
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA

5^a entrega

INDICE

Farmacología sistemática de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina	3
<i>Alfonso Velasco Martín</i>	
Casos Clínicos	11

FARMACOLOGIA SISTEMATICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION NEURONAL DE SEROTONINA

Alfonso Velasco Martín

1. Introducción

Durante las dos últimas décadas, la Industria Farmacéutica ha realizado un considerable esfuerzo tratando de desarrollar fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina para el tratamiento de la depresión, ataques de pánico, desórdenes obsesivo-compulsivos, dependencia alcohólica y bulimia nerviosa. La utilidad de estas sustancias en el tratamiento de estas enfermedades refleja el papel importante que juega la serotonina en la regulación fisiológica del sueño, tono vital, impulsividad y control de la conducta alimentaria, aspectos en los que no me voy a detener, pero que revisé en 1993 en una ponencia sobre «Neurobiología de los impulsos» presentada en la XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.

La clomipramina fue el primer fármaco inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de serotonina introducido en terapéutica, pero en el organismo se transformaba en un metabolito activo N-demetilado (desiclomipramina) que bloqueaba fundamentalmente la recaptación neuronal de noradrenalina. La zimelidina o zimeldina es un fármaco bloqueante selectivo de la recaptación neuronal de serotonina comercializado posteriormente, pero tuvo que ser retirado del mercado a causa de su toxicidad, ya que podía provocar un síndrome de Guillain-Barré. La trazodona y la nefazodona bloquean la recaptación neuronal de serotonina, pero además bloquean adrenoceptores alfa, histaminoceptores y

triptaminoceptores por lo que son considerados como antidepresivos atípicos, al igual que la venlafaxina que bloquea la recaptación neuronal de serotonina y de noradrenalina sin apenas efectos directos sobre los receptores de monoaminas. En esta exposición voy a tratar la farmacología sistemática de la fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram que están comercializados en estos momentos en España.

Los antidepresivos tricíclicos se caracterizan por sus potentes propiedades bloqueantes de los adrenoceptores, histaminoceptores y colinoceptores que son responsables de efectos colaterales centrales y autonómicos; por ejemplo el bloqueo de adrenoceptores alfa1 es el responsable de la sedación, hipotensión ortostática y de los trastornos de la eyaculación; el bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos es responsable de la sequedad de boca, estreñimiento, retención de orina, hipertensión ocular, etc.; mientras que el bloqueo de histaminoceptores H1 es responsable del mareo, sedación y aumento de peso. Los antidepresivos tricíclicos a dosis altas son estabilizadores inespecíficos de membrana y pueden producir importantes alteraciones cardíacas, responsables de la muerte en casos de sobredosis. Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina carecen de efectos bloqueantes de receptores autonómicos, no son cardiotoxicos y su margen terapéuticos es muy amplio, por lo que su sobredosis casi nunca es mortal. La tabla I presenta las ventajas de los

fármacos bloqueantes selectivos de la recaptación neuronal de serotonina con respecto a los antidepresivos tricíclicos. En la Tabla II se relaciona la potencia bloqueante de la recaptación neuronal de serotonina en rata con la dosis terapéutica en el hombre. Los inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina tienen también un periodo de latencia de 2-3 semanas al igual que los antidepresivos tricíclicos.

Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos siendo igualmente eficaces, pero tienen algunos efectos no deseados importantes como agitación, acatisia y anorgasmia y presen-

tan importantes interacciones con los inhibidores de monoamino oxidasa y con los fármacos precursores de la de la biosíntesis de la serotonina como el 5-hidroxitriptófano.

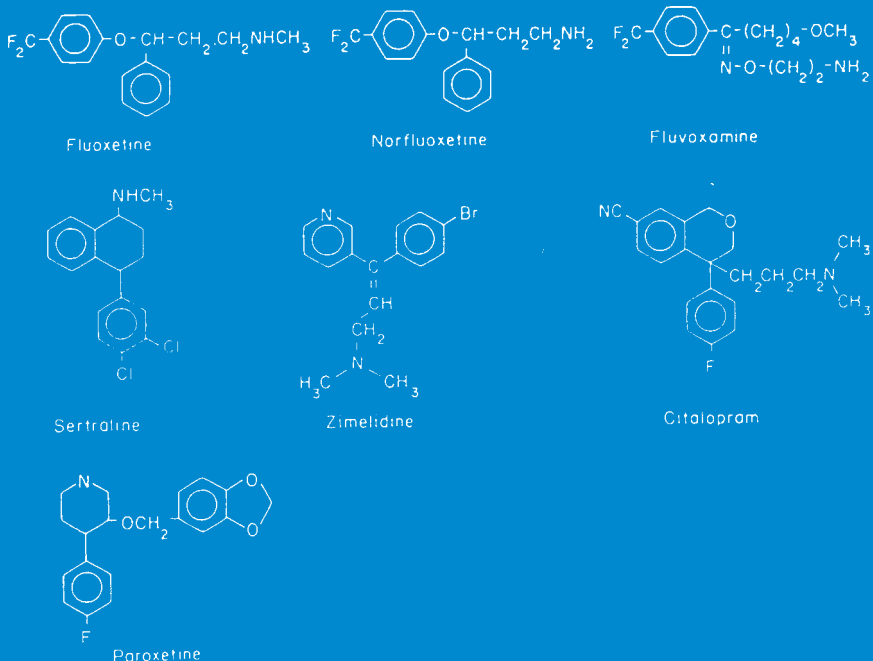
2. Farmacología sistemática de los antidepresivos bloqueantes selectivos de la recaptación neuronal de serotonina

2.1. Origen y Química.

Los fármacos bloqueantes selectivos de la recaptación neuronal de serotonina son fármacos de origen sintético y su estructura química difiere notablemente de unas sustancias a otras (Fig. 1).

La fluoxetina químicamente es el

Figura 9.1: Estructura química de los fármacos bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina. La zimelidina se ha retirado por su toxicidad y la norfluoxetina es un metabolito activo de la fluoxetina con una semivida plasmática muy prolongada



clorhidrato de (+) N-metil-3-fenil-3-(alfa, alfa, alfa, trifluoro-p-toliloxi) propilamina, es una sustancia sólida, cristalina, soluble en agua, inestable a la luz; su fórmula empírica es C17H18F3NO HCl con un peso molecular de 345,8.

La fluvoxamina químicamente es el maleato de (E) -5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-O-2-aminoetiloxima, sustancia sólida cristalina, de color blanco, hidrosoluble, inestable a la luz. Su fórmula empírica es C15H21F3N2O2 con un peso molecular de 434,4.

La paroxetina es el clorhidrato de (-) trans 5-(4-p-fluorofenil-3-piperidilmetoxi-1, 3-benzodioxol, sustancia sólida, cristalina, de color blanco, inestable a la luz. Su fórmula empírica es C19H20FNO3.HCl con un peso molecular de 365,8.

La sertralina es el clorhidrato de 1S,4S-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-, 2,3,4,tetrahidronaftilamina, es una sustancia sólida, cristalina, de color blanco, hidrosoluble, inestable a la luz. Su fórmula empírica es C17H17Cl2N.HCl con un peso molecular de 342,7.

El citalopram es el bromhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxinitrilo, es una sustancia sólida, cristalina, hidrosoluble, inestable a la luz. Su fórmula empírica es C20H21FN2O.HBr con un peso molecular de 405,3.

2.2. Farmacocinética

Los fármacos inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina son moléculas muy liposolubles, se absorben por vía oral, difunden ampliamente por el organismo, se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas pudiendo desplazar a otros fármacos como la digoxina, salicilatos, anticoagulantes dicumarínicos y fenotiacinas, se biotransforman en el hígado, originando en algún caso como en el de la fluoxetina un metabolito activo con una semivida plasmática muy prolongada (norfluoxetina), la eliminación es renal, pero como estas sustancias se metabolizan en el organismo, los casos

de disfunción hepática requerirán ajuste de dosis. Algunos derivados (fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina) inhiben algunas isoenzimas del citocromo P450 por lo que pueden inhibir la biotransformación de muchos fármacos. La farmacocinética de estas sustancias es muy heterogénea y en la Tabla III se presentan los parámetros farmacocinéticos y la posología de estos fármacos.

2.3. Farmacodinamia

Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina se comportan como fármacos antidepresivos con una eficacia clínica similar a la de los derivados tricíclicos, como han demostrado numerosos ensayos clínicos controlados. No modifican el estado de ánimo en sujetos sanos, carecen de efectos euforizantes. Tienen un periodo de latencia de 2-3 semanas, lo que sugiere la existencia de mecanismos receptoriales adaptativos al igual que ocurre con los antidepresivos tricíclicos. La sertralina, fluoxetina y fluvoxamina producen subsensibilidad de adrenoceptores beta, pero este efecto no se presenta con la paroxetina que es el fármaco más potente del grupo (Tabla II). Los inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina no inducen desensibilización de los autorreceptores serotoninérgicos, pero facilitan la neurotransmisión serotoninérgica mediante sensibilización de los receptores 5-HT1A postsinápticos (Ayuso, 1993). Los antidepresivos tienen acción analgésica que parece estar relacionada con una facilitación de mecanismos endógenos de antinocicepción de naturaleza triptaminérgica. Se ha descrito que la fluoxetina y la fluvoxamina pueden inhibir la síntesis de dopamina en algunas áreas del cerebro e inducir la aparición de trastornos extrapiramidales. Los inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina a dosis terapéuticas carecen prácticamente de efectos anticolinérgicos, antihistamínicos y adrenolíticos alfa y

beta.

2.4. Efectos no deseados

Toxicidad.- Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina pueden ocasionar los siguientes efectos no deseados:

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al Sistema Nervioso Central. Aproximadamente el 15 por ciento de los enfermos tratados se ve obligado a suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas más características son: - Frecuentemente (5-30 por ciento) cefalea, náuseas, ansiedad, insomnio, anorexia, pérdida de peso y diarrea.

- Ocasionalmente (1-5 por ciento): temblor, mareos, sequedad de boca, manía o hipomanía, astenia, sedación, disminución de la libido, sudoración, dispepsia, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, prurito, síntomas gripales, tos, disnea, sofocos, palpitaciones, trastornos de la acomodación, congestión nasal, alteraciones del sueño, incontinencia urinaria.

- Raramente (< 1 por ciento): convulsiones, acatisia, ataxia, alucinaciones, neuropatía, psicosis, estomatitis, gingivitis, epistaxis, dermatitis de contacto, alopecia, sequedad de piel, urticaria, edema, escalofríos, hipo, hipotensión ortostática, migraña, taquicardia, arritmias cardíacas, amenorrea, cistitis, disuria, impotencia sexual, tinnitus, conjuntivitis.

- Excepcionalmente (<< 1 por ciento): parestesias, distonía, hemorragias digestivas, hepatitis, ictericia, bradicardia, diplopia, fotofobia, púrpura.

A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son bastantes seguros en casos de sobredosis y se han descritos escasísimos casos mortales, a pesar de amplia utilización, prácticamente carecen de cardiotoxicidad y de efecto anticolinérgico, únicamente la paroxetina a dosis muy altas manifiesta ligero efec-

to antimuscarínico, desde luego muchísimo menor que el de los antidepresivos tricíclicos.

2.5. Aplicaciones terapéuticas

Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina se emplean en el tratamiento de la depresión mayor y menor, ansiedad, crisis de pánico, agorafobia, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia nerviosa, bulimia y síndrome de Gilles de la Tourette, también se ha propuesto su empleo en el alcoholismo, ludopatías y farmacodependencia y en dolor crónico, si bien en este último caso se prefieren los derivados tricíclicos. Los inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina en general son muy eficaces en todos aquellos trastornos derivados de la falta del control de los impulsos en los que recientemente se ha implicado a la serotonina.

Existen numerosos ensayos clínicos controlados que demuestran plenamente la eficacia de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina en los trastornos enumerados en el párrafo anterior. Su eficacia como antidepresivos es similar a la de los derivados tricíclicos y su zona manejable muy superior. Sin embargo en el tratamiento de la úlcera péptica, enuresis nocturna, fatiga crónica, síndrome hiperkinético infantil, colon irritable y apnea de sueño los antidepresivos tricíclicos son muy superiores.

2.6. Precauciones, contraindicaciones, e interacciones

Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina deben manejarse con precaución en enfermos con insuficiencia hepática, alergia conocida al producto, embarazo, lactancia, sujetos epilépticos, niños y ancianos. Presentan peligrosas interacciones con los inhibidores de monoamino oxidasa, precursores de la biosíntesis de serotonina, neurolépticos, sales de litio y antidepresivos tricíclicos

clásicos. Como se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas pueden desplazar a los glucósidos cardíacos y a los anticoagulantes dicumarínicos. Todos los inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina, excepto el citalopram «in vivo», inhiben algunas isoenzimas del citocromo P450 e interfieren con la biotransformación de numerosos fármacos, estando bien documentadas con las siguientes sustancias: amitriptilina, astemizol, benzodiacepinas, beta bloqueantes, carbamacepina, dextrometorfano, haloperidol, fenitoína, selegilina, sumatriptán, terfenadina, teofilina y warfarina.

La administración de precursores de serotonina (triptófano y 5-hidroxitriptófano) o de inhibidores de monoamino oxidasa juntamente con inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina puede provocar un cuadro muy grave denominado síndrome serotoninérgico caracterizado por inquietud, acatisia, fasciculaciones musculares y mioclonía, hiperreflexia, sudoración, erección del pene, escalofríos, temblor que pueden ir seguidos de convulsiones y coma. Se recomienda un periodo mínimo de 4-5 semanas sin tomar inhibidores de monoamino oxidasa antes de instaurar un tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina.

2.7. Preparados, vías de administración, dosificación

Existen en el mercado español los siguientes preparados de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina:

Bromhidrato de citalopram.- Se presenta en comprimidos de 20 mg, la posología habitual es de 20 mg una sola vez al día, aunque puede llegarse hasta un máximo de 60 mg/24 horas, conviene reajustar la posología en enfermos con insuficiencia hepática.

Clorhidrato de fluoxetina.- Se presenta en comprimidos de 20 mg, la posología habitual es de 20 mg una sola

vez al día, aunque puede incrementarse en el tratamiento de la bulimia nerviosa y de los trastornos obsesivo-compulsivos hasta 60 mg/24 horas. La administración de la dosis única se hará preferentemente por la mañana.

Maleato de fluvoxamina.- Se presenta en comprimidos de 50 y de 100 mg, la posología habitual en un adulto es de 100 mg/12-24 horas que puede incrementarse hasta un máximo de 150 mg cada 12 horas (300 mg/día). La administración de una dosis única se hará preferentemente por la noche.

Clorhidrato de paroxetina.- Se presenta en comprimidos de 20 miligramos. La posología habitual es de 20 mg/24 horas, aunque puede llegarse hasta un máximo de 50 mg/24 horas.

Clorhidrato de sertralina.- Se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg. La posología habitual es de 50 mg/24 horas que puede incrementarse hasta un máximo de 200 mg/día. La administración de una dosis única se hará preferentemente por la noche.

Tabla I: Ventajas de los inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina respecto a los antidepresivos tricíclicos

- No efectos anticolinérgicos
- No cardiotoxicidad
- Eficacia selectiva en conducta suicida y en formas mixtas de ansiedad/depresión
- Alternativa terapéutica en la depresión resistente
- No incremento de peso
- No letalidad en sobredosis
- No potenciación de los efectos del etanol
- Ausencia de la mayoría de las interacciones significativas de los tricíclicos

Adaptado de Ayuso (1993)

Tabla II: Potencia de algunos fármacos antidepresivos bloqueando la recaptación neuronal de serotonina tritiada en cerebro de rata

Fármaco	Potencia "in vitro" (microM)-IC ₅₀	Potencia "ex vivo" (mg/Kg)-ED ₅₀	Dosis
Paroxetina	0.01	1.9	20-50
Sertralina	0.06	2.9	50-200
Fluoxetina	0.27	7.0	20-40
Zimelidina	0.45	6.2	200
Fluvoxamina	0.54	7.4	100-200
Clomipramina	0.10	17.0	75-150
Imipramina	0.81	30.0	75-150
Amitriptilina	1.20	30.0	75-150

Tabla III: Farmacocinetica y posología de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de serotonina

□ **FLUOXETINA**

Biodisponibilidad oral > 60 %
Acmé plasmático 6-8 horas
Porcentaje unido a proteínas 94 %
Volumen de distribución 25 L/Kg
Semivida plasmática 1-3 días
Concentración eficaz < 500 ng/ml
Metabolito activo: Norfluoxetina con una semivida plasmática de 7-15 días
Dosis diaria 20-60 mg/día

□ **FLUVOXAMINA**

Acmé plasmático 2-8 horas
Porcentaje unido a proteínas 77 %
Volumen de distribución 5 L/Kg
Semivida plasmática 15 horas
Dosis diaria 100-300 mg/día

□ **PAROXETINA**

Biodisponibilidad oral 50 %
Acmé plasmático 2-8 horas
Porcentaje unido a proteínas 95 %
Volumen de distribución 17 L/Kg
Semivida plasmática 20 horas
Dosis diaria 10-60 mg/día

□ **SERTRALINA**

Acmé plasmático 6-8 horas
Porcentaje unido a proteínas 99 %
Semivida plasmática 26 horas
Nivel terapéutico 10-60 nanogramos/ml
Metabolito activo: Desmetilsertralina con una semivida plasmática de 66 horas
Dosis diaria 50-200 mg/día

□ **CITALOPRAM**

Biodisponibilidad oral 95-100 %
Acmé plasmático 3 horas
Porcentaje unido a proteínas 50 %
Semivida plasmática 33 horas
Volumen de distribución 14 L/Kg
Metabolito activo: Desmetilcitalopram
Dosis diaria 150-200 mg/día

Bibliografía recomendada

- _ Alamo, C., Santos, C.: Bloqueantes selectivos de la captación de serotonina en el tratamiento de la depresión, *Farmacoterapia*, 6 (3): 145-155, 1989
- _ Ayuso, J.L.: Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*, Nº especial, págs. 61-62, 1993
- _ Conde, V., Martínez, M.: El complejo semiológico y síndrome serotoninérgico, *Farmacología del S.N.C.*, 5 (3): 104/24-118/38, 1991
- _ Conde, V., Martínez, M.: Paroxetina: aspectos farmacológicos y clínicos, *An. Psiquiatría (Madrid)*, 8(8): 323-328, 1992
- _ Conde, V., Martínez, M.: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en *Actas de la XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*, Páginas 24-42, Salamanca, 1993, Editorial ELA Grupo ARAN, Madrid, 1993
- _ Cuenca, E., Alamo, C.: Antidepresivos y reguladores del humor, en *Velázquez Farmacología*, 16ª Edición, páginas 342-359, Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1993
- _ Mardomingo, Mª.J., Rodríguez, P., Velasco, A.: *Psicofarmacología del niño y del adolescente*, Díaz de Santos, S.A., Madrid, 1997
- _ Maroto, M: Efecto del clorhidrato de paroxetina en diversas preparaciones de órgano aislado de cobaya y de rata «in vitro», Tesis Doctoral dirigida por el Dr. A. Velasco Martín, leída en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en Noviembre de 1995. Resumen publicado en inglés en *Meth. and Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17 (Suppl. A): 144, 1995
- _ Rodríguez, P., Fernández, M.A.: Uso de fluoxetina en adolescentes con trastornos depresivos, *Rev. Psiquiat. Inf. Juv.*, 1: 69-73, 1992
- _ Rodríguez, P., Sordo, L.: ¿Qué sabemos de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para su uso racional en psiquiatría infanto-juvenil?, *Rev. Psiquiat. Inf. Juv.*, 2: 125-137, 1994
- _ Rodríguez, P., Dios, J.L. de, San Sebastián, J., et al.: Estudio preliminar de paroxetina en adolescentes con trastornos depresivos, *Psiquis*, 16: 21-30, 1995
- _ Velasco, A.: *Compendio de Farmacología aplicada y Terapéutica Clínica*, J.R. Prous Editores Internacionales, Barcelona, 1992
- _ Velasco, A.: Neurobiología de los impulsos, *Actas XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*, pág. 211, Salamanca, 1993, ELA Editorial Grupo ARAN, Madrid, 1993

CASOS CLÍNICOS

Caso nº. 1

Mujer de 31 años, soltera, con estudios universitarios y profesión liberal, que refiere haber sido desde niña una persona tímida, autoexigente, cumplidora de sus obligaciones y perfeccionista.

Hace tres meses, encontrándose en su despacho, sufrió de forma brusca, y sin motivo alguno un episodio de sensación de ahogo, taquicardia, palpitaciones, sudoración, opresión precordial, hormigueos en ambas manos y miedo a morir de un ataque cardíaco. Este episodio, duró unos 20 minutos, precisando ser trasladada a un servicio de urgencias hospitalario, donde fue dada de alta dos horas después, tras exploración neurológica, electrocardiográfica y analítica, sin alteraciones.

Posteriormente ha sufrido nuevas crisis, de forma inesperada, de similares características a la descrita, en las situaciones más dispares: Realizando unas compras, mientras conducía su vehículo, e incluso en una ocasión en su propio domicilio.

Esta circunstancia, le ha obligado a consultar con diversos especialistas, con exploraciones totalmente normales, siendo remitida, finalmente al Servicio de Psiquiatría para su evaluación y tratamiento.

En el momento actual, a pesar de la normalidad de los distintos estudios clínicos, tiene temor a padecer una enfermedad cardiocirculatoria y se encuentra permanentemente atemorizada ante la posibilidad de sufrir nuevas crisis, por lo que evita, realizar viajes, busca la compañía de su hermana cuando sale de su domicilio y aunque sigue realizando su actividad profesional, ésta le exige un gran esfuerzo, encontrándose "insegura y sin energía".

La enferma, fue diagnosticada de

trastorno de angustia (panic disorder), con agorafobia.

En la primera entrevista, se instruye a la paciente sobre el manejo de las crisis de angustia aguda e instauramos una pauta farmacológica con Alprazolam: 2 mgs/día y Paroxetina: 40 mgs /día.

El favorable control de sus ataques de pánico y agorafobia hizo innecesaria una psicoterapia específica.

Caso nº. 2

Enferma de 36 años, casada con dos hijos, ama de casa, que consulta por padecer desde hace varios meses, una situación, de permanente preocupación y alarma, por la salud de sus hijos y la seguridad de su marido, transportista.

El estado de ansiedad, que la propia paciente juzga exagerado, se acompaña de una permanente sensación de inquietud interior, dificultad para concentrarse en sus tareas habituales, agotamiento sin motivo aparente, dolor muscular en nuca y espalda, y dificultades para conciliar el sueño, así como frecuentes pesadillas.

La paciente reconoce, discutir con su cónyuge, ante cualquier motivo por irrelevante que sea.

Ha consultado con su médico de atención primaria, habiendosele practicado una exploración somática general y analítica sin hallazgos significativos.

Dado que la enferma presenta estos síntomas desde hace más de 6 años, coincidiendo con el ingreso hospitalario y posterior intervención quirúrgica de la madre, que fue diagnosticada de carcinoma de mama, y posteriormente tratada con quimio y radioterapia, y actualmente asintomática, fue remitida a las policlínicas externas de psiquiatría.

El cuadro clínico descrito, y la realización de escalas de evaluación de ansiedad (escalas de ansiedad de Hamilton y de Covi), y la ausencia de patología somática permitió, el diagnóstico de **trastorno de ansiedad generalizada**.

Se instaura un tratamiento farmacológico con: Alazepam : 40 mgs/día y Zopiclona: 7'5 mgs / día, combinado con técnicas de relajación y entrevistas periódicas de orientación cognitiva, lográndose una significativa mejoría clínica de la enferma.

Caso nº. 3

Paciente de 72 años, viuda, ama de casa. Consulta por indicación de su hija, por padecer un cuadro ansioso-depresivo, de tres meses de evolución.

La enferma refiere haber sufrido, la muerte de su hijo mayor, hace seis meses por tumor cerebral, no pudiendo trasladarse junto a él, en el momento del fallecimiento por encontrarse éste trabajando, en Alemania..

Hace tres meses, su marido que había sufrido dos infartos de miocardio 5 años antes, muere de una nueva crisis cardíaca, tras ingreso de 10 días, en la UCI del Hospital Clínico.

La paciente dice encontrarse apenada, con llanto frecuente, sufriendo una gran intranquilidad, pérdida de apetito, y con dificultad de conciliación del sueño. Igualmente, nos relata temores, a "perder el juicio", ya que dice escuchar las voces de su marido e hijo, que la hablan durante la noche y en dos ocasiones asegura, haber visto fugazmente a su cónyuge "sentado a los pies de la cama mirándola con cara triste".

La paciente fue diagnosticada de **duelo no complicado**, ante la ausencia de criterios específicos de diagnóstico de trastorno depresivo mayor, trastorno por estrés agudo o trastorno por estrés postraumático.

Prescribimos una benzodiazepina de vida media larga, en monodosis: Ketazolam: 15 mgs/día y un hipnótico optativo: Zopiclona :7'5 mgs/día.

Igualmente indicamos la permanencia de la enferma en casa de su hija, durante un mes, desapareciendo al transcurrir ese plazo los trastornos alucinatorios, el insomnio y pudiéndose reincorporar a sus tareas habituales.

Caso nº. 4

Paciente de 30 años, varón, soltero, funcionario, remitido a psiquiatría por su médico de familia por que refiere nerviosismo, apatía, cansancio y molestias gastrointestinales a las que no se ha encontrado base orgánica.

El paciente refiere tener problemas con su novia, dentro de una relación siempre conflictiva y que está en vías de terminación. Dice tener importantes problemas laborales debido a lo que él percibe como exigencia exageradas de su jefe al que describe como despótico y de mal carácter, dice que le está haciendo la vida imposible. Perteneció a un grupo de estudio de temas esotéricos sobre el que se niega a dar detalles.

Está nervioso, a veces llega a estar muy ansioso. Es muy aprensivo sobre sus molestias gastrointestinales. Tiene períodos depresivos e ideas autolíticas ocasionales. Insomnio esporádico.

Se autodescribe como introvertido. Acude inicialmente a psiquiatría por exacerbación de los síntomas mencionados, que él atribuye a sus problemas laborales principalmente.

Las molestias gastrointestinales consisten en gastralgias, meteorismo, espasmos intestinales, digestiones pesadas y diarreas esporádicas. Las molestias se agudizan en períodos del estrés. El paciente es visto ambulatoriamente a lo largo de un año. Se le dieron psicofármacos diversos durante este período, antidepressivos (paroxetina, sertralina, nefazodona), ansiolíticos (alprazolam,

lorazepam, ketazolan), y otros como sulpiride.

Su seguimiento de los tratamientos sus molestias gastrointestinales. Tiene períodos depresivos e ideas autolíticas ocasionales. Insomnio esporádico.

Se autodescribe como introvertido. Acude inicialmente a psiquiatría por exacerbación de los síntomas mencionados, que él atribuye a sus problemas laborales principalmente.

Las molestias gastrointestinales consisten en gastralgias, meteorismo, espasmos intestinales, digestiones pesadas y diarreas esporádicas. Las molestias se agudizan en períodos del estrés. El paciente es visto ambulatoriamente a lo largo de un año. Se le dieron psicofármacos diversos durante este período, antidepressivos (paroxetina, sertralina, nefazodona), ansiolíticos (alprazolam, lorazepam, ketazolan), y otros como sulpiride.

Su seguimiento de los tratamientos ha sido malo, decía que le sentaban mal, o que se le olvidaba tomarlos, o que no quería tomarlos.

Pero a pesar de ello acudía periódicamente a consultas donde se intentaba hacer una psicoterapia de apoyo, con escaso éxito aparente, por su poca capacidad de introspección y su reticencia a dar detalles sobre sus problemas.

Durante este período terminó la relación con su novia y tuvo un gesto autolítico con psicofármacos. Al final del mencionado período estaba bastante compensado con ketazolam 30mg 0-0-1.

Sus síntomas somáticos eran escasos, aunque él continuaba obsesionado con ellos, su nivel de ansiedad había disminuido, y su tristeza y apatía eran soportables.

Continuaba su recelo y desconfianza hacia su jefe y algunos compañeros de trabajo.

Al cabo de aproximadamente un año de tratamiento el paciente fue a trabajar a otra ciudad y perdimos el contacto con él.

Se hizo el IPDE completo que dio un diagnóstico positivo de trastorno paranoide de la personalidad de intensidad media y unos diagnósticos probables de trastornos límite y obsesivo-compulsivo, desde cuya óptica se comprenden mejor los síntomas de desconfianza, reserva, inestabilidad emocional, somatización, ansiedad y obsesividad que presenta éste paciente.

Caso nº. 5

Paciente de 28 años, mujer, divorciada, madre de un hijo de 2 años, en paro, remitida a psiquiatría por su médico de familia por que refiere estar muy deprimida, ha hecho un intento autolítico y continua con ideas autolíticas.

La paciente refiere que tras varios años de matrimonio sin problemas especiales, el marido se fue con otra. Entonces ella se hundió y tuvo un cuadro depresivo con intensos sentimientos de tristeza, de vacío, se aisló socialmente, desarrolló actitudes fóbicas, estaba muy ansiosa, tenía náuseas, vómitos, cefaleas, perdió varios kilos de peso, tenía insomnio, y en un momento de desesperación hizo un intento de suicidio con fármacos diversos, que no registró gravedad.

La paciente es físicamente atractiva, se sonroja con facilidad durante las entrevistas, lleva ya en tratamiento un par de años. Durante este período ha tenido varios episodios depresivos, uno de ellos requirió ingreso psiquiátrico, y un par de gestos autolíticos con dosis bajas de psicofármacos. Se ha vuelto muy dependiente de sus padres, y ha desarrollado actitudes fóbicas. Ante las dificultades se pone ansiosa y fóbica, se deprime, se obsesiona y coloca en un callejón sin salida.

Es muy insegura, muy inestable emocionalmente. Ha tenido un par de trabajos temporales que apenas han durado unas semanas cada uno. Algún intento de buscar pareja ha tenido poco éxito.

Durante los dos años de tratamiento (que continua) se ha hecho psicoterapia individual y psicofarmacoterapia. En la actualidad toma paroxetina 20mg 1-0-0. Siempre ha seguido los tratamientos farmacológicos administrados y ha colaborado con el tratamiento.

Se ha intentado ayudarla a mejorar su autoestima y ayudarle a analizar su situación y tomar decisiones apropiadas, con ciertos avances en estas áreas.

El IPDE, mostró un Trastorno límite de personalidad, de intensidad grave y trastornos por evitación y obsesivo-compulsivo de intensidad media.

La complejidad que ofrece la combinación de las tres psicopatías hace que, probablemente, la paciente requiera de un tratamiento crónico.

Caso nº. 6

Paciente de 22 años, soltera, estudiante, que consulta por síntomas depresivos como tristeza, retraimiento, irritabilidad, llanto fácil, insomnio e inapetencia desde hace unas semanas y observados por sus familiares. Durante la primera entrevista, la paciente asegura que se siente deprimida debido a la presencia desde hace años de «manías» que no puede evitar y que ha ocultado conscientemente por considerarlas absurdas. Fundamentalmente, la agobia tener la necesidad de realizar cálculos aritméticos y contar objetos diversos: cuenta las ventanas de los edificios, suma las matrículas de los coches, cuenta el número de palabras que encuentra en un libro o en sus apuntes; mientras está conversando con alguien suele contar los dibujos de la corbata o incluso las rayas de una camisa. Además, considera que ciertas actividades la suelen llevar más tiempo que a otras personas, como el aseo personal (lavarse las manos, cuidarse el cabello, cepillarse los dientes, lavar su ropa interior); a veces tiene que repetir varias veces ciertas actividades

para quedarse tranquila, como rellenar impresos con datos personales. Últimamente, estas «manías» se han hecho más intensas y frecuentes, provocándole ansiedad, pérdidas de tiempo y dificultades para atender sus estudios. La paciente, aunque consciente de lo absurdo de sus "manías", ha llegado a convivir con ellas sin que hasta el momento le produjeran un malestar especial, incluso algunas de ellas, como los actos mentales aritméticos le resultan entretenidos. Fue diagnosticada de un Trastorno Obsesivo-Compulsivo, obteniendo una puntuación en el YBOCS de 21. Rechazó la opción terapéutica de un tratamiento farmacológico, aunque se mostró dispuesta a realizar una terapia conductual.

Caso nº. 7

Paciente de 19 años, soltera, que consulta porque sus padres la notan muy extraña: es muy lenta y a veces se queda parada durante bastantes minutos en silencio y sin que aparentemente pueda reaccionar. La paciente relata lo que le sucede de la siguiente manera: «... lo que me sucede es que suelo tardar mucho en hacer las cosas, y que tengo que repetir algunas cosas que hago para quedar más tranquila...Sobre todo tardo en vestirme, lavarme y en comer. Cuando me visto, las medias suelo ponérmelas y quitármelas y me limpio los pies por abajo...En lavarme los dientes tardo unos diez minutos y le doy tres repasos. También me suelo frotar la cabeza, cuando me la lavo, un número de veces... En las comidas, empiezo a comer y después me paro y empiezo a tocar los anillos y a darles vuelta. Lo hago dos o tres veces en cada comida...Todas mis cosas las tengo que tener ordenadas. Siempre pongo las cosas en el mismo sitio, coloco las hojas, los libros, los bolígrafos, las gafas, y si no me queda bien, los vuelvo a colocar tantas veces como sean necesarias, hasta que quede a gusto y conforme; si no lo repito es como si no me quedara

tranquila y tengo que hacerlo...Al estudiar, también tengo que repetir muchas veces lo que tengo que estudiar y aprender, porque me viene al pensamiento la idea de que si no lo repito voy a suspender, aunque ya lo haya dicho muchas veces y ya lo sepa... Otras veces me quedo parada, con la mente ida; así puedo estar hasta una hora o una hora y media. Cuando hago otras cosas, como las tareas de casa, fregar o doblar la ropa, barrer, planchar, todo tiene que quedar perfecto, o por lo menos tiene que ser perfecto para mí, para que yo me quede mejor. La mayor parte de las veces no puedo evitar repetirlo. Esto me sucede porque me vienen al pensamiento ideas que me molestan y a veces me atormentan y algunas me dan miedo que puedan suceder. Son cosas que tienen que ver conmigo; me da miedo, por ejemplo, quedarme en blanco en un examen y suspender; también discutir con mis amigas y enfadarme, salir de viaje, salir a la calle y caerme, me da mucho miedo el poder quedarme en ridículo, y es como si yo al repetir las cosas pudiera evitar que sucedieran...Antes de irme a la cama, tengo que comprobar varias veces el despertador. Y cuando me levanto siempre lo hago por el lado derecho y me siento en la silla también por ese mismo lado. Cuando voy por la calle, casi siempre, cuando voy sola, me fijo en las matrículas de los coches y las leo...Desde que estoy tomando el tratamiento, en los dos últimos días he notado una pequeña mejoría. No me quedo parada tanto tiempo y estoy más tranquila, relajada y ágil. Además no estoy tan cansada...

Caso nº. 8

Paciente de 28 años, mujer, casada con un hijo de 2 años. Licenciada universitaria, trabaja como empleada en un centro comercial. Es remitida a consulta por su médico de cabecera debido a que presenta síntomas inespecíficos de tensión muscular, cefaleas y molestias

gástricas para las que no se ha detectado ninguna patología orgánica.

Antecedentes Personales:

Enfermedades típicas de la infancia, apendicectomizada, dismenorrea habitual. Actualmente no toma ningún tratamiento. Antecedentes familia: Padre con antecedentes depresivos por los que recibió tratamiento en varias ocasiones. Madre ansiosa con tendencia a padecimientos digestivos inespecíficos. Una hermana mayor en tratamiento por cefaleas tensionales.

Enfermedad actual:

Hace 4 meses comenzó a notarse con molestias digestivas durante casi todo el día, dispepsia y malas digestiones. Se acompañaba sensación dolorosa inespecífica en zonas lumbar y cefaleas que afectan a la región frontotemporal sin carácter pulsátil ni en crisis. Ha seguido distintos tratamientos con antiácidos, estimulantes de la motilidad intestinal y analgésicos sin mejoría notable. En la exploración psicopatológica se muestra fatigada, distraída sin mucha conciencia de necesitar ayuda psiquiátrica. Orientada en tiempo y espacio, aspecto externo algo descuidado para lo que suele ser habitual en la paciente (vestido y aseo personal). Ante las preguntas de su médico sobre su ánimo en general y sus preocupaciones actuales se aprecia que su pensamiento está levemente ocupado de contenidos pesimistas acerca de ella misma y de su futuro, no parece disfrutar de las cosas y ha ido perdiendo sus aficiones anteriores y evita tener relaciones con los demás. Se ha vuelto más introvertida y aislada. No refiere clara sensación de pero sí de estar como algo cansada de la vida a pesar de no tener desencadenantes claros ni acontecimientos adversos vitales de importancia. Comenta que últimamente tiene dificultades laborales ya que tiene que realizar el trabajo de otra compañera que despieron en la empresa hace unos 4 meses. Se da cuenta de que se encuentra ansiosa, con cierta sensación de inquietud interna e irritabilidad.

La anamnesis por aparatos revela las palpitaciones ocasionales, sensación de disnea subjetiva como falta de aire y ligera opresión en el pecho casi constante, inestabilidad subjetiva en la marcha sin llegar ser mareos. Dificultades para iniciar y mantener el sueño, despertares frecuentes levantándose con sensación de cansancio. Ha perdido unos 2 kilos en los últimos meses por falta de apetito. Aunque no existen problemas de relación con su pareja apenas tiene relaciones sexuales por falta de deseo Cree que sus relaciones de pareja se han deteriorado un poco por esta causa y por su cansancio permanente. No se aprecian otras alteraciones en la psicopercepción (no alucinaciones ni delirios). No se aprecian síntomas fóbicos ni obsesivos.

Exploraciones complementarias:

Análítica sangre/orina, EKG, radiografía de tórax, y pruebas tiroideas normales. La exploración física y neurológica es normal.

Diagnóstico:

Trastorno Mixto de Ansiedad-Depresión. (CIE-10: F41.2)

Discusión y Comentarios:

La presencia de síntomas físicos inespecíficos (dolores, fatiga, dispepsia.. etc) en ausencia de patología orgánica y la falta de respuesta a los tratamientos habituales nos hace pensar en un posible problema de etiología psíquica tipo depresión o ansiedad. En la exploración psicopatológica y en los antecedentes familiares de la paciente se aprecian síntomas depresivos habituales (apatía, pesimismo, anhedonia, desinterés, trastornos de sueño y del apetito) que solo aparecen tras la entrevista realizada por su médico en este sentido y que no habían sido comentados inicialmente por la paciente. La riqueza de síntomas de ansiedad (cognitivos y neurovegetativos) que se presentan de forma crónica, mantenidos en el tiempo, sin crisis de angustia ni obsesiones ni fobias, acompañando a los síntomas depresivos nos hace pensar en el diagnóstico de Trastorno Mixto de Ansiedad -Depresión, por otro lado muy fre-

cuente en la clínica diaria.

Estos pacientes suelen acudir al médico de familia bastante antes que al psiquiatra quejándose de síntomas físicos de varias semanas o incluso meses de evolución, de carácter inespecífico y suelen recibir varios tratamientos sintomáticos con resultado parcial o intermitente. En estos pacientes son frecuentes las derivaciones a otros especialistas sin encontrarse patología orgánica relevante. En ocasiones llegan a someterse a un sinfín de pruebas diagnósticas específicas sin resultado positivo y realizándose pruebas que con frecuencia resultan caras, molestas y saturan los servicios centrales de los hospitales (bioquímica, radiología, TAC, endoscopias, resonancia magnética, etc) . La importancia de una adecuada anamnesis dirigida hacia los síntomas depresivos y ansiosos (a menudo ocultos o no detectados por el paciente) es capital para el correcto diagnóstico y su adecuado tratamiento. La presencia de antecedentes personales o familiares depresivos y ansiosos debe hacer sospechar siempre al clínico la posibilidad de esta patología en la paciente ya que estos antecedentes son muy habituales.

Tratamiento realizado:

Existía un rechazo inicial por la enferma a recibir psicofármacos debido a que pensaba que sus molestias provenían de alguna causa médica que no había sido suficientemente investigada. La paciente recibió una combinación de antidepresivo y ansiolítico. Se instauró Paroxetina (20 mg día) un antidepresivo de última generación del grupo de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) que han demostrado ser tan eficaces como los clásicos tricíclicos pero con menores efectos secundarios. El periodo de tratamiento se extendió a 6 meses ya que era el primer episodio depresivo ansioso. En caso de que hubiera presentado más episodios depresivos previos habría que mantener el tratamiento al menos 1 año para evitar el riesgo de recaídas.

Como ansiolítico se utilizó Alprazolam Retard en una toma única diaria (1 mg /día) durante la cena. Esta preparación nistración en dosis única sin tener picos de absorción elevados y sin provocar síndrome de retirada. El ansiolítico se mantuvo durante 60 días y se retiró progresivamente (bajando dosis lentamente a 0.5 mg/día durante 15 días).

La evolución de la paciente fue buena desapareciendo los síntomas físicos y psíquicos lentamente. Inicialmente presentó ligeras molestias digestivas y somnolencia diurna que fueron cediendo progresivamente durante las primeras semanas. Se dieron explicaciones a la paciente acerca del origen de sus síntomas señalando que la depresión con ansiedad tiene una base orgánica como cualquier otra enfermedad, es bastante común en la población general y que sus molestias no son inventadas sino que el organismo responde al estrés mediante síntomas físicos al tener éstos conexiones con los sistemas cerebrales y neuroquímicos malfuncionantes que subyacen a la depresión. Sus circunstancias estresantes se aliviaron cuando tras 30 días de baja laboral la presión en el trabajo disminuyó a su regreso.

Caso nº. 9

Bernardina es una mujer de 54 años de edad, casada, con tres hijos. Junto con su marido regenta una pequeña tienda de ultramarinos. Acude a consulta, remitida por su médico de cabecera, quejándose de dormir mal, además de cansancio y somnolencia diurna, y solicitando unas pastillas para dormir . En el volante de remisión se nos dice que ha sido descartada la patología orgánica que pueda justificar este cuadro.

Al ser preguntada por la posible causa de estos trastornos, nos dice: me acuesto muy tarde... tengo que hacerlo así, para hacer competencia a los super hay que atender a clientes hasta muy tarde... las nueve o más... luego hay que

volver a ordenar la tienda, y dejarla presentable para el día siguiente... En este punto, interviene su marido: si es que hasta que no deja la tienda a su gusto no para... le pueden dar las doce... pero lo que más le entretiene es cuando tiene que cerrar... no se fía de que haya quedado bien cerrado, y comprueba la puerta una y otra vez... en alguna ocasión hasta se ha llegado a levantar de la cama a media noche para comprobar si había cerrado bien o no . Ella confirma lo expuesto por su marido es como si hubiera perdido la memoria, y sé que es una tontería, pero tengo que mirar siempre si lo he hecho bien o no y aún así no me quedo tranquila, y tardo mucho en dormirme... . Estas conductas las ha tenido desde hace bastantes años, pero en mucho menor grado, sólo miraba si cerraba o no dos o tres veces... pero ahora... como hay tantos robos... Precisamente, parece que es desde que asaltaron una farmacia cercana hace un par de meses cuando estos comportamientos se han recrudecido: antes, todo lo más, llegaba a casa a las diez, ahora hay días en que me dan las dos o las tres de la mañana... y claro, al día siguiente hay que estar otra vez bien para poder trabajar.

Como antecedentes personales de tipo físico, no nos refiere ninguna enfermedad reseñable. En cuanto a la personalidad previa, el marido dice que siempre ha sido una mujer muy cumplidora y ordenada, muy puntual, y bastante religiosa.

Diagnóstico:

La patología que presenta la paciente, lejos de ser un síndrome asteniforme, corresponde a un Trastorno Obsesivo-Compulsivo. Están presentes tanto las ideas obsesivas me van a robar - como las compulsiones tiene que cerrar la puerta una y otra vez.

Tratamiento:

Se le administró paroxetina, en una dosis inicial de 10 mg/día, que se escalonó hasta llegar a los 40 mg/día en toma única matutina.

Evolución:

Desaparecieron tanto los miedos, como las comprobaciones, y, consecuentemente, el insomnio. Han permanecido sus rasgos de meticulosidad y de perfeccionismo.

Caso nº. 10

María Jesús es una mujer de 34 años, casada, con dos niños de corta edad (un varón de 5 años y una niña de 3), que es natural de un pequeño pueblo, el mismo en el que reside.

Hace 3 años su marido sufrió un grave accidente de tráfico, a resultas del cual ha permanecido mucho tiempo en una situación de práctica invalidez. Por ello, María Jesús debió tomar las riendas del negocio familiar (una explotación ganadera, además del reparto del pan en el pueblo), a la vez que atendía las labores de la casa y a su marido. Aunque todo ello le supuso una sobrecarga de trabajo, en principio lo supo sobrellevar.

Sin embargo, hace aproximadamente un año, después de un día de trabajo particularmente intenso, se despertó sobresaltada a eso de las 3 ó las 4 de la mañana, con una intensa sensación de ahogo, un gran peso en el pecho, y sintiendo que iba a morir. Fue a Urgencias del Centro de Salud, donde le practicaron un E.C.G. y le dijeron que todo era de los nervios. Desde entonces, estos episodios se han repetido de forma prácticamente semanal. Ha acudido a diferentes especialistas cardiólogo, neumólogo, neurólogo- y todos le han dicho que no tiene nada, que no son más que nervios, pautándole, en todos los casos benzodiazepinas. Ella dice que algo sí que le han aliviado, pues está más tranquila durante el día, a la vez que concilia mejor el sueño pues durante un tiempo llegó a tener tanto miedo a estos episodios que no se podía dormir- pero que las crisis nocturnas no han llegado a desaparecer. Se le pregunta acerca de otras circunstancias en que haya tenido problemas similares, y nos dice que en al-

guna ocasión también le ha pasado en las fiestas de verano en el pueblo en la iglesia me pongo cerca de la puerta, o si voy al baile en la salida, porque tengo miedo de que me dé... antes iba incluso a conciertos o a partidos de fútbol a Madrid, pero ahora me pregunto que cómo lo podía hacer...

Diagnóstico:

En las pruebas complementarias solicitadas por otros especialistas (E.C.G., E.E.G., analítica hemática general, química hemática con GOT, CK, y LDH, hormonas tiroideas) se había descartado la existencia de patología orgánica. El cuadro clínico cumplía criterios por tanto de Trastorno de angustia, con agorafobia.

Tratamiento:

Como hemos comentado, la paciente estaba tomando benzodiazepinas. Mantuvimos este tratamiento durante un mes, al tiempo que instauramos paroxetina en dosis inicial de 10 mg, que se aumentó al cabo de una semana a 20 mg, en toma única matutina.

Evolución:

Las crisis de angustia desaparecieron por completo al cabo de 15 días. Ello permitió la retirada de las benzodiazepinas, lo cual se hizo de forma lenta. La paroxetina se mantuvo durante 1 año, permaneciendo asintomática 6 meses después de la retirada del fármaco.