adversas a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, hay numerosas investigaciones que han intentado determinar variantes genéticas que permitan predecir el riesgo individual de padecer efectos secundarios al tratamiento con antipsicóticos; múltiples estudios determinan que polimorfismos de las enzimas del citocromo P450 y de los receptores dopaminérgicos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de trastornos del movimiento inducidos por antipsicóticos, según Farre, Arranz, Blanco, Catalán, y Pérez (2012, p. 15)

Por otro lado, tanto el sistema serotoninérgico como la leptina se han relacionado con el control del apetito, y variantes del receptor 5-HT_{2C} y del gen de la leptina pueden estar asociadas al aumento de peso en el contexto del tratamiento con estos fármacos, estudios centrados en el riesgo de agranulocitosis con clozapina han concluido que variantes del sistema mayor de

histocompatibilidad pueden ser responsables de un incremento del riesgo de aparición de esta reacción adversa, según Farre, Arranz, Blanco, Catalán, y Pérez (2012, p. 15)

También se pueden presentar otras afecciones comórbidas como la obesidad; los pacientes esquizofrénicos parecen presentar más obesidad en comparación con la población general, con índices de masa corporal más elevados que otras personas comparables en cuanto a edad y sexo de la población general. Esto se debe, por lo menos en parte a un desequilibrio nutritivo y a la reducción de la actividad psicomotora; este aumento de peso a su vez es un factor que contribuye al aumento del riesgo de morbimortalidad cardiovascular y de padecer diabetes y otros trastornos asociados a la obesidad como la hiperlipidemia y la apnea obstructiva del sueño, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 316)

La esquizofrenia se asocia con un aumento del riesgo de padecer diabetes mellitus de tipo 2, este hecho se debe, probable y parcialmente a la asociación con la obesidad ya mencionada, pero también existen datos que indican que los fármacos antipsicóticos provocan diabetes mediante un mecanismo directo, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 316)

Numerosos antipsicóticos ejercen efectos directos sobre la electrofisiología cardíaca, además la obesidad, una tasa de hábito tabáquico más elevada, la diabetes, la hiperlipidemia y el sedentarismo, todos ellos de forma independiente, aumentan el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 316)

Se ha observado que los enfermos esquizofrénicos presentan un riesgo de infección por el VIH 1,5-2 veces superior que a población general; se considera que esta asociación se debe a que los enfermos practican actividades que compartan un riesgo mayor de infección, como practicar sexo sin protección, la promiscuidad y un mayor consumo de sustancias, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 316)

También se ha notificado una prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica superior en los pacientes esquizofrénicos respecto de la población general; el aumento de la tasa

del hábito tabáquico es un factor obvio que contribuye a este problema, y es posible que sea la única causa, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 316)

Y el riesgo en los pacientes esquizofrénicos de sufrir artritis reumatoide se corresponde con un tercio del que presenta la población general; esta asociación inversa se ha reproducido varias veces, y su significado no se ha esclarecido, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 316)

A veces resulta difícil detectar los efectos adversos de los antidepresivos, pues existe una tendencia generalizada a no dar importancia a las quejas somáticas de los pacientes psiquiátricos.

En la tabla # 10 se muestran los efectos adversos más relevantes de los diferentes grupos, según Govantes, Oca y Ayusa (2013, p.312)

Tabla # 10: Efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos.

Fármaco	Efecto adverso
IMAO	Afectación hepática, somnolencia, cansancio, hipotensión, sequedad de boca, sudación, estreñimiento, ganancia de peso.
Antidepresivos heterocíclicos	Sequedad bucal, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, glaucoma agudo, sedación, somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, mareo, disfunción sexual, reacciones de tipo extra piramidal.
ISRS	Náuseas, diarrea, estreñimiento, insomnio, somnolencia, temblor, mareo, cefalea, sequedad de boca, sudación, anorexia, nerviosismo, reacciones extra piramidales, galactorrea, amenorrea, hiperprolactinemia, glaucoma agudo.
Bupropión	Cefalea, insomnio, ansiedad, intranquilidad, irritabilidad, temblor, mareos, sequedad de boca, anorexia, crisis convulsivas, hipertensión.
Venlafaxina	Náuseas, boca seca, insomnio, mareo, somnolencia, estreñimiento, debilidad, hipertensión arterial.
Reboxetina	Boca seca, estreñimiento, cefalea, sudación, insomnio, alteraciones urinarias, impotencia
Moclobemida	Insomnio, náuseas, cefalea, agitación, parestesias, hepatotoxicidad.

Mirtazapina	Sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, incremento del apetito, ganancia de peso.
Duloxetina	Mareo, náuseas, sequedad de boca, cefalea, parestesias, vómitos, diarrea, insomnio, somnolencia, ansiedad, pérdida de peso, disfunción eréctil, cansancio, estreñimiento, dispepsia.

Fuente: Govantes, Oca y Ayuso (2013)

Un aspecto fundamental a la hora de iniciar terapia antiepiléptica es el paciente al que se va a administrar el tratamiento, la edad condiciona el tipo de fármaco, y se debe evitar en niños y ancianos los fármacos que puedan alterar la conducta, el grado de vigilia y las funciones cognitivas, como fenobarbital, primidona fenitoína y las benzodiazepinas, estos fármacos también han de evitarse en pacientes con algún tipo de deterioro cognitivo, en mujeres y adolescentes, es importante evitar el ácido valproico por sus potenciales efectos secundarios (alopecia, amenorrea y obesidad).

En personas con sobrepeso, hay que evitar el valproato, mientras que en personas con tendencia a perder peso se evitarán la zonisamida y el topiramato. Es importante conocer los fármacos que ya está tomando el paciente para evitar interacciones farmacológicas. A la hora de iniciar un tratamiento como este, que se mantendrá a largo plazo de forma diaria y cuyo cumplimiento es fundamental para su efectividad, es necesario conocer el estilo de vida del paciente para asegurar la continuidad y también se deben considerar los efectos adversos, según Meca y Mora (2009, p. 333)

Meca y Mora (2009, p. 333) señalan que los antiepilépticos producen gran cantidad de efectos secundarios, aunque en pocas ocasiones son graves y condicionan la suspensión del tratamiento. Los efectos secundarios pueden depender de la dosis, los cuales varían en función del fármaco en cuestión; los más frecuentes suelen ser: somnolencia, mareo, cefalea, fatiga y alteraciones cognitivas o del comportamiento, aunque dependen de cada fármaco. Son más frecuentes en el comienzo del tratamiento.

El inicio progresivo con escalada de dosis, así como el control plasmático de los fármacos de forma periódica, es fundamental para evitarlos. Y las reacciones idiosincrásicas, no

dependientes de la dosis: exantema, discrasias sanguíneas y hepatotoxicidad son los más frecuentes, el eritema multiforme es uno de los más severos, suponen la suspensión del tratamiento.

La decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico ha de realizarse de acuerdo con el paciente y su familia, informándolos de manera clara y concisa de los riesgos de recidiva. Por norma general, cuando un paciente se encuentra libre de crisis entre 3 y 5 años y ya no persiste la causa de la epilepsia, se puede plantear la suspensión del tratamiento, aunque ha de ser un proceso individualizado para cada paciente (tipo de crisis, control de las crisis, entre otros.). En ocasiones, los tratamientos se mantienen de por vida. La retirada debe ser siempre progresiva y lenta para minimizar el riesgo de crisis. Las recidivas suelen ser más frecuentes en el primer año tras la suspensión del fármaco, en caso de politerapia, se suele iniciar la retirada del fármaco que se presume menos eficaz, según Meca y Mora (2009, p. 333)

Diagnóstico diferencial

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (2008, p.368) determina que el diagnóstico de trastorno delirante solo se establece cuando la idea delirante no es debida a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o a una enfermedad médica, a diferencia de un *delirium*, una demencia o un trastorno psicótico debido a enfermedad médica pueden presentarse con síntomas que sugieren un trastorno delirante.

A la vez el trastorno delirante puede distinguirse de la esquizofrenia y del trastorno esquizofreniforme por la ausencia de los demás síntomas característicos de la fase activa de la esquizofrenia por ejemplo: alucinaciones auditivas o visuales acusadas, ideas delirantes extrañas, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, síntomas negativo, y si se compara con la esquizofrenia, el trastorno delirante suele producir menos deterioro de la actividad laboral y social, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (2008, p.368)

Sin embargo, puede resultar difícil distinguir los trastornos del estado de ánimo con síntomas psicóticos del trastorno delirante, porque los síntomas psicóticos asociados a los trastornos del estado de ánimo suelen implicar la presencia de ideas delirantes no extrañas, sin alucinaciones claras y el trastorno delirante frecuentemente lleva asociados síntomas afectivos, la distinción depende de la relación temporal entre la alteración afectiva y las ideas delirantes y de la gravedad de los síntomas afectivos, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (2008, p.368)

Debe realizarse el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos si las ideas delirantes se presentan exclusivamente durante episodios afectivos. Si bien los síntomas depresivos son frecuentes en el trastorno delirante, habitualmente son leves, remiten en tanto que persisten los síntomas delirantes y no son tributarios de un diagnóstico independiente de trastorno del estado de ánimo. A veces, síntomas afectivos que cumplen totalmente los criterios para un episodio afectivo están superpuestos a la alteración delirante.

El trastorno delirante solo puede diagnosticarse si la duración total de todos los episodios afectivos sigue siendo breve, en relación con la duración total de la alteración delirante. Si los síntomas que cumplen los criterios para un episodio afectivo están presentes durante una parte sustancial de la alteración delirante por ejemplo el equivalente delirante del trastorno esquizoafectivo, entonces el diagnóstico apropiado es trastorno psicótico no especificado, acompañado por el de trastorno depresivo no especificado o el de trastorno bipolar no especificado, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (2008, p.368)

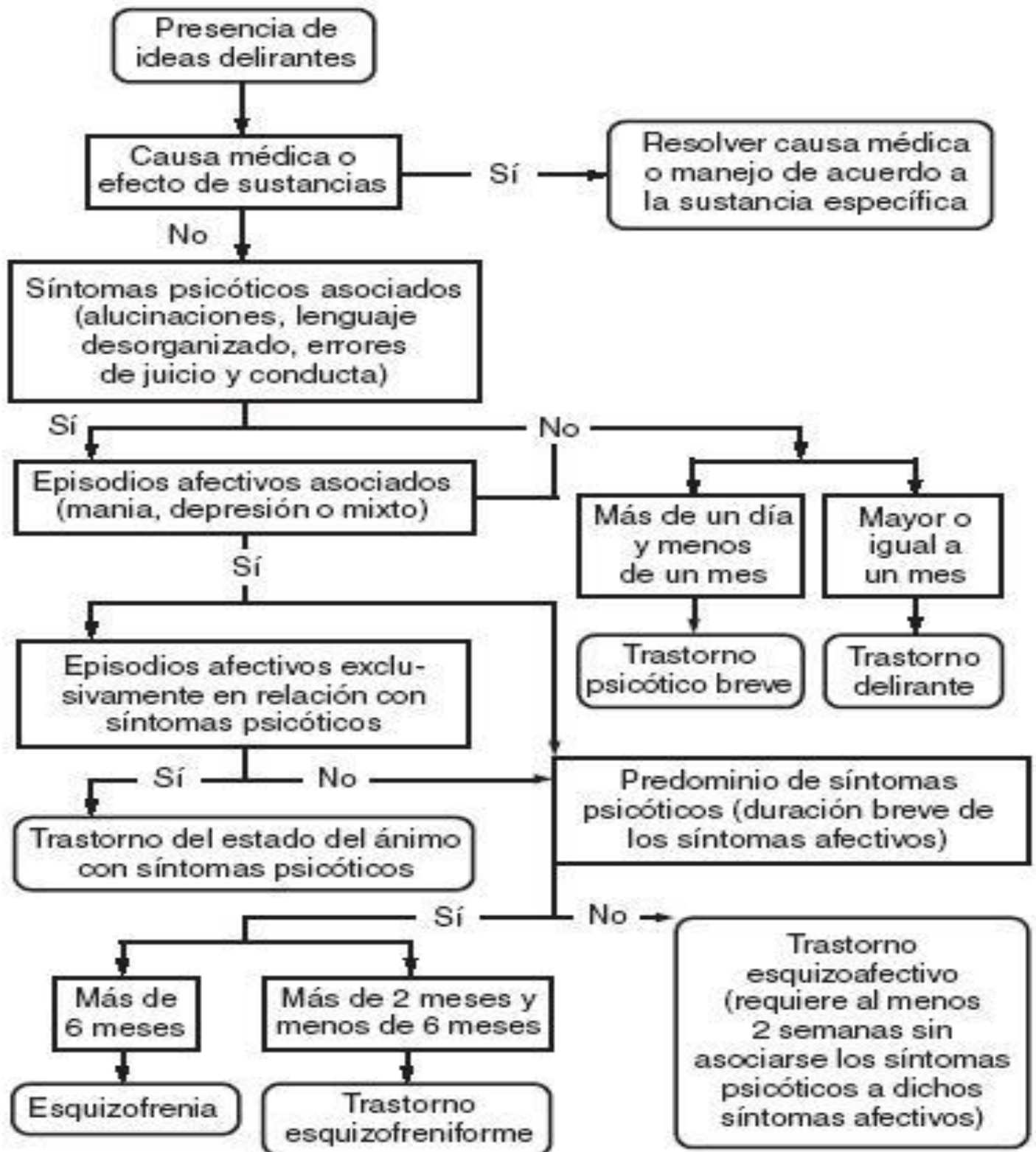
Los sujetos con un trastorno psicótico compartido pueden presentar síntomas parecidos a los que se observan en el trastorno delirante, pero la alteración tiene una etiología y un curso característicos. En el trastorno psicótico compartido las ideas delirantes aparecen en el contexto de una relación muy estrecha con otra persona, son formalmente idénticas a las de esa otra persona y se atenúan o desaparecen cuando el sujeto con el trastorno psicótico compartido es separado del sujeto con el trastorno psicótico primario.

El trastorno psicótico breve se diferencia del trastorno delirante por el hecho de que los síntomas delirantes duran menos de 1 mes. Puede hacerse un diagnóstico de trastorno psicótico no especificado si no se dispone de información suficiente para elegir entre el trastorno delirante y otros trastornos psicóticos o para determinar si los síntomas presentes son provocados por alguna sustancia o son la consecuencia de alguna enfermedad médica, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (2008, p.368)

A veces es difícil establecer los límites entre el trastorno obsesivo-compulsivo (especialmente con poca conciencia de enfermedad) y el trastorno delirante. La capacidad de los sujetos con un trastorno obsesivo-compulsivo para reconocer que las obsesiones o las compulsiones son excesivas o irrazonables se da a lo largo de un *continuum*. El juicio de realidad puede perderse en algunos sujetos y la obsesión puede alcanzar proporciones delirantes (p. ej., la creencia de que uno ha causado la muerte de alguien por el hecho de haberlo deseado).

Si las obsesiones evolucionan hacia creencias delirantes persistentes que representan una parte sustancial del cuadro clínico, puede ser adecuado realizar un diagnóstico adicional de trastorno delirante. En el trastorno paranoide de la personalidad, al contrario que en el trastorno delirante, no hay creencias delirantes persistentes o bien definidas, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (2008, p.368)

Figura # 3: Algoritmo diferencial en episodios psicóticos.



Fuente: Barriguete (2011)

Terapias preventivas en los trastornos mentales.

Es indispensable que se le presta mayor atención a la promoción de la salud mental y prevención de trastornos mentales, enfocándose en la reducción de los factores de riesgo, por medio de intervenciones efectivas y aumentando los factores de protección relacionados con los problemas de salud mental, es decir ejecutar una prevención primaria, y como consecuencia lograr reducir la carga a la salud enfocada en la parte social y económica que resulta de los trastornos mentales. Según, la Organización Mundial de la Salud (2004, p. 17) la prevención de los trastornos mentales se define como:

"Reducir la incidencia, prevalencia, recurrencia de los trastornos mentales, el tiempo en que las personas permanecen con los síntomas y disminuyendo también el impacto que ejerce la enfermedad en la persona afectada, sus familias y la sociedad "

La Organización Mundial de la Salud también indica que la prevención secundaria es importante y consiste en disminuir la prevalencia por medio de la detección y tratamiento temprano de enfermedades diagnosticables. También existe la prevención terciaria, la cual incluye intervenciones que reducen la discapacidad, mejoran la rehabilitación y previenen las recaídas y recurrencias de la enfermedad.

Así mismo en el año 2017 la Organización Mundial de la Salud, indica que la promoción de la salud mental consiste en acciones que creen entornos y condiciones de vida que propicien la salud mental y permitan a las personas adoptar y mantener modos de vida saludables, por medio de ciertas intervenciones tales como: visitas a domicilio a las embarazadas, actividades psicosociales preescolares y ayuda nutricional y psicosocial conjunta a las poblaciones desfavorecidas, iniciativas para hacer amistades y centros comunitarios y de día en la población geriátrica, programas de apoyo a los cambios ecológicos en la escuela y escuelas amigas de los niños, entre los cuales se puede contemplar programas de creación de capacidades y de desarrollo infantil y juvenil, también programas de prevención del estrés en el trabajo, la violencia entre otros.

Según, Hereu y Vallano (2011, p. 3) indican que la mayoría de las guías coinciden en recomendar inicialmente intervenciones terapéuticas no farmacológicas tales como: informativas o educativas dirigidas a los familiares o cuidadores y de estimulación sensorial o interacción social dirigidas a los pacientes, además, en las guías no se recomienda la utilización de los fármacos antipsicóticos en los pacientes con síntomas leves o moderados, por el contrario las guías recomiendan valorar el tratamiento con antipsicóticos, debido en parte por sus efectos adversos, solo en los pacientes con síntomas graves persistentes o recurrentes o bien cuando existe un riesgo de daño para el paciente, sus familiares o sus cuidadores y plantean su utilización principalmente para tratar los síntomas psicóticos, la agitación y la agresividad de los pacientes.

Según, lo menciona también la Organización Mundial de la Salud (2017, p.14) por ejemplo que los antidepresivos, son un grupo de fármacos, pueden ser eficaces en la depresión moderada a grave, pero no son el tratamiento de elección en los casos leves, y no se deben utilizar para tratar la depresión en niños ni como tratamiento de primera línea en adolescentes, en los que hay que utilizarlos con cautela.

Aunque la mayoría de los estudios indican que la combinación de psicoterapia y tratamiento farmacológico es el tratamiento más eficaz para el trastorno de depresión mayor, algunos datos indican otra perspectiva; ambas medidas terapéuticas son eficaces por separado, al menos en pacientes con episodios depresivos mayores leves, y el uso habitual del tratamiento combinado aumenta los costos y expone a los pacientes a acontecimientos adversos innecesarios, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 372)

Se han estudiado tres tipos de psicoterapia a corto plazo la terapia cognitiva, interpersonal y la conductual, para comprobar su eficacia en el tratamiento del trastorno de depresión mayor. Los factores que diferencian los tres métodos de psicoterapia a corto plazo del procedimiento orientado psicoanalíticamente son el papel activo y director del terapeuta, los objetivos reconocibles directamente y los objetivos que deben conseguirse con el tratamiento a corto plazo, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 372)

Para el caso de la terapia cognitiva, desarrollada originalmente por Aaron Beck, se centra en las distorsiones cognitivas supuestamente presentes en el trastorno de depresión mayor; estas distorsiones consisten en la atención selectiva a los aspectos negativos de las circunstancias e interferencias patológicas establecidas irrealmente sobre las consecuencias; el objetivo de esta terapia es aliviar los episodios depresivos y prevenir su recurrencia, ayudando a los pacientes a identificar y analizar las cogniciones negativas, desarrollar formas de pensamiento alternativas, flexibles y positivas, y ensayar nuevas respuestas cognitivas y conductuales; la mayoría de los estudios muestran que la eficacia de esta terapia es similar a la del tratamiento farmacológico y se asocia a menos efectos secundarios y a una evolución mejor en el seguimiento, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 373)

La terapia interpersonal, desarrollada por Gerald Klerman, se basa en dos suposiciones: en primer lugar, que los problemas interpersonales actuales tienen sus raíces en una relación disfuncional más precoz, y, en segundo lugar, que esos problemas precipitan o perpetúan los síntomas depresivos actuales. De acuerdo con estudios controlados, la terapia interpersonal es eficaz en el tratamiento del trastorno de depresión mayor y, lo que no resulta sorprendente, puede ser específicamente útil para abordar los problemas interpersonales. Según algunos estudios, la terapia interpersonal puede ser el método más eficaz para los episodios depresivos mayores graves cuando el tratamiento de elección es la psicoterapia sola, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 373).

La terapia conductual se basa en la hipótesis de que los patrones conductuales de inadaptación dan lugar a que la persona reciba poca realimentación positiva y quizá, el rechazo directo de la sociedad. Esta terapia conductual para el trastorno de depresión mayor no ha sido el objetivo de muchos estudios controlados, y los escasos datos existentes indican que es un tratamiento eficaz para el trastorno de depresión mayor, según James, Alcott y Ruiz (2015, p. 373).

CAPÍTULO III: PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

Esta investigación se efectuará por medio de una revisión bibliográfica, y con apoyo de los diferentes libros de farmacología como lo son: Farmacología básica y clínica; Velázquez, Farmacología humana; Flórez, Farmacología básica y clínica; Lange, entre otros. Además, cuenta con su respectivo enfoque, diseño, criterios de inclusión, exclusión, junto con las categorías de análisis, y las respectivas fases de recolección.

Enfoque

Este trabajo cuenta con un enfoque cuantitativo, por medio del cual, el investigador utiliza sus diseños para analizar la certeza de las hipótesis formuladas en un contexto en particular o para aportar evidencias respecto de los lineamientos de la investigación de acuerdo con el criterio de Hernández, Fernández, y Baptista (2014, p. 128) por medio de una revisión bibliográfica al comparar los diferentes resultados de estudios que vinculan el uso de antidepresivos y antiepilépticos en pacientes con esquizofrenia.

Diseño

Esta investigación es de carácter descriptiva, pues como menciona Hernández, Fernández, y Baptista (2014, p. 166) cuando se recolectan datos sobre cada una de las categorías, conceptos, variables, contextos, comunidades o fenómenos e informan lo que arrojan esos datos son descriptivos; exactamente lo que se va hacer, al analizar los datos estadísticos de los diferentes estudios realizados, tanto nacionales como internacionales, en relación con el consumo de antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos.

Fuentes de información

Para el presente trabajo de graduación la información fue tomada de fuentes seguras y confiables, tales como: Ministerio de Salud de Costa Rica, la Organización Mundial de la Salud, el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; además se complementó con artículos científicos tomados de la Biblioteca Científica Electrónica en Línea, es decir Scielo, y de otras como: Pubmed, y ScienceDirect, EBSCO, Clinical Key, Sprynger, MedScape.

En la presente investigación se cuenta con 25 artículos internacionales y 5 artículos nacionales por medio de bibliotecas nacionales: Universidad Nacional y la Universidad de Costa Rica, también por medio de tesis de dichas universidades y aquellas que fueron brindadas por el BINASS; también se utilizaron como complemento. Además de las bibliotecas de las diferentes universidades del país que dan la carrera de Farmacia, por ejemplo, la Universidad Latina de Costa Rica, La Universidad Iberoamérica, Costa Rica (UNIBE) y la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED) y de libros como Velázquez; Farmacología Básica y Clínica y el libro de Flores; Farmacología Humana, entre otros.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el presente estudio son artículos científicos y tesis de investigación que estén relacionadas con los siguientes temas, en un lapso menor de 10 años:

- Abordaje integral trastornos psicóticos.
- Incapacidades por trastornos
- Características de la esquizofrenia.
- Terapia psicosocial
- Estudios farmacogenéticos
- Seguridad antipsicóticos
- Depresión y trabajo
- Antidepresivos y embarazo
- Principios generales psicofármacos
- Antipsicóticos atípicos
- Síndrome metabólico y antipsicóticos
- Esquizofrenia y trastorno psicótico
- Antipsicóticos típicos

Criterios de exclusión

No se tomará en cuenta todos aquellos criterios que no cumplan con las características de los criterios de inclusión.

Categoría de análisis

Tabla 11: Categorías de análisis

Categoría	Definición Conceptual
Salud	<p>La Organización Mundial de la Salud (2016, p. 1) define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.</p> <p>Salud mental: La salud mental es un estado de bienestar en el que la persona realiza sus capacidades y es capaz de hacer frente al estrés normal de la vida, de trabajar de forma productiva y de contribuir a su comunidad, según la OMS (2016, p.1)</p>
Incidencia	<p>Cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un tiempo específico, como un año, y muestra la probabilidad de que una persona de una cierta población, resulte afectada por dicha enfermedad. Según la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.(2017, p.1)</p>
Antipsicóticos	<p>Rahola y Mico (2013, p. 291) Grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia, principalmente, y de otros trastornos psicóticos.</p>
Antidepresivos	<p>La OMS (2017, p.1) apunta que la depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.</p>
Antiepilépticos	<p>La OMS (2017, p.1) señala que la epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres.</p>
Trastorno psiquiátrico	<p>Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, editado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014, p. 2), lo definen</p>

	como un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa del estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo, que refleja una disfunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen en su función mental. Habitualmente los trastornos mentales van asociados a un estrés significativo o una discapacidad, ya sea social, laboral o de otras actividades importantes.
--	--

Procedimiento de recolección y análisis de datos

La investigación sobre el tema en la incidencia de los antipsicóticos se va a realizar por medio de una serie de pasos debidamente programados con el fin de no omitir algún proceso importante en el desarrollo de este estudio. La recolección y análisis de los datos se planteará de la siguiente manera:

Fase 1

Obtener información por medio de las diferentes bibliotecas del país, también indagar sobre tesis en el nivel nacional relacionadas con antipsicóticos en universidades del país que impartan la carrera de Farmacia, solicitar información al BINASS, además complementar con revistas científicas en el nivel internacional como Scielo.

Fase 2

Clasificar la información, según los criterios de inclusión, para lograr redactar el primer, segundo y tercer capítulo de la investigación, los cuales contienen los antecedentes, marco teórico y marco metodológico respectivamente.

Fase 3

Analizar la información recopilada de todos los artículos científicos relacionados con el tema, por medio de los objetivos de investigación y según las categorías de análisis y complementar con información de libros como parte de la formulación del marco teórico.

Fase 4

Obtener los resultados de la investigación de manera triangular, es decir analizar los mismos datos desde diferentes visiones teóricas para una corroboración estructural y la adecuación referencial sobre la incidencia de los pacientes que padecen de esquizofrenia, depresión y epilepsia.

Fase 5

Realizar un análisis de los resultados científicos previamente seleccionados con el fin de formular los resultados de esta revisión bibliográfica y reforzar los conceptos con libros de farmacología, psiquiatría, entre otros.

Fase 6

Presentar conclusiones y a la vez brindar recomendaciones al finalizar el trabajo de investigación, para mejorar las indicaciones médicas de un tratamiento triple en los costarricenses.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Una vez recopilada la información relacionada con el tema de investigación se procedió a comparar la seguridad y la eficacia en el uso de antidepresivos y antiepilépticos en la esquizofrenia.

En el estudio realizado por Whitehead, Moss, Cardno, y Lewis (2013) se compara el uso de antidepresivo versus el placebo, luego utilizan un modelo estadístico fijo de efectos; el cual representa las cantidades observadas en las variables explicativas que son tratadas como si las cantidades fueran no-aleatorias.

Por otro lado, también se utilizó un modelo de efectos aleatorios, también conocido como modelo de componentes de la varianza, es una especie de modelo lineal jerárquico, y el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield; el cual consiste en un cuestionario para pacientes con demencia. Finalmente se utilizó la Escala de Calificación Neuroconductual, el cual comparo antidepresivos versus el placebo, y en la actualidad, la SANS y la PANSS son las escalas más usadas para valorar los síntomas negativos.

En este primer artículo todos los ensayos clínicos aleatorios comparan el uso de antidepresivos contra placebo en personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que también tuvieran depresión. Los datos se seleccionaron y se obtuvieron de manera independiente. Para los datos dicotómicos homogéneos, es decir en la que se clasifica cada caso en uno de dos grupos y se calcularon diferencias de riesgos (DR) bajo un modelo de efectos fijos con intervalos de confianza (IC) del 95%. Cuando fuera apropiado, se calcularía el número necesario por tratar (NNT) con base en la intención de tratar. Se calcularon diferencias de promedios ponderados para los datos continuos.

En cuanto a la eficacia de los antidepresivos, de acuerdo con la última publicación de la revista *The Lancet* se realizó un metaanálisis, en el cual se incluyeron 522 ensayos con 116 477 participantes realizado entre 1979 y 2016, indica que, en términos de eficacia, todos los antidepresivos fueron más efectivos que el placebo en adultos con trastorno depresivo mayor.

Cipriani, Furukawa, Salanti, Chaimani, Atkinson, Ogawa *et al* (2018) al igual que el estudio realizado por Whitehead, Moss, Cardno, y Lewis (2013) indican que los antidepresivos fueron significativamente mejores que el placebo. También los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis, publicado en *The American Journal of Psychiatry* (2014), apuntan que el uso de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia que al mismo tiempo están siendo tratados con antipsicóticos parece segura en términos de la exacerbación de la psicosis y eficaz en términos de calidad de vida, depresivo, negativo, positivo, y los síntomas generales.

Cipriani, Furukawa, Salanti, Chaimani, Atkinson, Ogawa *et al* (2018) exponen que los resultados de eficacia, es decir la tasa de respuesta medida por el número total de pacientes que tuvieron una reducción de $\geq 50\%$ del puntaje total en una escala de calificación de observador estandarizada para la depresión fue en gran medida inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; coinciden con Goodman y Gilman (2012, p.405) que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son eficaces para tratar la depresión profunda. En estudios clásicos, alrededor de dos tercios de los pacientes tratados con estos inhibidores, mostraron una reducción de 50% de los síntomas depresivos durante un estudio de seis a ocho semanas de duración, en comparación con los sujetos tratados con placebo durante el mismo periodo.

Lo anterior se confirma, en relación con la revista Americana de Psiquiatría, señala que, en términos de eficacia, los resultados indican que, como complemento, los antidepresivos son más eficaces que los controles, es decir, el placebo o ningún tratamiento para los síntomas depresivos, síntomas negativos, los síntomas generales, los síntomas positivos, y la calidad de vida. En concreto, los ISRS y los antidepresivos tetracíclicos parecen más eficaces, en comparación con los controles.

El portal Medical Daily (2015, p.1) apunta que la serotonina es un neurotransmisor asociado con la sensación de bienestar y felicidad que se segrega en menor cantidad en las personas con depresión, los ISRS inhiben la recaptación del mismo hacia la célula presináptica, lo que produce un aumento de la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica, los científicos sostienen que toda esta 'serotonina extra' fortalece la conectividad de las células nerviosas, lo que se traduce en un alivio de la desesperanza y la tristeza extrema. Sin embargo, algunas investigaciones han

demostrado que esto no siempre se produce, en lugar de mejorar la conectividad, los antidepresivos trabajan en aumentar y mejorar las ramificaciones entre las células nerviosas del hipocampo.

Goodman y Gilman (2012, p.405) apuntan que todos los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina; muestran una clara ventaja en el margen de seguridad en comparación con los antidepresivos tricíclicos y son mucho más seguros cuando se excede la dosis y en la práctica clínica, tienen efecto sobre una amplia gama de enfermedades psiquiátricas, de comportamiento y médicas.

Whitehead, Moss, Cardno, y Lewis (2013) indican que los síntomas depresivos a menudo de gravedad importante se encuentran en un 50% de los pacientes que tienen un diagnóstico nuevo de esquizofrenia y en un 33% de las personas con esquizofrenia que tienen recaídas, por ende, se buscó cuáles eran los antidepresivos más efectivos, más tolerables y a la vez cuales antidepresivos tenían las tasas más altas de abandono en los adultos con trastorno depresivo mayor.

Cipriani, Furukawa, Salanti, Chaimani, Atkinson, Ogawa et al (2018) muestra que la agomelatina, la amitriptilina, el escitalopram, la mirtazapina, la paroxetina, la venlafaxina y la vortioxetina fueron más efectivos que otros antidepresivos, mientras que la fluoxetina, la fluvoxamina, la reboxetina y la trazodona se encontraban entre los medicamentos menos eficaces, en términos de aceptabilidad, agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina y vortioxetina fueron más tolerables que otros antidepresivos, mientras que la amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodona y venlafaxina fueron los antidepresivos asociados con las tasas más altas de abandono.

Los investigadores identificaron 82 ensayos controlados aleatorios (ECA), con un total de 3 608 personas, que comparó la eficacia del uso de antidepresivos con los controles (placebo o ningún tratamiento) en los pacientes con esquizofrenia que también están siendo tratados con fármacos antipsicóticos, además más del 90% de los estudios que se incluyeron en este metanálisis fueron doble ciego y todos los estudios incluidos se publicaron entre 1964 y 2014. Los estudios que se incluyeron en el presente metaanálisis utilizan una variedad de antidepresivos, así como los dos antipsicóticos de primera y segunda generación.

En términos de seguridad, los resultados indican que no hubo diferencias significativas entre complementos antidepresivos y controles para la exacerbación de la psicosis o abandonos debido a cualquier razón, al igual que el primer artículo previamente mencionado. Tomados en conjunto, los datos disponibles indican que, “complemento antidepresivos son eficaces para los síntomas negativos y depresivos en los pacientes con esquizofrenia, pero los tamaños del efecto fueron pequeños” Sin embargo, “el efecto fue mayor cuando solo los pacientes con una depresión pronunciada y con síntomas negativos predominantes se incluyeron”; esto fue publicado en el artículo que indica un aumento en el uso de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia como tratamiento coadyuvante (2016)

Lo anterior se confirma de acuerdo con Goodman y Gilman (2012, p.405) donde indican que los antidepresivos tricíclicos, debido a su potencial para causar efectos secundarios importantes; estos antidepresivos casi nunca se utilizan como fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión, sin embargo, han establecido su valor para el tratamiento de depresión profunda. Los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos de primera generación son sinérgicos para el tratamiento de la depresión psicótica. Y en el estudio realizado por Whitehead, Moss, Cardno, y Lewis (2013) reportó que los efectos adversos extrapiramidales fueron reportados con menos frecuencia en los sujetos asignados al uso de antidepresivos.

Por otro lado, Hawthorne (2015) indica que la relación entre el uso de algunos antidepresivos, como los inhibidores de la monoamino oxidasa y el riesgo de reacciones extrapiramidales como acatisia, disquinesia, distonía y parkinsonismo, se han asociado con el tratamiento que incluye antipsicóticos, y se cree que la base podría ser el antagonismo del receptor postsináptico tipo 2 de la dopamina (D2) en los ganglios basales.

Los antidepresivos más frecuentemente relacionados con este efecto adverso son los serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), si bien estos fármacos no actúan en forma directa sobre los receptores D2. Se postuló que este fenómeno podría deberse al bloqueo de la recaptación de serotonina que genera actividad importante sobre la dopamina del

estriado o la tegumental; se cree entonces que la serotonina tendría acciones inhibitorias sobre la actividad de la dopamina.

Esto se produjo como resultado de datos previos sobre el riesgo de efectos extrapiramidales asociado con el uso de ISRS, sobre la base de un informe de 42 pacientes en los que se identificó este fenómeno; 76% eran mujeres, la edad era de entre 18 y 88 años y algunos de los individuos presentaban enfermedad de Parkinson o recibían antipsicóticos en forma concomitante.

En el 69% de los casos el ISRS era fluoxetina, pero también hubo casos relacionados con el uso de sertralina, paroxetina y fluvoxamina y el efecto extrapiramidal más frecuente fue la acatisia (36% de los casos), con 31% de tasa de parkinsonismo y 21% de disquinesias. Estos efectos adversos se observaron generalmente en pacientes que recibían el fármaco desde hacía menos de 4 semanas o cuando se incrementaban las dosis.

La teoría del antagonismo de la dopamina D_2 sobre los efectos extrapiramidales es respaldada por Goodman y Gilman (2012, p.431), indican que los grados de ocupación de receptor D_2 central evaluados mediante tomografía por emisión de positrones del cerebro en pacientes tratados con antipsicóticos respaldan las conclusiones derivadas de estudios de laboratorio de que la ocupación de receptor es un factor pronóstico de la eficacia clínica, los síntomas extrapiramidales y las relaciones concentraciones séricas-respuesta clínica. La ocupación $> 78\%$ de los receptores D_2 en los ganglios basales conlleva un riesgo de síntomas extrapiramidales para todos los antipsicóticos antagonistas de la dopamina, en tanto que las ocupaciones del orden de 60-75% se relacionan con la eficacia antipsicótica.

A la vez un estudio que comparó citalopram con placebo encontró una diferencia significativa en los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) medidos, según la Neurobehavioral Rating Scale (NBRS) (Escala de Calificación Neuroconductual) el estudio comparó el ISRS citalopram con el antipsicótico atípico risperidona y la administración de citalopram se asoció con disminución significativa de la agitación, lo cual no se observó al administrar risperidona; en cambio, el puntaje correspondiente a los síntomas psicóticos disminuyó sustancialmente al administrar ambos fármacos.

Cabe resaltar que la risperidona es un agente de primera línea para el tratamiento de los pacientes con demencia que presentan síntomas no cognitivos, su eficacia en comparación con el placebo se demostró en diferentes estudios. También lo comprueba Möller (2003) quien indica que la mejor evidencia de su eficacia deriva del *North American Risperidone Study*, que evaluó el efecto de 2, 6, 10 o 16 mg por día de risperidona versus placebo en 388 enfermos internados por exacerbación esquizofrénica aguda, la mejoría de los síntomas negativos en la subescala de la PANSS fue sustancialmente mayor en los sujetos que recibieron 6 mg diarios de risperidona en comparación con placebo o haloperidol.

Un estudio internacional evaluó varias dosis fijas de risperidona versus haloperidol. No se observó mayor eficacia del antipsicótico atípico. En otra investigación, el índice estimado de recidiva al año fue del 34% y del 60% en los grupos asignados a risperidona y haloperidol, respectivamente. Por otro lado, solo existen 2 estudios en los que se comprobó la eficacia del citalopram para el tratamiento de los pacientes con demencia que presentan síntomas de agitación y psicosis, según Pollock, Mulsant y Huber (2007)

En su mayoría los estudios incluidos en la revisión fueron relativamente pequeños y tenían un riesgo incierto de sesgo debido a problemas metodológicos, en dos estudios los ISRS sertralina y citalopram se asociaron con una reducción moderada de los síntomas de agitación y psicosis comparados con placebo, sin embargo hubo algunas otras diferencias estadísticamente significativas en ciertos cambios tales como: agitación, psicosis o en la mayoría de las medidas de tolerabilidad de la medicación para los ISRSs o la trazodona comparados con placebo o el antipsicótico haloperidol.

Por otro lado, también se encuentra otra patología, la cual es considerada tan antigua como la humanidad misma y uno de los trastornos del Sistema Nervioso Central más frecuentes, es decir la epilepsia.

Diversas publicaciones señalan una alta frecuencia de psicopatología y una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia que en la población general y es la depresión el trastorno más frecuente con una prevalencia estimada, según diferentes estudios

entre un 20% en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y un 62% en pacientes con crisis parciales complejas resistentes al tratamiento seguida por los trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos y Trastornos por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), según Vania y Flora (2013, p. 979)

El estudio pionero de Rutter y Yule en 1970 encontró 28,6% de trastornos psiquiátricos en niños con “epilepsia no complicada” y 58,3% en “epilepsia complicada”, comparados con 6,3% en la población general. La depresión es el trastorno psiquiátrico que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con epilepsia. Puede tener un origen multifactorial: cierta vulnerabilidad genética, reacción al diagnóstico, pronóstico y evolución de la epilepsia, reacción a los problemas sociolaborales o familiares asociados a la epilepsia, por efecto de algunos fármacos antiepilépticos según Vania y Flora (2013, p. 980)

Lo anterior se confirma, según Bender, Hernández, Rodríguez y Menéndez (2016, p. 897) la depresión es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente vista en pacientes con epilepsia, con una prevalencia entre 10 y 20% en los pacientes con crisis controladas y entre e 20 a 60% en aquellos con epilepsia refractaria.

Además de la depresión, los pacientes con esquizofrenia tienen seis veces más probabilidad de padecer epilepsia de acuerdo con un estudio publicado en la revista *Epilepsia*, llevado a cabo en el Hospital de la Universidad Médica China de Taichung, siguió a cerca de 16000 pacientes que sufrían, tanto epilepsia como esquizofrenia entre 1999 y 2008. Los resultados mostraron que la tasa de incidencia de epilepsia era 6,99 casos por cada 1000 personas por año en el grupo de esquizofrenia, comparado con 1,19 casos en el grupo sin esquizofrenia. En el presente estudio los investigadores también encontraron que los niveles de esquizofrenia eran ligeramente más altos en hombres con epilepsia que en mujeres con la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (2018, p.1) destaca que entre los trastornos mentales más severos que se presentan en la población se encuentra la esquizofrenia, que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, y ataca con mayor frecuencia a hombres, cerca de 12 millones de casos, que, a las mujeres, 9 millones fueron reportados.

Lo anterior se confirma de acuerdo con el neurólogo Raúl Navarro Pérez (2012, p.1), quien indica que la epilepsia o crisis convulsivas ocasionadas por una hiperexcitación cerebral es un padecimiento común que afecta primordialmente a varones en proporción de dos hombres por una mujer. Tan solo en el servicio de Neurología del Hospital Mexicano del Seguro Social en Jalisco, señaló que el 50 por ciento de los pacientes acude por crisis de epilepsia a la consulta de esta área médica, aproximadamente se atienden 10 casos por día entre niños y adultos.

La epilepsia puede comenzar a cualquier edad, pero el 50 por ciento de todos los casos ocurren antes de los 10 años. Cerca de 300000 niños estadounidenses menores de 14 años sufren de epilepsia, con cerca de 45000 nuevos casos diagnosticados cada año. La incidencia (“incidencia” significa el número de casos nuevos de una enfermedad que ocurren en un año) es más alta en los dos extremos del espectro de edad: menores de dos años y mayores de 65 años, según la organización *My Child Without Limits* (2018, p.1)

Los niños tienen una probabilidad ligeramente mayor de desarrollar epilepsia que las niñas. Para la mayoría de estos niños, el problema no es grave; el estado está bien controlado con medicamentos. Para otros, sin embargo, la epilepsia puede presentar un problema de salud para toda la vida. Aproximadamente 25 a 30 por ciento de las personas con epilepsia continuarán experimentando ataques incluso con las mejores terapias disponibles. Los médicos llaman a esta situación “epilepsia intratable” – lo que significa que las convulsiones son resistentes al tratamiento o difícil a tratar, según la organización *My Child Without Limits* (2018, p.1)

Weston, Singh y Marson (2014, p. 1) afirma que los trastornos depresivos ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia, sin embargo, la depresión a menudo no se trata en los pacientes con epilepsia, en parte debido al temor de que los antidepresivos puedan causar crisis convulsivas. Aunque existen diferentes clases de antidepresivos, todos procuran aumentar los neurotransmisores claves en el cerebro, y de ese modo aliviar los síntomas depresivos.

Se encontraron ocho estudios que incluyeron a 471 pacientes con epilepsia tratados con un antidepresivo, tres eran ensayos controlados aleatorios y cinco eran estudios de cohortes

prospectivos no aleatorios; estos se realizan cuando no es posible un ensayo aleatorizado y controlado y al ser prospectivo va a registrar y da seguimiento progresivo a 2 o más grupos desde una exposición hasta un desenlace, en el cual los estudios observaron el efecto de diferentes antidepresivos, principalmente una clase de antidepresivo denominado inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), según Weston, Singh y Marson (2014, p. 1)

Al tener en cuenta todas las pruebas, la revisión halló que hay pruebas muy limitadas que demuestran un efecto significativo de los antidepresivos en los síntomas depresivos en pacientes con epilepsia. Hubo información limitada sobre el efecto de los antidepresivos sobre el control de las crisis convulsivas; sin embargo, en los estudios que informaron este resultado, no pareció haber un empeoramiento significativo de las crisis convulsivas, según Weston, Singh y Marson (2014, p.1).

Solo un estudio aleatorio controlado pequeño demostró un efecto estadísticamente significativo de la venlafaxina sobre los síntomas depresivos, sin embargo, la psicoterapia podría considerarse en los pacientes renuentes a la administración de antidepresivos o en los que se observan efectos secundarios inadmisibles, y no existen pruebas de alta calidad para informar la elección del fármaco antidepresivo o la clase de fármaco para el tratamiento de la depresión en pacientes con epilepsia, según Weston, Singh y Marson (2014, p.1)

Esta revisión proporciona pruebas de baja calidad de seguridad en términos de exacerbación de convulsiones con ISRS, pero no hay datos comparativos disponibles sobre las clases de antidepresivos y la seguridad en relación con las convulsiones, actualmente tampoco hay datos comparativos sobre antidepresivos y psicoterapia para el tratamiento de la depresión en la epilepsia, aunque la psicoterapia podría considerarse en pacientes que no estén dispuestos a tomar antidepresivos o cuando existan efectos secundarios inaceptables.

Los ISRS se consideran la opción antidepresiva de primera línea en pacientes con epilepsia (una guía de práctica clínica [GPC] de NICE recomienda que, en general, los ISRS deberían ser el tratamiento de primera línea para la depresión en personas con un problema de salud crónico. De los ISRS, la sertralina puede considerarse la mejor opción debido a los datos de seguridad y a un menor potencial de interacción con los anticonvulsivantes; citalopram sería otra opción también

debido a su menor potencial de interacción, pero la fluoxetina no es la mejor opción debido a su larga vida media, una posible mayor incidencia de convulsiones y un mayor riesgo de interacciones medicamentosas.

Un riesgo potencial de los tratamientos farmacológicos son las interacciones medicamentosas, que se consideran relevantes si la eficacia o la seguridad del compuesto son alteradas por la administración concomitante del otro fármaco, por ende, se presentan los resultados realizados, según Hernández y Marín (2017, p. 4)

Fueron reclutados 26 pacientes con una mediana de edad de 49 años. Del total, 14 (53,8%) fueron mujeres, todos los participantes tenían diagnóstico de epilepsia focal sintomática o focal de etiología indeterminada, cabe anotar que, a pesar del uso de antidepresivos y antipsicóticos en los participantes, solo 2 de ellos tenían diagnóstico de trastorno depresivo y uno de esquizofrenia; es decir solo 3 de ellos tenían patología psiquiátrica definida lo que hace evidente el uso de estos medicamentos en patologías de origen no psiquiátrico, como se encuentra descrito en la literatura, tales como: dolor neuropático, migraña y fibromialgia, según Hernández y Marín (2017, p. 6)

En cuanto a los pacientes con tratamiento anticonvulsivante en monoterapia encontrados en orden de frecuencia está la carbamazepina en 8 de ellos (30,8%), seguida de ácido valproico en 7 (26,9%), fenitoína en 4 casos (15,4%) y, por último, fenobarbital en uno (3,8%). Se encontró como terapia combinada anticonvulsivante con más frecuencia ácido valproico-carbamazepina en 3 pacientes (11,5%) seguida de fenitoína-fenobarbital en uno (3,8%), ácido valproico-fenobarbital en uno (3,8%) y ácido valproico -fenobarbital- carbamazepina en uno (3,8%) según Hernández y Marín (2017, p. 4)

Respecto del uso de terapia combinada de anticonvulsivantes, en el estudio los pacientes que recibían ácido valproico y carbamazepina fueron uno que recibía antidepresivo (fluoxetina) uno con adición de antipsicótico (haloperidol) y otro además de antidepresivo (escitalopram) también tomaba antipsicótico (risperidona). Otras terapias combinadas de anticonvulsivantes en el estudio fueron ácido valproico y fenobarbital en un paciente asociado con antidepresivo

(sertralina); otro en terapia con fenitoína y fenobarbital con haloperidol, y uno con ácido valproico, carbamazepina y fenobarbital con pipotiazina palmitato, según Hernández y Marín (2017, p. 4)

Spina, Pisani y Leon (2016, p. 1) dice que la combinación de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona con antidepresivos nuevos es capaz de reducir los niveles plasmáticos de estos últimos (como la paroxetina, la sertralina, el citalopram, el milnaciprán, la mirtazapina o el bupropión), generalmente entre 20% y 30%, pero incluso en mayor medida.

La sertralina inhibe en forma leve a moderada a CYP2D6 y es un inhibidor débil de otras enzimas del sistema enzimático citocromo P450, y si bien se asociaría con mayor concentración de ácido valproico y lamotrigina, no parece afectar la farmacocinética de la carbamazepina o la fenitoína, según Spina, Pisani y Leon (2016, p. 1) también el citalopram y el escitalopram son inhibidores débiles de CYP2D6, por lo que no interactuarían en forma importante con los anticonvulsivos.

La venlafaxina, la desvenlafaxina, el milnaciprán, el levomilnaciprán, la mirtazapina, la agomelatina, la vortioxetina y la vilazodona no son inhibidores importantes del sistema citocromo P450, mientras que la duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. La trazodona se asoció con mayor concentración de carbamazepina, posiblemente por inhibición competitiva de CYP3A4, y el bupropión podría inducir niveles mayores de fenitoína y valproato, pero no de lamotrigina, según Spina, Pisani y Leon (2016, p. 1)

Los pacientes que recibían carbamazepina independientemente de la terapia combinada con antipsicótico y antidepresivo tenían los niveles séricos de carbamazepina dentro del rango normal. En la terapia con ácido valproico, 7 de 12 pacientes presentaron niveles en valores subterapéuticos, de los cuales 3 recibían como antidepresivo fluoxetina y los otros 4 incluían, aparte de la terapia con antidepresivo y antipsicótico, otro u otros anticonvulsivantes: el primero de ellos carbamazepina y haloperidol; el segundo carbamazepina, fenobarbital y pipotiazina palmitato; el tercero recibía carbamazepina y fluoxetina, y el cuarto fenobarbital y sertralina, según Hernández y Marín (2017, p. 5)

Por otro lado, respecto de los niveles séricos de los pacientes con fenitoína, se evidenciaron valores subterapéuticos en 3 de 5 pacientes, uno de ellos estaba en terapia con fluoxetina, otro con clozapina y sertralina, y el tercero estaba con haloperidol y fenobarbital. Por último, en los pacientes en terapia con fenobarbital que fueron la minoría, se documentaron valores de niveles séricos de fenobarbital por encima del normal en 2 de 4 participantes; uno recibía fenitoína con haloperidol y otro ácido valproico, carbamazepina y pipotiazina palmitato, según Hernández y Marín (2017, p. 5).

La mayoría de los anticonvulsivantes de primera línea son inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital), por lo tanto, estimulan el metabolismo y reducen las concentraciones séricas de la mayoría de los anticonvulsivantes coadministrados. Esto se ve con el ácido valproico; en promedio se documenta una reducción del 50-75% de sus niveles séricos. En el estudio de 5 pacientes que recibían ácido valproico en combinación con anticonvulsivantes inductores enzimáticos, 4 de ellos presentaron niveles subterapéuticos, según Hernández y Marín (2017, p. 5)

Según Spina, Pisani y León (2016, p. 1) la carbamazepina podría asociarse con niveles plasmáticos menores de varios antipsicóticos de segunda generación, como la clozapina (hasta la mitad de la concentración ideal), la olanzapina (34% menor área bajo la curva [ABC]), la quetiapina (80% menor concentración máxima), la risperidona (1.4 veces menor concentración plasmática del fármaco y su metabolito activo), la paliperidona (66% menor concentración, posiblemente por efectos sobre CYP3A4), la ziprasidona (36% menor ABC) y el aripiprazol (hasta 70% menor ABC).

Otra combinación en la que más bien se pueden ver incrementados los niveles séricos de anticonvulsivantes es la de ácido valproico y carbamazepina, en el estudio, 3 pacientes presentaron esta combinación asociada con fluoxetina, otro paciente a haloperidol y el último a escitalopram y risperidona; sin embargo, los niveles de carbamazepina en todos los casos se encontraron dentro de la normalidad, según Hernández y Marín (2017, p. 5)

El ácido valproico en combinación con clozapina presenta un leve incremento de las concentraciones de esta última, pues el ácido valproico inhibe la conversión de clozapina a

norclozapina vía CYP1A2 o CYP3A415. Los niveles séricos de ácido valproico con esta combinación en un paciente fueron normales, según Hernández y Marín (2017, p. 5)

El medicamento anticonvulsivante que con mayor frecuencia cursaba con niveles séricos subterapéuticos fue el ácido valproico, debido a su combinación con inductores enzimáticos potentes, como la carbamazepina y el fenobarbital. Pero en general, la mayor parte de los niveles anticonvulsivantes se hallaron dentro del rango terapéutico, según Hernández y Marín (2017, p. 6)

Según Spina, Pisani y León (2016, p. 1) indican que la fluoxetina y su metabolito son inhibidores potentes de CYP2D6 e inhibidores moderados de CYP2C6, y reducen en forma leve a moderada la actividad de CYP2C19 y CYP3A4, por lo que potencialmente podrían asociarse con mayores concentraciones de fenitoína, ácido valproico o carbamazepina, en sujetos tratados con fluoxetina, los niveles de lamotrigina son menores. También, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina, la duloxetina y el bupropión son inhibidores potentes o moderados de varias enzimas del sistema enzimático citocromo P450, por lo que afectan la eliminación de anticonvulsivos.

CONCLUSIONES

- Se demostró por medio de once estudios que los antidepresivos son más efectivos que el placebo en personas que padecen depresión y esquizofrenia.
- Los antidepresivos lograron reducir en un 50% los síntomas de depresión en los pacientes con esquizofrenia en un estudio realizado.
- Según los estudios analizados, el grupo más efectivo y seguro para los pacientes que padecen de esquizofrenia, son los Inhibidores Selectivos de la Receptación de Serotonina.
- No existe evidencia suficiente que demuestre un cambio significativo en los síntomas de la demencia al utilizar los Inhibidores Selectivos de la Receptación de Serotonina versus el placebo.
- En los pacientes que padecen de epilepsia aproximadamente un 80% sufre de depresión, debido a un origen multifactorial.
- Según la bibliografía consultada los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina; muestran una clara ventaja en el margen de seguridad en comparación con los antidepresivos tricíclicos.
- Un estudio realizado en Taiwán señala que existe una relación bidireccional entre la esquizofrenia y la epilepsia debido a una susceptibilidad genética.
- Varios estudios analizados confirman la información de la OMS, la cual indica que la esquizofrenia es más frecuente en hombres que en mujeres.
- Existe evidencia limitada sobre el uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia, sin embargo, según las guías NICE, la primera opción son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, específicamente sertralina y citalopram al mostrar perfiles de seguridad y menos interacción.
- Se debe evitar la administración conjunta del antidepresivo bupropión junto con fenitoína y valproato ya se existe una interacción en la cual aumenta la concentración de los antiepilépticos por inhibición competitiva de CYP3A4.
- Los estudios revisados existen cierta utilidad en la combinación de drogas antiepilépticas cuando el paciente no responde a la monoterapia, sin embargo, se prefiere las combinaciones entre un antagonista de los canales de sodio y una droga gabaérgica es decir con diferente mecanismo de acción para evitar interacciones.

CAPITULO V: RECOMENDACIONES

Dirigidas a los pacientes y familiares con algún padecimiento de depresión, convulsión o esquizofrenia.

Si toma medicamentos establecer un horario fijo todos los días, para evitar omitir alguna toma y lograr siempre el efecto esperado, además se debe tomar cada comprimido mínimo con un vaso con agua.

Es importante conservar los medicamentos en un lugar seco, alejado del sol, la humedad y los niños ya que ellos los pueden confundir con dulces y los pueden ingerir.

Tener presente el día y la hora de la cita con cada especialista, pues es indispensable llevar un control periodo con el médico, lo puede anotar en el calendario para prevenir un olvido. Y el día de la consulta llevar anotado todos los fármacos que está consumiendo para indicarle al médico cuales son.

Tener una alimentación que incluya todos los grupos de alimentos; balanceada, complementarlo con un sueño mínimo de 6-7 horas diarias; establecer un horario para acostarse.

Indispensable realizar actividad física, por sus beneficios y con el objetivo de liberar estrés, mínimo 3 veces a la semana, durante 45 minutos cada día, tomar en consideración hacer yoga y pilates.

Dedicar tiempo a la familia y amigos para salir de la rutina, realizar actividades al aire libre con sus seres queridos y procurar evitar la sobrecarga laboral durante la estancia en la casa.

Disminuir o suspender el consumo de bebidas o sustancias adictivas, pues estas alteran el sistema nervioso central y afecta la medicación por medio de interacciones al combinarlas con los fármacos.

A los médicos de atención primaria, EBAIS.

Dedicarle un tiempo necesario a cada paciente, con el fin de realizarle una valoración al paciente, tanto física como psicológica, para en caso necesario, remitir el paciente donde el psicólogo o psiquiatra.

Estar pendiente de todos los medicamentos que consume el paciente para evitar interacciones, tomar en consideración si es un paciente poli medicado.

Enviarle regularmente exámenes de control; sangre, orina y también cada cierto tiempo verificar función hepática y renal.

Aclararle al paciente las dudas que pueda presentar, según su patología y en la medida de lo posible brindarle cita con cierta regularidad.

A los farmacéuticos de los EBAIS.

Realizar búsquedas periódicas en libros, y en la web por medio de revistas científicas, la página del Ministerio de Salud, el Colegio de Farmacéuticos, entre otros sobre los últimos tratamientos en el mercado para contrarrestar los efectos ligados a cada patología.

A la hora de proporcionarle al paciente los medicamentos, brindarle las indicaciones necesarias para cada tratamiento, tomando en consideración la hora correcta de consumirlos; si es antes o después de las comidas, entre otras indicaciones.

Realizar campañas de educación en cada comunidad sobre las diferentes patologías, por ejemplo: la depresión. Esta afecta a la población adolescentes y muchas personas creen que es una enfermedad de adultos, con el fin de proporcionarle el antidepresivo, según cada caso en la consulta médica.

Apoyar la labor de los médicos: Aclarar todas las dudas que pueda presentar el paciente al inicio o durante el transcurso de su enfermedad. En relación con los medicamentos, indicarle cuáles puede tomar juntos y cuáles no, entre otros. Y adaptar el régimen en la medida de lo posible, según cada paciente.

Explicarle a cada paciente la importancia del tratamiento e indicarle que no lo debe suspender y aquellos que toman antidepresivos advertirle que los efectos no son inmediatos, pero que debe continuar con el tratamiento por el tiempo determinado por el médico, y por el contrario informarle al médico si presenta algún síntoma nuevo.

Comprobar que la combinación de fármacos que envía el médico para el paciente con esquizofrenia, depresión y epilepsia sea el tratamiento más seguro y eficaz y a la vez verificar la comprensión por parte del paciente respecto de la medicación, en cuanto a dosis, frecuencia y duración del tratamiento se refiere.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.

Realizar periódicamente campañas de actualización, a todos los farmacéuticos, acerca de las diferentes patologías crónicas que existen, y por ende los medicamentos actualizados del mercado, según las guías Internacionales, con el objetivo de tener siempre presente cuáles son los parámetros que se deben seguir en paciente que tienen más de una enfermedad, con el fin de evitar interacciones y que el tratamiento que consume cada paciente sea siempre el más seguro y eficaz.

REFERENCIAS

Ansoleaga, A. y Gonzalo, H. (2014) Depresión y condiciones de trabajo: revisión actualizada de la investigación, Revista Costarricense de Psicología, Costa Rica. Vol. 33, N.º 1, p. 1-14.

Aguilar, E. Coronas, R. Caixas, A. (2012) Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico, servicio de psiquiatría. Barcelona, España. Volumen 139. Páginas 542- 546. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775312005660>

Alfaro, M. et al (2008) Sistematización de experiencias de enfermería con personas que padecen trastornos mentales y sus familias. Revista Enfermería Actual en Costa Rica, Número 13.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se triplica el consumo de antidepresivos en España (2015) Recuperado de: http://www.abc.es/salud/noticias/20150116/abci-antidepresivos-consumo-espana-201501161044.html?ns_campaign=GS_MS&ns_mchannel=abc_salud&ns_source=TW&ns_fee=0&ns_linkname=CM

Amigo, C., López, M. Ormaechea, M. y Tamosiunas, G., (2016) Eficacia y seguridad de antipsicóticos en el síndrome confusional. Rev. urug. med. Interna. Uruguay. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a04.pdf>

Bertolin, J. y Soler, E. Uso de antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia. Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Servicio de Psiquiatría, Departamento de Salud Valencia, España, Volumen 2, páginas 138-145 Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188898910972405X>

Barriguet Hernández, Jacqueline. (2011). Dificultad diagnóstica y terapéutica en un trastorno psicótico de inicio tardío. Reporte de un caso. Salud mental, 34(2), 175-179. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000200011&lng=es&tlng=es.

Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad social: Historia de la esquizofrenia, unidad de Información científica de la Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/poblacion/esquizofrenia.htm>

Busto, R. Lasuncion, M. (2013) Efecto de los antipsicóticos sobre la homeostasis intracelular del colesterol, Universidad de Alcalá, España. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=92211>

Camuñas, A. Grigg, J. Gilbert, H. Worsley, R. Gavrilidis E. Kulkarni, J. (2016) Seguridad de los antipsicóticos atípicos en el embarazo, Barcelona, España. Volumen 23 Páginas 23-28 Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593416000026>

Cañas, F. (2016) La importancia de la terapia psicosocial para el paciente con esquizofrenia. Redacción médica, AdamedTV. Madrid. Recuperado de: <http://www.adamedtv.com/esquizofrenia/la-alianza-medico-paciente-clave-en-eltratamiento-de-la-esquizofrenia/>

Castaño, B. (2013) Antidepresivos en epilepsia, VOL 57- Núm 3- Págs. 117-122 Rev Neurol. Recuperado de: <https://www.neurologia.com/articulo/2013192>.

Ceruelo, J., y García, R. (2007) Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Dirección Técnica de Farmacia. Sacyl. Junta de Castilla y León. España. Recuperado de: http://medsol.co/informacion/medolan/antipsicoticos_tipicos%20_y_atipicos.pdf

Cipriani, A., Furukawa, TA, Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, LZ, Ogawa, Y., ... Geddes, JR (2018). Eficacia comparativa y aceptabilidad de 21 fármacos antidepresivos para el tratamiento agudo de adultos con trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática y un metanálisis de red. *Lancet*. Universidad de Bristol. Recuperado de: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32802-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32802-7/fulltext)

Cortés, B. (2011) Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq., España. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352011000200009

Contreras, J y Raventós, H. (2014) Caracterización clínica de familias costarricenses con trastorno afectivo bipolar, Acta Médica Costarricense, Recuperado de: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v56n4/art05v56n4.pdf>

Elizabeth K. Amina Y. Clare T. y Tim K (2014) Manejo de psicosis y esquizofrenia en adultos, recuperado de: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=83092>.

Farre, A. Arranz, M. Blanco, P. Catalán, R. y Pérez, V. (2012) Farmacogenética de las reacciones adversas a los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Volumen 19 Paáginas, 15-20 Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593412000814>

Feria-Romero, Iris A, Alonso-Vanegas, Mario, Rocha-Arrieta, Luisa, Villeda-Hernández, Juana, Escalante-Santiago, David, Lorigados-Pedré, Lourdes, Morales-Chacón, Lilia, Grijalva-Otero, Israel, & Orozco-Suárez, Sandra. (2013). Mecanismos de neurodegeneración en la epilepsia del lóbulo temporal. Revista chilena de neuro-psiquiatría, 51(2), 137-148. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272013000200007>

Franch, C. Molina, V. y Franch V. (2016) Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control, Revista de Psiquiatría y Salud Mental, Volumen 10, Pages 38-44, recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188898911630091X>

Fox, S. (2011). Fisiología Humana. España: McGraw Hill

Gesteira, A. Barros, F. Martin, V. Pérez, A. Cortes, M. Baiget, y et al. (2016) Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas. Actas Ex Psiquiatr. España. Recuperado de: <http://www.actasespanolasdepsiquiatria.es/repositorio/11/67/ESP/11-67-ESP-301-316-552620.pdf>

González, A. Martínez, M. (2015) Uso de antipsicóticos en manía: una revisión sistemática, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, España. Volumen 22. Páginas 3-9 Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593415300038>

Gómez, C. Bohórquez, A. Hoz, A. Tamayo, N. García, J. Jaramillo, L. (2014) tratamiento con antipsicóticos de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia, volumen 44, páginas, 29-39, recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034745015000669>

Gutiérrez, L. y García, J (2015) Antipsicóticos atípicos y comorbilidad en el trastorno bipolar, Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Universitario San Cecilio, Servicio

Andaluz de Salud, Granada, España, Volumen 22, paginas 20-25, Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113459341530018X>

Guzmán F. (2017) Mecanismo de acción de los antipsicóticos de primera y segunda generación, Instituto de psicofarmacología, Recuperado de: <http://psicofarmacologia.com/antipsicoticos/mecanismo-de-accion-de-los-antipsicoticos-de-primera-y-segunda-generacion>

Hernández, L. y Marín, K. (2017) Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos, Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia, Recuperado de: https://ac.els-cdn.com/S012173721630111X/1-s2.0-S012173721630111X-main.pdf?_tid=ff895cf6-00a2-11e889aa0000aacb35e&acdnat=1516756251_dfbc06ccf069d66f23eb4a3f89ce5c3f

Hereu, P, y Vallano, A. (2011) Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia. Rev. Esp Geriatría Gerontol. España.

Heimann, C. (2015) Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales, Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq., España. Recuperado de: <http://www.revistaaen.es/index.php/aen/article/viewFile/16861/16731>

Jaqueline, A. (2014) El estrés un problema de salud del mundo actual, Rev.Cs.Farm. y Bioq. v.2 n.1 La Paz. Recuperado de: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S231002652014000100013&script=sci_arttext

Herrera-Vázquez, Omar, Toledo Rojas, Andrea, & Fleury, Agnes. (2016). Neuroinflamación y epilepsia. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas, 19(1), 24-31. Recuperada de: <https://dx.doi.org/10.1016/j.recqb.2016.02.003>

Jiménez, T. (2010) Análisis de los fármacos antipsicóticos y antidepresivos que se utilizan como tratamiento en las principales patologías mentales en los adultos mayores, y el conocimiento que tienen al respecto los colaboradores que cuidan a los pacientes que residen en el Hogar de Ancianos Carlos María Ulloa, San José, Costa Rica.

Lázaro. A. (2016) Características farmacológicas relevantes de los antipsicóticos: una revisión de la literatura. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed*. España.

Leucht S, Kissling W, McGrath J (2015) Litio para el tratamiento de la esquizofrenia, Biblioteca nacional de Medicina de EE.UU. Instituto Nacional de Salud, Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509923>

López, F. Rubio, G. Molina, J. Shen, W. Perez, M. Moreno, y et al. (2013) La investigación sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España: una evaluación bibliométrica. *Actas Esp Psiquiatra*. España. Recuperado de: <https://www.actapsiquiatria.es/repositorio/15/86/ESP/15-86-ESP-349-360-417162.pdf>

Machado, J. y Morales, C. (2013) Patrones de prescripción de antipsicóticos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Revista Biomédica, Colombia*. Recuperado de: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1529/2222%3A%3Apdf>

Montes, J. (2015) Tratamiento de síntomas mixtos con antipsicóticos. *Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España*, Volumen 22, páginas, 13-16, recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593415300051>

Murru, A. Varo, C. (2015) Causas y manejo de la hiperprolactinemia por antipsicóticos. *Unidad de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad of Barcelona, España*, volumen 22 páginas: 13-17, Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593415300166>

Carretero, M. (2004) Amisulprida, Un antipsicótico atípico para el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia, *OFFARM, actualidad científica Vol 23 Núm 3 M, España*. Recuperado de: file:///C:/Users/Stephanie/Downloads/13059420_S300_es.pdf

Clasificación de los trastornos mentales, *Psikolibro, CIE 10 (s.f)* Recuperado de: [file:///C:/Users/Stephanie/Downloads/CIE%2010%20%20Clasificaci%C3%B3n%20de%20Trastornos%20Mentales%20\(2\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Stephanie/Downloads/CIE%2010%20%20Clasificaci%C3%B3n%20de%20Trastornos%20Mentales%20(2)%20(1).pdf)

Chávez E. Ontiveros M. Serrano U. (2008) Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT) Salud Mental, Clínica de la Universidad Anáhuac México, Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252008000400008

Ministerio de Salud, (2014) Memoria Institucional. Recuperado de: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2014/UMI_memoria_institucional_2010_2014.pdf

Montealegre, I. (2016) Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programas de Estudio de Posgrados en Especialidades Médicas en Psiquiatría para optar por el grado y el Título de Especialista en Psiquiatría. Universidad de Costa Rica, Costa Rica

Moya, A. et al. (2009) Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente (2009), Fórum de Salud Mental, coordinación. Departamento de Salud. Madrid. Recuperado de: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_495_Esquizofr_compl_cast_2009.pdf

Organización Mundial de la Salud, (2016) Esquizofrenia. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>

Organización Mundial de la Salud, (2004) Prevención de los trastornos mentales por medio de intervenciones efectivas y opciones de política, Universidades de Nijmegen y Maastricht, Ginebra.

Paniagua, X. (2013) Uso de antidepresivos y antipsicóticos durante el embarazo: Psiquiatría basada en la evidencia. Universidad de Costa Rica, Costa Rica. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/textos/tesis48.pdf>

Pérez, A. Gil, S. Pina, L. García, I. (2010) Psicofarmacología de la Psicosis: Elección del Fármaco, Adherencia al Tratamiento y Nuevos Horizontes, Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid Vol. 21, n.º 3, Págs. 271-283. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742010000300006

Rahola, G. y Mico, A. (2013) Farmacología básica y clínica, edición médica panamericana, 18 a. edición. Madrid, España.

Revista de Salud mental de América, (2013) Recuperado de: <http://www.mentalhealthamerica.net/antesdelaetapa4-inf%C3%B3rtese>

Revista de psiquiatría y salud mental (2011), Barcelona, Publicado por Elsevier España, S.L. recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286>

Rodríguez, I. (2016) Incapacidades por trastornos mentales suman 39.000 cada año. La Nación, Sección Vivir. Recuperado de: http://www.nacion.com/vivir/psicologia/Incapacidadespor-trastornos-mentales-suman-ano_0_1544645542.html

Rubio, E. y Usall, J. (2013) Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. Manifestaciones clínicas y manejo, Unidad de Investigación, Llobregat, Barcelona, España, Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593413000304>

Rummel C, Kissling W, Leucht S (2006) Antidepresivos para los síntomas negativos de la esquizofrenia, Cochrane, Recuperado de: <http://www.cochrane.org/es/CD005581/antidepresivos-para-los-sintomas-negativos-de-la-esquizofrenia>

Sáez, A. Cano, A. García, A. López, S. Francos, A. Gaviña, J. Artaraz, O. González, A. (2014) Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias, según sexo Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Álava, Vitoria Álava, España, Volumen 21, 95-101. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593414000657>

Tardy M, Dold M, Engel RR, Leucht S (2014) Flupentixol versus fármacos antipsicóticos de primera generación de baja potencia para la esquizofrenia, Schizophrenia Group, España. Recuperado de: <http://www.cochrane.org/es/CD009227/flupentixol-versus-farmacos-antipsicoticos-de-primera-generacion-de-baja-potencia-para-la>

Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, suplemento, actualización del DSM-5 (2016), sociedad americana de psiquiatría, Recuperado de: https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf

W. Coryell, G. Winokur, (2017) Depresión Universidad de medicina, Iowa, manual de Merck Sharp & Dohme Corp, USA. Recuperado de: <https://www.merckmanuals.com/es->

us/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/trastornos-del-estado-de-
%C3%A1nimo/depresi%C3%B3n#v747959_es

Zoch, C. (2007) Principios generales con el uso de Psicofármacos, Universidad de Costa Rica, Costa Rica, recuperado de:
<http://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/textos/lecciones2007.pdf>

Anexos

Tabla 12: clasificación de la esquizofrenia

Clasificación categorial
Predominio de síntomas positivos.
Predominio de síntomas negativos.
Clasificación dimensional
Síndrome de pobreza psicomotora: Síntomas negativos primarios, pobreza en la expresión verbal, aplanamiento afectivo y disminución de la movilidad espontánea.
Síndrome de desorganización: Trastorno formal del pensamiento, afectividad inapropiada y conducta extraña o desorganizada.
síndrome de distorsión de la realidad: delirios y alucinaciones
Clasificación clínica
Síntomas positivos
Síntomas negativos primarios
Síntomas negativos secundarios a los positivos y a los efectos extra piramidales.
Déficit cognitivo
Síntomas afectivos

Fuente: Rahola y Mico (2013)

Tabla 13: Clasificación de los antipsicóticos

Antipsicóticos Típicos	Antipsicóticos Atípicos
Fenotiacinas	Antagonista 5 – HT ² /D ₂
Derivados alifáticos	Agonistas parciales
Derivados piperidínicos	Antagonistas D ₂ / D ₃
Derivados piperacínicos	
Tioxantenos	
Butirofenonas	
Difenilbutilpiperidinas	
Dibenzoxacepinas	
Dibenzotiepina	
Benzamidas	

Fuente: Rahola y Mico (2013)

Tabla 14: Características de los antipsicóticos típicos.

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Clorpromazina	Largactil®	Comprimidos de 25 y 100 mg Solución oral 40 mg/ml Ampollas 25 mg	Psicosis Delirio Confusión Esquizofrenia	Dosis inicial 25-50 mg/día. Mantenimiento 25-50 mg/8 h (máxima 300 mg/día) Via i.m. o perfusión i.v. 25-50 mg varias veces al día hasta una dosis máxima de 150 mg/día	En tratamientos crónicos realizar recuentos sanguíneos y revisiones oftálmicas Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Flufenazina	Modecate®	Ampollas 25 mg	Psicosis Esquizofrenia	La dosis y frecuencia óptima se determinan para cada paciente Dosis inicial 12,5-25 mg. Terapia de mantenimiento: una única administración puede ser eficaz para 4 semanas o más. No exceder 100 mg	Fotosensibilidad Precaución en IR e IH
Periciazina	Nemactil®	Comprimidos de 10 y 50 mg Solución 40 mg/ml	Agitación Neurosis Psicosis	Agitación: 10-60 mg/día, en 2-3 tomas. Ancianos: 5-15 mg/día en 2-3 tomas Neurosis, psicosis: 50-250 mg/día en 2-3 tomas	Fotosensibilidad Precaución en IR e IH
Clotiapina	Etumina®	Comprimidos 40 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía Insomnio	Psicosis: tratamiento de ataque, 120-160 mg máximo de 360 mg/día. Mantenimiento, 60-80 mg en varias tomas Insomnio: 20-60 mg al acostarse	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Levomepromazina	Sinogan®	Comprimidos de 25 y 100 mg Solución oral 40 mg/ml Ampollas de 25 mg	Ansiedad Agitación Depresión Psicosis	Pacientes psicóticos 100-200 mg/día en 2-3 tomas No psicóticos 25-75 mg/día debilitados: 1-2,5 mg/12 h	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Haloperidol	Haloperidol EFG	Comprimidos de 0,5 y 10 mg Solución oral de 2 mg/ml Ampollas de 5 mg	Psicosis Esquizofrenia Ansiedad grave Agitación Tics motores Vómitos Hipo persistente	Dosis inicial 0,5-2 mg/8-12 h con dosis de mantenimiento de 1-15 mg diarios En esquizofrenia crónica y tratamiento de ataque de psicosis, dosis inicial de 15 mg/día, en casos resistentes son necesarias dosis de hasta 60-100 mg/día en 2-3 tomas diarias	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Zuclopentixol	Cisordinol® Clopixol®	Comprimidos de 10 y 25 mg Solución oral de 20 mg/ml Ampollas de 50 mg viales depot de 200 mg	Esquizofrenia	Dosis inicial de 20-30 mg/día pudiendo incrementarse hasta 150 mg/día, dosis usual 20-50 mg día	Ajuste posológico en IH
Perfenazina	Decentan®	Comprimidos de 8 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis usual 4 mg/8 h (máximo 8 mg/8 h)	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Pipotiazina	Lonseren®	Ampollas 100 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis usual 100 mg/4 semanas, pudiendo incrementarse la dosis, en función de la respuesta, hasta un máximo de 200 mg/4 semanas	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Tiopropirazina	Majeptil®	Comprimidos de 10 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis de inicio 5 mg/24 h pudiendo incrementarse en hasta dosis usual de mantenimiento de 10 mg/6-8 h	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Trifluoperazina	Eskazine®	Comprimidos de 1, 2 y 5 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio	Dosis usual 2-5 mg/12 h, pudiendo incrementarse hasta 25 mg/día. Ancianos y pacientes	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH

Amisulprida	Solian®	Comprimidos de 100, 200 y 400 mg	Esquizofrenia	Dosis usual 400 mg/12-24 h, excepcionalmente, puede aumentarse hasta 1.200 mg/día	Ajuste posológico en IR A diferencia del resto de los neurolépticos, no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos
Sulpiride	Digton® Dogmati® Guastil® Lebopride® Psicocen® Teravil®	Comprimidos de 50 y 200 mg Ampollas de 100 mg Solución oral de 25 mg/5 ml	Ansiedad, fobias, delirio, esquizofrenia, paranoia, delirio y vértigo	Neurosis y vértigo: 50-100 mg/8 h Psicosis: 100-200 mg/6 h Via i.m. 600-800 mg/día (durante 15-20 días)	Ajuste de dosis en IR
Tiaprida	Tiaprizal®	Comprimidos de 100 mg Ampollas de 100 mg Solución oral de 12 mg/ml	Ansiedad Síndromes de hiperactividad motriz Tics Náuseas y vómitos	Dosis usual 50-100 mg/8 h, y puede incrementarse hasta un máximo de 200 mg/6 h (800 mg/día). En ancianos la dosis usual 50-100 mg/12 h Via i.m. o i.v. 100-200 mg/24 h	Ajuste en IR e IH
Pimozida	Orap®	Comprimidos de 1 y 4 mg	Psicosis Síndrome de Gilles Tourette	Dosis de inicio 4 mg/día pudiendo incrementarse hasta máximo 16 mg/día En el síndrome de Tourette 1-2 mg/24 h, pudiendo incrementarse hasta máximo 10 mg/día	Semivida muy larga que permite dosificación diaria o cada varios días Ajuste en IR e IH Fotosensibilidad
IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal.					

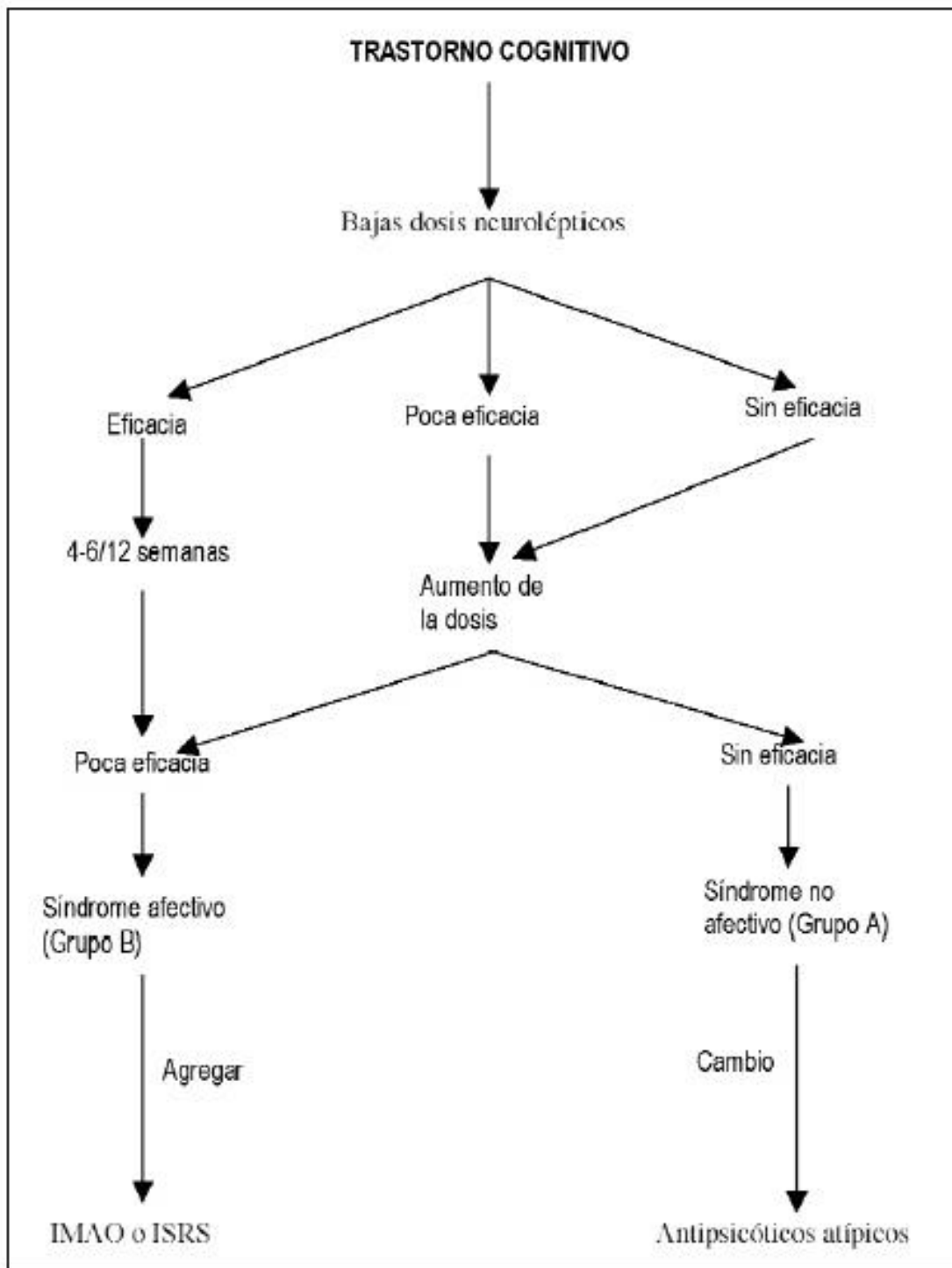
Fuente: Ceruelo y García (2007)

Tabla 15: Efectos neurológicos adversos de los antipsicóticos clásicos.

Reacción	Características	Tratamiento
Agudos		
Distonía aguda	Espasmo de los músculos de la lengua, cara, cuello y dorso que incluyen: blefaroespasmo, crisis oculógiras, protrusión de lengua, tortícolis, opistótonos.	Agentes anticolinérgicos.
Acatisia	Inquietud motora extrema. No ansiedad. No agitación En algunos casos puede ocasionar ideación o intento suicida.	Reducir la dosis de fármaco o cambio de antipsicótico si fuera posible. Pueden ser de utilidad agentes anticolinérgicos, benzodiazepinas y propranolol.
Parkinsonismo	Bradiscinesia, acinesia, temblor, rigidez muscular, trastornos posturales y del movimiento, sialorrea, fascie inexpresiva.	Reducir la dosis de fármaco. Resulta eficaz el tratamiento con fármacos anticolinérgicos o antihistamínicos: difenhidramina.
Síndrome neuroléptico maligno.	Reacción muy grave: catatonia, estupor, confusión mental, fiebre, presión arterial y pulso inestables, diaforesis, rigidez muscular, mioglobinemia, elevación sérica de la creatinfosfoquinasa (CPK).	Suspender de inmediato la medicación antipsicótica e iniciar medidas de soporte hemodinámico. Se recomienda usar dantroleno o bromocriptina.
Crónicos		
Temblor peribucal (Síndrome de Rabbit o del conejo)	Temblor peribucal	Anticolinérgicos.
Discinesia tardía	Movimientos bucolinguofaciales y coreicos de cabeza, tronco y/o porción distal de extremidades.	Es crucial la prevención. El tratamiento puede ser insatisfactorio.

Fuente: Lázaro (2016)

Figura 4: Algoritmo para el tratamiento de los trastornos cognitivos de los trastornos de la personalidad.



Fuente: Marín y Fernández (2007)

Tabla 16: Clasificación de la depresión en la epilepsia.

DEPRESIÓN ICTAL
<ul style="list-style-type: none">• Aura• Crisis parcial
DEPRESIÓN PERIICTAL
<ul style="list-style-type: none">• Preictal• Postictal
DEPRESIÓN INTERICTAL
<ul style="list-style-type: none">• Reactivas• Distimias breves• Distimias prolongadas
DEPRESIONES FORMANDO PARTE DE UNA PSICOSIS
<ul style="list-style-type: none">• Psicosis con alteración de la conciencia• Psicosis con lucidez de la conciencia

Fuente: Zuvic (2010)

Tabla 17: Diferencias clínicas entre depresión endógena y depresión en la epilepsia.

DEPRESIÓN ENDÓGENA	DEPRESIÓN EN EPILEPSIA
Presencia de patrón estacional	Ausencia de patrón estacional
Antecedentes hereditarios	Ausencia de herencia
Ritmo diario, mejoría vespertina	Fluctuaciones de los síntomas
Síntomas permanentes, estables	Síntomas intermitentes, variables
Menor egodistonia de los síntomas	Mayor egodistonia de los síntomas
Tristeza Vital	Pena, llanto, desinterés, apatía
Ideas de Culpa, ruina	Menos frecuentes
Mayor inhibición, permanente	Menor inhibición, fluctuante
Ansiedad presente	Mayor ansiedad
Somatizaciones	Molestias somáticas variables
Menor importancia de factores ambientales	Mayor reactividad al ambiente
Alteraciones del sueño constantes	Alteraciones del sueño variables
Menor irritabilidad, impulsividad	Mayor irritabilidad, impulsividad
Personalidad característica (tipus melancholicus)	Personalidad epileptoide
No hay compromiso de conciencia	Puede haberlo con crisis epilépticas
Ausencia de crisis epiléptica	Alternancia o disminución de las crisis

Fuente: Zuvic (2010)

Tabla 18: Psicosis en epilepsia

I - ESTADOS PSICÓTICOS CON ALTERACIÓN DE CONCIENCIA
1-Psicosis Postictales 2-Psicosis ictales a- Estatus de ausencias b- Estatus de crisis parciales complejas
II - ESTADOS PSICÓTICOS SIN ALTERACIÓN DE CONCIENCIA
1-Psicosis episódicas a- Estados maníacos o depresivos b- Psicosis alternantes 2-Psicosis crónicas a- Psicosis paranoides b- Psicosis esquizomorfa
III - ESTADOS PSICÓTICOS NO CLASIFICABLES

Fuente: Zuvic (2010)

Tabla 19: Aspectos clínicos diferenciales entre crisis epilépticas y crisis no epilépticas psicógenas (CNEP)

CARACTERÍSTICA	CNEP	CRISIS EPILÉPTICA
Estereotipia Crisis	Puede ser variable	Normalmente estereotipada
Duración	Puede ser prolongada	Breve
Variación Diurna	De día	Nocturna o Diurna
Daños Físicos	Raros	Pueden Suceder en crisis TC
Mordedura Lengua	Rara	Pueden Suceder en crisis TC
Incontinencia Urinaria	Rara	Habitual
Actividad Motora	Prolongada, Incoordinada	Automatismos o crisis TC coordinadas
Cianosis	No	Frecuente
Confusión Postictal	Rara	Frecuente
Signos NRL Alteración Reflejos	No	Frecuente
Relación Cambios Medicación	No relación	Usualmente relacionada
EEG Interictal	Normal	Frecuentemente alterado
EEG Ictal	Normal	Alterado
Presencia Ganancia 2ª	Común	Rara
Alteraciones Psiquiátricas	Comunes	Raras

Fuente: Zuvic (2010)