# 12

# PSICOBIOLOGÍA

**Belinda Taravillo Folgueras**
Psicóloga Especialista en Psicología Clínica.
Especialista en clínica y psicoterapia psicoanalítica.

**Juan Manuel Espejo-Saavedra Roca**
Doctor en Psicología.
Psicólogo Especialista en Psicología Clínica.
Psicoterapeuta de pareja y familia acreditado por FEAP.
Especialista en Neuropsicología.
Profesor del Master de Psicoterapia Relacional (AESFASHU)
Arquitecto.

**María Gómez García de la Pedrosa**
Psicóloga Especialista en Psicología Clínica.
Especialista en psicoterapia integradora y sistémica.
FEA Psicología Clínica, Centro de Salud Mental de Alcobendas, Madrid

***TODO EL MATERIAL,***
***EDITADO Y PUBLICADO***
***POR EL CENTRO DOCUMENTACIÓN***
***DE ESTUDIOS Y OPOSICIONES,***
***ES ÚNICO Y EXCLUSIVO***
***DE NUESTRO CENTRO.***

ISBN obra completa: 978-84-92856-67-1
ISBN: 978-84-16751-30-3
Depósito Legal: M-34549-2017
EDITA Y DISTRIBUYE: CEDE

**5ª EDICIÓN: enero 2018**

***ES PROPIEDAD DE:***

© CEDE

***CENTRO DOCUMENTACIÓN***
***DE ESTUDIOS Y OPOSICIONES***

© ***RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS***

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento, incluyendo la reprografía y el tratamiento informático sin la autorización de CEDE.

## PRESENTACIÓN

*Psicobiología es un área importante para la preparación PIR por dos motivos: en primer lugar las preguntas que genera de manera directa, alrededor de 10 como media en las últimas convocatorias, y en segundo lugar las preguntas que caen en otras áreas pero que se contestan también con esta materia, siendo por tanto una asignatura que puede servir como complemento de otras o para entender mejor los conceptos relacionados que aparecen en áreas como clínica (teorías explicativas y tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad y depresión por ejemplo).*

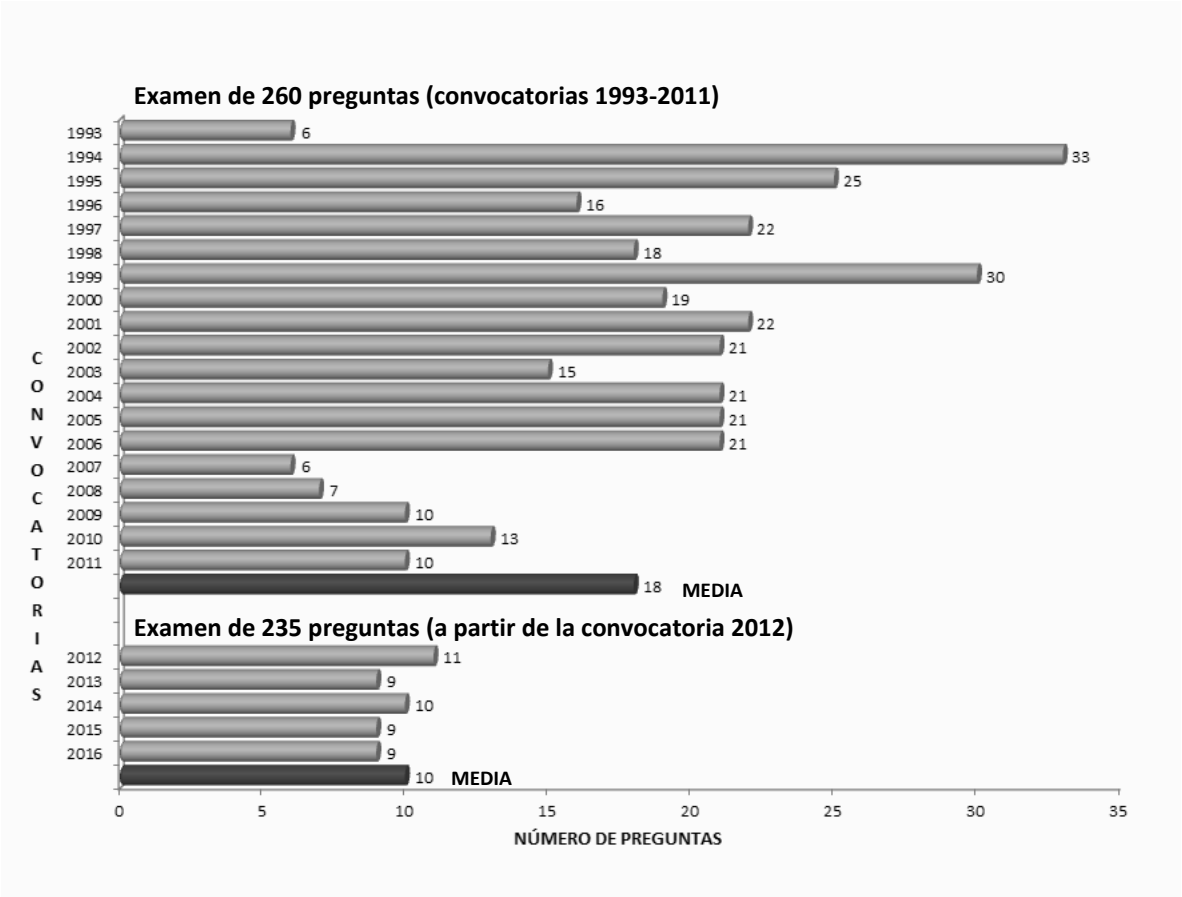
*Es recomendable estudiar esta asignatura comprendiéndola en una primera vuelta aunque se requiera más tiempo porque así después se podrá repasar más fácilmente, ya que dada la amplitud del temario no se aconseja estudiarla de memoria.*

*Respecto a los temas más importantes teniendo en cuenta lo que han preguntado hasta ahora destacan Psicofarmacología, Trastornos mentales y Neuroanatomía, por lo que hay que priorizar a la hora de planificar el tiempo de estudio que se va a dedicar a la asignatura.*

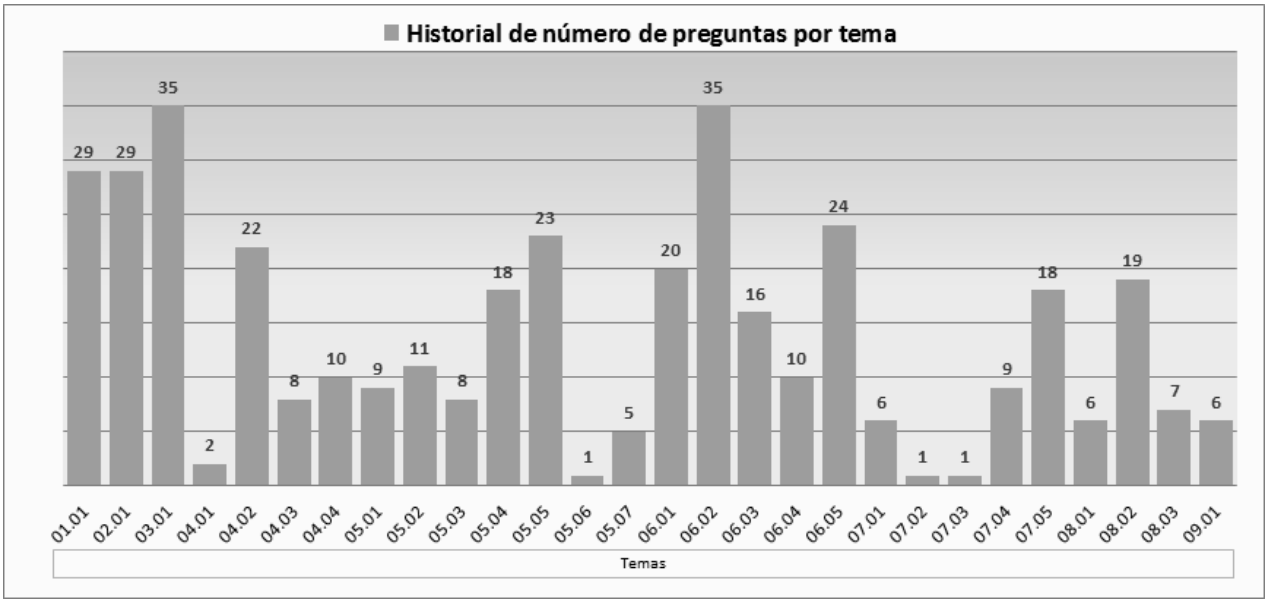
*También puede resultar útil para algunos temas elaborar esquemas o tablas propias en las que se resuman los principales contenidos, listas de conceptos que puedan dar lugar a confusión, o incluso construir un propio atlas anatómico que facilite el estudio. Además es de gran ayuda realizar preguntas de convocatoria de manera paralela al estudio del temario para complementarlo y resolver posibles dudas que puedan surgir al ver cómo han sido las preguntas de examen.*


© CEDE – www.pir.es

## EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PREGUNTAS POR CONVOCATORIA




## HISTORIAL DEL NÚMERO DE PREGUNTAS POR TEMA



# 12

# PSICOBIOLOGÍA


12.01. TRANSMISIÓN DE INFORMACIÓN

12.02. BASES BIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS MENTALES

12.03. PSICOFARMACOLOGÍA

12.04. NEUROANATOMÍA

12.05. NEUROPSICOLOGÍA

12.06. FUNCIONES BÁSICAS

12.07. SISTEMAS SENSORIALES

12.08. GENÉTICA Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

12.09. ESTRATEGIAS DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTAS PIR DE CONVOCATORIAS ANTERIORES

## Índice general de temas

### 12.01. TRANSMISIÓN DE INFORMACIÓN

Página 17 **12 01 01**
TRANSMISIÓN DE INFORMACIÓN

1. Introducción: fenómenos eléctricos
2. Potencial de reposo o de membrana
3. Impulso nervioso o potencial de acción
   3.1. En qué consiste
   3.2. Características
   3.3. Conducción saltatoria en vertebrados
   3.4. Liberación del neurotransmisor. Sinapsis
4. Potenciales postsinápticos, locales o graduados
   4.1. Receptores y canales iónicos controlados por sustancias químicas
   4.2. Características de los potenciales postsinápticos
   4.3. Integración neural
5. Sinapsis no convencionales
6. Circuitos neurales
7. Neurotransmisores
   7.1. Acetilcolina
   7.2. Características de las catecolaminas
   7.3. Dopamina
   7.4. Noradrenalina o norepinefrina
   7.5. Serotonina
   7.6. Glutamato o ácido glutámico
   7.7. GABA
   7.8. Opiáceos endógenos
   7.9. Anandamida

### 12.02. BASES BIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS MENTALES

Página 39 **12 02 01**
BASES BIOLÓGICAS
E LOS TRASTORNOS MENTALES

1. Introducción
2. Esquizofrenia
   2.1. Genética
   2.2. Esquizofrenia y desarrollo prenatal
   2.3. Esquizofrenia y desarrollo postnatal: infancia y adolescencia
   2.4. Signos neurológicos
   2.5. Anomalías estructurales en el cerebro
      2.5.1. Anomalías ventriculares
      2.5.2. Anomalías en el sistema límbico
      2.5.3. Otras anomalías
   2.6. Anomalías funcionales
      2.6.1. La Teoría de Crow
   2.7. Alteraciones neuroquímicas
      2.7.1. La hipótesis dopaminérgica
      2.7.2. Dos hipótesis respecto al glutámico
      2.7.3. Teoría de las esquizotoxinas o hipótesis de los psicotógenos
   2.8. Propuesta de un modelo integrador
3. Trastornos afectivos
   3.1. Genética de los trastornos afectivos
   3.2. Anomalías neuroanatómicas en los trastornos afectivos
   3.3. Anomalías Funcionales
   3.4. Teorías neuroquímicas de la depresión
      3.4.1. La hipótesis monoaminérgica
      3.4.2. La hipótesis serotoninérgica
      3.4.3. La hipótesis permisiva de la serotonina
      3.4.4. La hipótesis colinérgica
      3.4.5. Otras hipótesis neuroquímicas
      3.4.6. Alteraciones neuroquímicas en el trastorno bipolar
   3.5. Endocrinología de la depresión
      3.5.1. El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal
      3.5.2. Otras hormonas: Eje tiroideo y hormona GH
   3.6. El papel de los ritmos circadianos
   3.7. Otros tratamientos fisiológicos: TEC y EMT
4. Trastornos de ansiedad
   4.1. Trastorno de Pánico
   4.2. Trastorno obsesivo-compulsivo
   4.3. Trastorno por estrés postraumático
5. Autismo
6. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
7. Adicciones

### 12.03. PSICOFARMACOLOGÍA

Página 63 **12 03 01**
PSICOFARMACOLOGÍA

1. Efectos de los fármacos
2. Tratamiento farmacológico de la ansiedad
   2.1. Benzodiacepinas
      2.1.1. Mecanismo de Acción
      2.1.2. Clasificación y fármacos
      2.1.3. Tolerancia, dependencia y abstinencia
      2.1.4. Indicaciones de las benzodiacepinas
      2.1.5. Efectos Secundarios/Reacciones adversas
   2.2. Ansiolíticos serotoninérgicos
   2.3. Otros agentes ansiolíticos
   2.4. Farmacología de los distintos trastornos de ansiedad
3. Tratamiento farmacológico del insomnio
   3.1. Hipnóticos de acción breve no benzodiacepínicos
   3.2. Uso de las Benzodiacepinas para el insomnio
   3.3. Otros fármacos útiles para el insomnio
4. Antidepresivos
   4.1. Los IMAOS
      4.1.1. Mecanismo de Acción de los IMAOS
      4.1.2. Clasificación de los IMAOS

4.1.3. Indicaciones de los IMAOS
4.1.4. Efectos secundarios y Reacciones adversas
4.2. Tricíclicos
4.2.1. Mecanismo de Acción de los Tricíclicos
4.2.2. Clasificación y Fármacos Antidepresivos Tricíclicos
4.2.3. Indicaciones de los Triciclícos
4.2.4. Reacciones Adversas y Efectos Secundarios de los Tricíclicos
4.3. ISRSs
4.3.1. Mecanismo de Acción de los ISRS
4.3.2. Fármacos ISRS
4.3.3. Indicaciones de los ISRS
4.3.4. Efectos Secundarios de los ISRSs
4.4. Antidepresivos de Cuarta Generación
4.5. Perfiles serotoninérgico y noradrenérgico
5. Estabilizadores del ánimo
5.1. Carbonato de Litio
5.2. Fármacos anticonvulsivos como estabilizadores del ánimo
6. Fármacos antipsicóticos
6.1. Antipsicóticos Clásicos/Neurolépticos
6.1.1. Mecanismo de Acción de los Antipsicóticos Clásicos
6.1.2. Fármacos Neurolépticos/antipsicóticos Clásicos o Convencionales
6.1.3. Indicaciones de los neurolépticos/Antipsicóticos Clásicos
6.1.4. Efectos Secundarios de los Neurolépticos/ Antipsicóticos Clásicos
6.2. Antipsicóticos Atípicos
6.2.1. Mecanismo de Acción de los antipsicóticos atípicos
6.2.2. Fármacos Antipsicóticos Atípicos
6.2.3. Indicaciones de los Antipsicóticos Atípicos
6.2.4. Efectos Secundarios de los Antipsicóticos Atípicos


## 12.04. NEUROANATOMÍA


Página 89 **12 04 01**
INTRODUCCIÓN

1. Sistema nervioso
1.1. Aproximación Ontogénica
2. Direcciones y secciones anatómicas

Página 94 **12 04 02**
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ESTRUCTURAS SUBCORTICALES

1. Meninges
2. Líquido cefalorraquídeo
3. Sistema ventricular
4. Irrigación del SNC
5. Barrera hematoencefálica
6. Médula espinal
7. Tronco encefálico
7.1. Formación Reticular
7.2. Bulbo Raquídeo
7.3. Protuberancia
7.4. Mesencéfalo
8. Cerebelo
9. Núcleos grises centrales y diencéfalo
9.1. Ganglios basales
9.2. Tálamo
9.3. Hipotálamo
9.4. Hipófisis
9.5. Subtálamo y Epitálamo
10. Sistema límbico
10.1. Formación Hipocampal
10.2. Amígdala
11. Sustancia blanca subcortical

Página 117 **12 04 03**
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: CORTEZA CEREBRAL

1. Histología del neocórtex
2. Áreas de Brodmann
3. Organización estructural
4. Organización funcional
4.1. Unidades funcionales de Luria
4.2. Áreas funcionales
5. Áreas de asociación multimodal
6. Lóbulo occipital
7. Lóbulo parietal
8. Lóbulo temporal
9. Lóbulo frontal
10. Asimetrías interhemisféricas
11. Introducción a los lóbulos cerebrales
12. Lesiones del lóbulo occipital
13. Lesiones del lóbulo parietal
14. Lesiones del lóbulo temporal
15. Lesiones del lóbulo frontal
16. Síndromes hemisféricos
17. Síndromes de desconexión



© CEDE – www.pir.es

Página 141 **12 04 04**

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

1. Sistema nervioso autónomo
2. Reflejos viscerales (autónomos)
3. Neurotransmisores del SNA
4. Red autónoma central
5. Sistema nervioso somático
6. Tipos de fibras nerviosas

## 12.05. NEUROPSICOLOGÍA

Página 149 **12 05 01**

SENSOPERCEPCIÓN

1. Introducción
2. Sistema somatosensorial
   2.1. Trastornos somatosensoriales
   2.2. Agnosias somatosensoriales
   2.3. Síndrome de la mano ajena
3. Sistema auditivo
   3.1. Trastornos sensoriales auditivos
   3.2. Agnosias auditivas
4. Sistema visual
   4.1. Trastornos sensoriales visuales
   4.2. Agnosias visuales
5. Sistema olfativo
   5.1. Trastornos sensoriales olfativos
   5.2. Agnosia olfatoria

Página 157 **12 05 02**

SISTEMA MOTOR

1. Organización del movimiento
2. Unidad motora y acción muscular
   2.1. Tipos de músculos
   2.2. Unidad motora y fibras extrafusales
   2.3. Reclutamiento de las unidades motoras
   2.4. Sinapsis neuromuscular
3. Reflejos medulares
   3.1. Reflejos medulares monosinápticos
   3.2. Reflejos medulares polisinápticos
   3.3. Interneuronas inhibitorias
4. Locomoción
5. Etapas en la realización del movimiento y corteza cerebral
   5.1. Preparación
   5.2. Programación
   5.3. Realización
6. Modulación indirecta del movimiento
   6.1. Cerebelo
   6.2. Ganglios Basales
   6.3. Diferencias Cerebelo-Ganglios Basales
7. Vías eferentes
8. Enfermedades de la unidad motora
9. Trastornos motores no apráxicos
   9.1. Trastornos extrapiramidales
      9.1.1. Rítmicos
      9.1.2. No rítmicos y estereotipados
      9.1.3. No rítmicos y no estereotipados
   9.2. Trastornos piramidales
10. Neuropsicología de los núcleos grises centrales
11. Neuropsicología del cerebelo
12. Apraxias

Página 174 **12 05 03**

MEMORIA

1. Disociaciones clásicas de la memoria
   1.1. Memoria a Corto Plazo y Memoria a Largo Plazo
   1.2. Memoria Implícita y Memoria Explícita
      1.2.1. Amnesia Anterógrada
      1.2.2. Amnesia Retrógrada
   1.3. Memoria Episódica y Memoria Semántica
      1.3.1. Amnesia Episódica
      1.3.2. Amnesia Semántica
2. Procesos de la memoria explícita
   2.1. Codificación y Consolidación
   2.2. Almacenamiento
   2.3. Recuperación
3. Críticas a las disociaciones clásicas
   3.1. Redes de Memoria
   3.2. Profundidad de procesamiento
   3.3. Niveles de Conciencia
4. Funciones ejecutivas y memoria
   4.1. Amnesias Prefrontales
   4.2. Modelo “Working with Memory”

Página 187 **12 05 04**

APRENDIZAJE Y PLASTICIDAD SINÁPTICA

1. Plasticidad sináptica
2. Aprendizaje a corto plazo
   2.1. Mecanismos Homosinápticos
      2.1.1. Potenciación Postetánica
      2.1.2. Habituación
   2.2. Mecanismos Heterosinápticos
      2.2.1. Sensibilización
      2.2.2. Depresión Presináptica Heterosináptica
   2.3. Mecanismos Asociativos
3. Aprendizaje a largo plazo: potenciación y depresión a largo plazo
4. Potenciación y depresión a largo plazo en el hipocampo
   4.1. Anatomía de la Formación Hipocampal
   4.2. Vía de las Fibras Musgosas
   4.3. Vías Colateral de Schaffer y Perforante
   4.4. Modulación monoaminérgica y colinérgica de las funciones hipocampales
5. Aprendizaje relacional y formación hipocampal
   5.1. Aprendizaje Relacional y Memoria

5.2. Aprendizaje Relacional y PLP
5.3. Aprendizaje Espacial
5.3.1. Células de Lugar
6. Condicionamiento instrumental
6.1. Ganglios Basales
6.2. Corteza Premotora
6.3. Sistema de Refuerzo
6.3.1. Circuitos neurales
6.3.2. Funciones

Página 198 **12 05 05**

LENGUAJE

1. Lenguaje
1.1. Niveles y componentes del lenguaje
1.2. Errores lingüísticos
1.3. Teoría del lenguaje
1.4. Asimetría interhemisférica
1.5. Anatomía del lenguaje
2. Afasias
2.1. Modelos
2.1.1. Modelo Clásico
2.1.2. Modelo de PDP
2.1.3. Modelo Neurocognitivo
2.2. Clasificación
2.3. Síndromes
2.3.1. Afasias Perisilvianas
2.3.2. Afasias Extrasilvianas
2.3.3. Afasias Subcorticales
3. Alexias
3.1. Clasificación Clásica
3.1.1. Alexia Central
3.1.2. Alexia Posterior
3.1.3. Alexia Anterior
3.1.4. Alexia Espacial
3.2. Clasificación Psicolingüística
3.2.1. Alexias Centrales
3.2.2. Alexias Periféricas
4. Agrafias
4.1. Clasificación Clásica
4.1.1. Agrafias afásicas
4.1.2. Agrafias no afásicas
4.1.3. Otros trastornos en la escritura
4.2. Clasificación Psicolingüística
4.2.1. Agrafias Centrales
4.2.2. Agrafias Periféricas
5. Acalculias

Página 218 **12 05 06**

ATENCIÓN

1. Definición, estructura y modalidades de atención
2. Modelos de atención
2.1. Modelo de Norman y Shallice (1980)
2.2. Modelo de Mesulam (1985)
2.3. Modelo de Posner y Petersen (1990)
2.4. Modelo de Stuss y Benson (1995)
3. Bases neurales de la atención
4. Asimetría hemisférica en el control atencional
5. Mutismo acinético
6. Síndrome confusional agudo
7. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
8. Síndrome de heminegligencia

Página 227 **12 05 07**

PERCEPCIÓN

1. Sistemas y modalidades sensoriales
2. Representaciones nerviosas
3. Receptores sensoriales
4. Atributos de los sistemas sensoriales

## 12.06. FUNCIONES BÁSICAS

Página 235 **12 06 01**

TEMPERATURA, SED Y HAMBRE

1. Mecanismos homeostáticos
2. Regulación de la temperatura corporal
2.1. Forma corporal y termorregulación
2.2. Monitorización y termorregulación
3. Regulación de la ingesta de líquidos
3.1. Sed osmótica
3.2. Sed volémica
4. Regulación de la ingesta de alimentos
4.1. Depósitos de nutrientes
4.2. Vías metabólicas
4.2.1. Fase de absorción
4.2.2. Fase de ayuno
4.3. Inicio de la ingesta
4.4. Finalización de la ingesta
4.5. Control central de la ingesta
4.6. Neuropéptidos y péptidos implicados en el control de la ingesta y el metabolismo

Página 246 **12 06 02**

RITMOS BIOLÓGICOS Y SUEÑO

1. Ritmos y relojes biológicos
1.1. Ritmos biológicos
1.2. Estructura y fisiología de los ritmos circadianos
1.3. Desarrollo de los ritmos circadianos
1.4. Determinantes genéticos que controlan los ritmos circadianos
1.5. Control neural de los ritmos estacionales


© CEDE – www.pir.es

2. Descripción y características del sueño
   2.1. El sueño como proceso activo
   2.2. Fases del sueño
   2.3. Sueño y ciclo vital
3. Funciones del sueño
   3.1. Funciones del sueño NREM
   3.2. Funciones del sueño REM
4. Control neural del sueño
   4.1. Control neural del arousal
   4.2. Control neural del sueño NREM
   4.3. Control neural del sueño REM

Página 258 **12 06 03**

EMOCIÓN

1. Componentes de la respuesta emocional
2. Patrones de respuesta emocional
   2.1. Miedo
      2.1.1. Función de la Amígdala
      2.1.2. Función de la Corteza Prefrontal
   2.2. Ira y agresión
      2.2.1. Función de la Sustancia Gris Periacueductal
      2.2.2. Función de la Corteza Orbitofrontal
      2.2.3. Modulación serotoninérgica de la conducta agresiva
      2.2.4. Control hormonal de la conducta agresiva
3. Función comunicativa de las emociones
   3.1. Expresión las emociones
   3.2. Reconocimiento de las emociones
4. El sentimiento
5. Asimetría interhemisférica en el procesamiento emocional
6. Estrés
   6.1. Definición
   6.2. Respuesta de afrontamiento
   6.3. Fisiología de la respuesta de estrés
   6.4. Estrés y salud
      6.4.1. Estrés y sistema inmunitario
      6.4.2. Estrés y sistema cardiovascular
7. Sistema inmunitario
   7.1. Niveles de defensa inmunológica
   7.2. Primer nivel: barreras superficiales
   7.3. Segundo nivel: inmunidad innata (inespecífica)
      7.3.1. Respuesta química
      7.3.2. Respuesta celular
   7.4. Tercer nivel: inmunidad adaptativa o adquirida (específica)
   7.5. Memoria inmunológica
      2.5.1. Memoria pasiva
      2.5.2. Memoria activa
   7.6. Desórdenes de la inmunidad humana
      2.6.1. Inmunodeficiencia
      2.6.2. Autoinmunidad
   7.7. Regulación fisiológica

Página 275 **12 06 04**

SISTEMA ENDOCRINO

1. Sistema endocrino
   1.1. Formas de Comunicación entre Hipotálamo e Hipófisis
   1.2. Tipos de Hormonas
2. Hormonas hipotalámicas
   2.1. Hormonas hipotalámicas secretadas a la hipófisis posterior
   2.2. Hormonas Liberadoras e Inhibidoras: Hormonas hipotalámicas secretadas a la hipófisis anterior
3. Hormonas de la hipófisis anterior: hormonas tróficas
4. Glándulas y hormonas periféricas
   4.1. Glándulas Suprarrenales
      4.1.1. Corteza Suprarrenal
      4.1.2. Médula Adrenal
   4.2. Páncreas
   4.3. Glándula Tiroides
   4.4. Glándulas Paratiroides
   4.5. Gónadas y hormonas sexuales
      4.5.1. Testículos
      4.5.2. Ovarios
   4.6. Glándula Pineal/Epífisis
   4.7. Timo
   4.8. Hormonas Gastrointestinales
   4.9. Otros órganos con misión endocrina

Página 286 **12 06 05**

DESARROLLO SEXUAL

1. Diferenciación sexual
   1.1. Diferenciación del sexo genético
   1.2. Diferenciación de las gónadas
   1.3. Diferenciación de los genitales internos
   1.4. Diferenciación de los genitales externos
   1.5. Diferenciación sexual anormal
   1.6. Diferenciación sexual neuroanatómica
2. Maduración sexual
3. Ciclos reproductores
   3.1. Hormonas y ciclo menstrual en mujeres
   3.2. Aparato reproductor masculino
4. Control de la conducta sexual
   4.1. Control neural
   4.2. Control hormonal de la conducta sexual en machos
   4.3. Control hormonal de la conducta sexual en hembras
   4.4. El papel de las feromonas
5. Respuesta sexual humana
6. Bases biológicas de la orientación sexual
7. Sexualidad y ciclo vital
   7.1. Menopausia y cambios asociados
   7.2. Aspectos fisiológicos de la respuesta sexual de personas mayores

## 12.07. SISTEMAS SENSORIALES

Página 303 **12 07 01**
SENSIBILIDAD SOMÁTICA

1. Consideraciones generales
   1.1. Receptores somestésicos
   1.2. Fibras aferentes
   1.3. Vías ascendentes
   1.4. Corteza somatosensorial
   1.5. Redes inhibitorias
2. Tacto
3. Temperatura
4. Propiocepción
5. Dolor
   5.1. Control central del dolor

Página 311 **12 07 02**
OLFATO Y GUSTO

1. Olfato
2. Gusto

Página 317 **12 07 03**
SISTEMA VESTIBULAR

1. El laberinto vestibular
2. Proyecciones vestibulares
3. Reflejos vestibulares
4. El utrículo y el sáculo
5. Los conductos semicirculares

Página 321 **12 07 04**
SISTEMA AUDITIVO

1. Partes funcionales del oído
2. La cóclea y el órgano de Corti
3. Discriminación del tono
4. Núcleos cocleares
5. Vías auditivas centrales y estructuras subcorticales
6. Corteza auditiva

Página 328 **12 07 05**
SISTEMA VISUAL

1. La retina y los fotorreceptores
   1.1. Transducción de la información visual
   1.2. Las Células Ganglionares
2. Vías visuales subcorticales
3. La corteza visual primaria
4. Vías de procesamiento en la corteza
   4.1. Percepción del movimiento
   4.2. Percepción de la profundidad
   4.3. Reconocimiento de rostros

## 12.08. GENÉTICA Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Página 341 **12 08 01**
CÉLULAS Y NEURONAS

1. La célula
   1.1. Anatomía de las células
      1.1.1. Membrana Celular
      1.1.2. Citoplasma
      1.1.3. Núcleo
   1.2. Función: la vida en la célula
      1.2.1. Fases del ciclo celular
      1.2.2. Síntesis de Proteínas
      1.2.3. División celular
2. Células nerviosas: neuronas y glía
   2.1. La neurona
      2.1.1. Anatomía
      2.1.2. Clasificación
   2.2. Células de soporte o glía
      2.2.1. Glía del Sistema Nervioso Central
      2.2.2. Glía del Sistema Nervioso Periférico

Página 352 **12 08 02**
GENÉTICA

1. Conceptos básicos de genética
2. Composición genética de los gametos
3. Relación entre alelos
4. Genética Mendeliana
5. Herencia de los cromosomas sexuales
   5.1. Determinación del sexo
   5.2. Alteraciones numéricas/aneuploidías
   5.3. Herencia ligada al sexo
6. Herencia Autosómica
   6.1. Dominante
   6.2. Recesiva
   6.3. Alteraciones numéricas/aneuploidías
   6.4. Alteraciones estructurales
7. Genética sanguínea
8. Teorías sobre la evolución
9. Genética Cuantitativa

Página 369 **12 08 03**
DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

1. Desde la concepción al tubo neural
2. Fases del desarrollo cerebral
   2.1. Neurogénesis; Proliferación
   2.2. Migración celular
   2.3. Diferenciación celular
   2.4. Sinaptogénesis
   2.5. Apoptosis: muerte neuronal programada


© CEDE – www.pir.es

2.6. Nueva disposición sináptica
2.7. Mielinización
3. Regeneración ante lesiones
3.1. Degeneración Retrógrada
3.2. Degeneración anterógrada o Walleriana
4. Desarrollo cerebral a lo largo de la vida
4.1. Alzheimer: una forma de envejecimiento patológico

## 12.09. ESTRATEGIAS DE INVESTIGACIÓN

Página 379 **12 09 01**

ESTRATEGIAS DE INVESTIGACIÓN

1. Estudios de lesión/ablación experimental
1.1. Realización de lesiones cerebrales
1.1.1. Cirugía estereotáxica
1.2. Marcado de axones
2. Estudio estructural del cerebro humano in vivo: neuroimagen anatómica
3. Registro de la actividad neural
3.1. Registro a través de electrodos
3.2. Registro de la actividad metabólica del cerebro: neuroimagen funcional
3.3. Registros psicofisiológicos a nivel superficial
4. Métodos genéticos

**BIBLIOGRAFÍA COMENTADA**
**WEBGRAFÍA COMENTADA**
**PREGUNTAS PIR DE CONVOCATORIAS ANTERIORES**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


— ARANGO, J.C. (2006). **Rehabilitación neuropsicológica**. México: Manuel Moderno.
— AZANZA, J.R. (2006). **Guía Práctica de Farmacología del Sistema Nervioso Central**. Madrid: Ed. Creación y diseño.
— AZAOLA, J.R.; GARCÍA, L.; CARRANZA, M. (1996). **Gran diccionario de Psicología**. Madrid: Ediciones del Prado.
— BERKOW, R. (ed.) (1997). **Manual Merck de información médica general**. Barcelona: Océano.
— CARLSON, N.R. (2005). **Fisiología de la conducta**. Madrid: Pearson Educación.
— CARLSON, N.R. (2010). **Fundamentos de Fisiología de la conducta**. Madrid: Pearson Educación.
— CURTIS, H; BARNES, N.S. (1997). **Invitación a la Biología**. Madrid: Editorial médica panamericana.
— DAMASIO, A. (2006). **En busca de Spinoza**. Barcelona: Crítica.
— DAMASIO, A. (2007). **El error de Descartes**. Barcelona: Crítica.
— DENNIS RAINS, G. (2002). **Principios de neuropsicología humana**. Madrid: McGraw-Hill.
— DIAMOND, M.C.; SCHEIBEL A.B.; ELSON, L.M. (1998). **El cerebro humano, libro de trabajo**. Barcelona: Ariel.
— GIL, R. (2002). **Neuropsicología**. Barcelona: Masson.
— GÓMEZ-JARABO, G. (coord.) (1999). **Farmacología de la conducta. Manual básico para psicoterapeutas y clínicos**. Madrid: Síntesis psicología.
— GRIFFITHS, A.J.F. y GELBART, W.M. (2004). **Genética Moderna**. Madrid: McGraw-Hill.
— HABIB, M. (1998). **Bases neurológicas de las conductas**. Barcelona: Masson.
— KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. (2001). **Principios de Neurociencia**. Madrid: McGraw-Hill.
— KOLB, B. y WHISHAW, I. (2006). **Neuropsicología humana**. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
— LÓPEZ, S.; VILALTA, J.; LLINÁS, J. (2001). **Manual de Demencias**. Barcelona: Prous Science.
— MORA, F.; SANGUINETTI, A.M. (1994). **Diccionario de neurociencias**. Madrid: Alianza Editorial.
— MORA, F. (2000). **El cerebro sintiente**. Barcelona: Ariel.
— MUÑOZ CÉSPEDES, J.M.; TIRAPU, J. (2001). **Rehabilitación neuropsicológica**. Madrid: Síntesis.
— NETTER, F. (1989). **Sistema nervioso. Anatomía y fisiología. Tomo 1.1**. Barcelona: Salvat.
— NOLTE, J.; ANTEVINE, J. (2009). **El encéfalo humano en fotografías y esquemas**. Barcelona: Elsevier.

— PATESTAS, M.; GARTNER, L. (2008). **Neuroanatomía clínica**. México: Manual moderno.
— PEÑA-CASANOVA, J. (1991). **Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test de Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas**. Barcelona: Masson.
— PEÑA-CASANOVA, J.; GRAMUNT, N.; GICH, J. (2005). **Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias**. Barcelona: Masson.
— PEREA, M.V.; LADERA, V.; ECHEANDÍA, C. (2001). **Neuropsicología. Libro de trabajo**. Salamanca: Amarú ediciones.
— PINEL, J.P.J. (2000). **Biopsicología**. Madrid: Prentice Hall.
— PORTELLANO, J.A. (2005). **Cómo desarrollar la inteligencia. Entrenamiento neuropsicológico de la atención y las funciones ejecutivas**. Madrid: SOMOS-Psicología.
— PORTELLANO, J.A. (2005). **Introducción a la neuropsicología**. Madrid: McGraw-Hill.
— REBER, A.S.; REBER, E. (2001). **The Penguin diccionary of Psychology**. London: Penguin books.
— ROSENZWEIG, M.R.; LEIMAN, A.I. (1992). **Psicología fisiológica**. Madrid: McGraw-Hill.
— ROSENZWEIG, M.R.; LEIMAN, A.I. (2001). **Psicología fisiológica**. Madrid: McGraw-Hill.
— ROSENZWEIG, M.R.; BREEDLOVE, S.M.; WATSON, N.V. (2005). **Psicobiología: una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica**. Barcelona: Ariel.
— RUBIA, F.J. (2002). **El cerebro nos engaña**. Madrid: Ediciones temas de hoy.
— SACKS, O. (2002). **El hombre que confundió a su mujer con un sombrero**. Barcelona: Anagrama.
— SALAZAR, M.; PERALTA, C.; PASTOR, J. (2006). **Manual de Psicofarmacología**. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
— SHILOH, R.; STRYJER, R.; WEIZMAN, A.; NUTT, D. (2006). **Atlas de farmacoterapia psiquiátrica.** Madrid: Informa Healthcare.
— SIEGEL, D.J. (2007). **La mente en desarrollo. Cómo interactúan las relaciones y el cerebro para modelar nuestro ser**. Bilbao: Desclée de Brouwer.
— STAHL, S.M. (2002). **Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas**. Barcelona: Ariel.
— STAHL, S.M. (2010). **Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas**. Madrid: Aula Médica.
— TIRAPU, J.; RÍOS, M.; MAESTÚ, F. (2008). **Manual de neuropsicología**. Barcelona: Viguera.
— YOUNG, P.A.; YOUNG, P.H. (2004). **Neuroanatomía clínica y funcional**. Barcelona: Masson.



© CEDE – www.pir.es

## 12.03.01 PSICOFARMACOLOGÍA

### ORIENTACIONES

*El tema de Psicofarmacología suscita preguntas prácticamente todos los años. Es recomendable estudiar este tema de lo general a lo particular, pudiendo diferenciar las características principales de cada familia de fármacos.*

*Además permite una mejor comprensión de algunos aspectos estudiados en otras asignaturas, como Psicología Clínica.*

### ASPECTOS ESENCIALES

*El tema consta de dos partes: una primera parte que explica los conceptos básicos de farmacología, y una segunda parte en la que se detallan mecanismo de acción, nombres, indicaciones terapéuticas y efectos secundarios de cada grupo de psicofármacos: ansiolíticos, antidepresivos, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos. Para el examen es importante saber con qué fármaco se trata cada uno de los trastornos mentales, y al menos tener unas nociones básicas sobre los mecanismos de acción de cada fármaco, prestando atención al neurotransmisor con el que interactúan.*

### PREGUNTAS REPRESENTATIVAS

121. Las benzodiazepinas se unen con gran afinidad a receptores para el neurotransmisor:

1) Norepinefrina.
2) Ácido gamma-amino-butírico.
3) Acetilcolina.
4) Dopamina.
5) Adrenalina.

PIR 94, RC 2 (también en PIR 94, 257; PIR 98, 94).

009. En numerosas ocasiones, los trastornos emocionales que cursan con ansiedad, sobre todo en niños y adolescentes, se tratan farmacológicamente con antidepresivos, mejor que con ansiolíticos, debido a que:

1) Los antidepresivos afectan en menor medida a varios procesos cognitivos, como el aprendizaje y la memoria.
2) Los trastornos de ansiedad en esas edades son causados por depresión.
3) Los antidepresivos revierten la ansiedad más rápidamente que los ansiolíticos.
4) Son períodos en los que pueden desarrollarse conductas adictivas más fácilmente.
5) Los ansiolíticos deben prescribirse exclusivamente en adultos.

PIR 99, RC 1.

| 12.03.01 | **PSICOFARMACOLOGÍA** |
|---|---|

1. Efectos de los fármacos
2. Tratamiento farmacológico de la ansiedad
   2.1. Benzodiacepinas
      2.1.1. Mecanismo de Acción
      2.1.2. Clasificación y fármacos
      2.1.3. Tolerancia, dependencia y abstinencia
      2.1.4. Indicaciones de las benzodiacepinas
      2.1.5. Efectos Secundarios/Reacciones adversas
   2.2. Ansiolíticos serotoninérgicos
   2.3. Otros agentes ansiolíticos
   2.4. Farmacología de los distintos trastornos de ansiedad
3. Tratamiento farmacológico del insomnio
   3.1. Hipnóticos de acción breve no benzodiacepínicos
   3.2. Uso de las Benzodiacepinas para el insomnio
   3.3. Otros fármacos útiles para el insomnio
4. Antidepresivos
   4.1. Los IMAOS
      4.1.1. Mecanismo de Acción de los IMAOS
      4.1.2. Clasificación de los IMAOS
      4.1.3. Indicaciones de los IMAOS
      4.1.4. Efectos secundarios y Reacciones adversas
   4.2. Tricíclicos
      4.2.1. Mecanismo de Acción de los Tricíclicos
      4.2.2. Clasificación y Fármacos Antidepresivos Tricíclicos
      4.2.3. Indicaciones de los Triciclícos
      4.2.4. Reacciones Adversas y Efectos Secundarios de los Tricíclicos
   4.3. ISRSs
      4.3.1. Mecanismo de Acción de los ISRS
      4.3.2. Fármacos ISRS
      4.3.3. Indicaciones de los ISRS
      4.3.4. Efectos Secundarios de los ISRSs
   4.4. Antidepresivos de Cuarta Generación
   4.5. Perfiles serotoninérgico y noradrenérgico
5. Estabilizadores del ánimo
   5.1. Carbonato de Litio
   5.2. Fármacos anticonvulsivos como estabilizadores del ánimo
6. Fármacos antipsicóticos
   6.1. Antipsicóticos Clásicos/Neurolépticos
      6.1.1. Mecanismo de Acción de los Antipsicóticos Clásicos
      6.1.2. Fármacos Neurolépticos/antipsicóticos Clásicos o Convencionales
      6.1.3. Indicaciones de los neurolépticos/ Antipsicóticos Clásicos
      6.1.4. Efectos Secundarios de los Neurolépticos/ Antipsicóticos Clásicos
   6.2. Antipsicóticos Atípicos
      6.2.1. Mecanismo de Acción de los antipsicóticos atípicos
      6.2.2. Fármacos Antipsicóticos Atípicos
      6.2.3. Indicaciones de los Antipsicóticos Atípicos
      6.2.4. Efectos Secundarios de los Antipsicóticos Atípicos

## 1. EFECTOS DE LOS FÁRMACOS

El mecanismo de acción de los fármacos es muy variado, y se basa en la interacción con los neurotransmisores, de muy diversas maneras. Un fármaco que colabore en la acción de un neurotransmisor va a recibir el nombre de **agonista** del neurotransmisor; un fármaco que dificulte su acción será un fármaco **antagonista**. En ocasiones se habla en términos más específicos, diciendo por ejemplo que un fármaco es agonista o antagonista de un receptor concreto de un neurotransmisor X. Cuando hablamos en este sentido, ser agonista de un receptor consiste en hacer que éste funcione (abriendo canales iónicos, mayoritariamente), y ser antagonista, en impedir que el receptor funcione.

Una diferencia entre los fármacos y los neurotransmisores naturales va a ser su especificidad; cada neurotransmisor activa muchos receptores distintos; sin embargo, los fármacos a menudo funcionan sólo sobre uno de los receptores de un neurotransmisor determinado; como es frecuente que los distintos receptores de un neurotransmisor estén en regiones distintas, y tengan por ello funciones diferentes, el fármaco puede tener una función específica sin alterar todo el funcionamiento del neurotransmisor con el que interactúa.

Para que un fármaco tenga efectos, necesitamos que alcance las células diana y éste será nuestro primer problema. El conjunto de factores que afectan a cómo una sustancia entra en nuestro cuerpo y se mueve en su interior se conoce como **farmacocinética.** Las distintas vías de administración de un fármaco presentan características distintas, y una de ellas es su velocidad; los fármacos que se inyectan por vía intravenosa alcanzan el cerebro muy rápidamente, al igual que los que se administran por vía pulmonar, fumando la sustancia; la vía oral, en comprimidos, es la más común porque es la más sencilla de administrar, pero es más lenta porque el fármaco tiene que atravesar el tracto digestivo antes de llegar a la sangre, que lo transportará al cerebro. Otras vías posibles son: la vía tópica, a través del contacto de la sustancia con la piel o con las mucosas, por ejemplo la mucosa sublingual o la mucosa nasal; la vía intramuscular (inyectar el fármaco en


© CEDE – www.pir.es

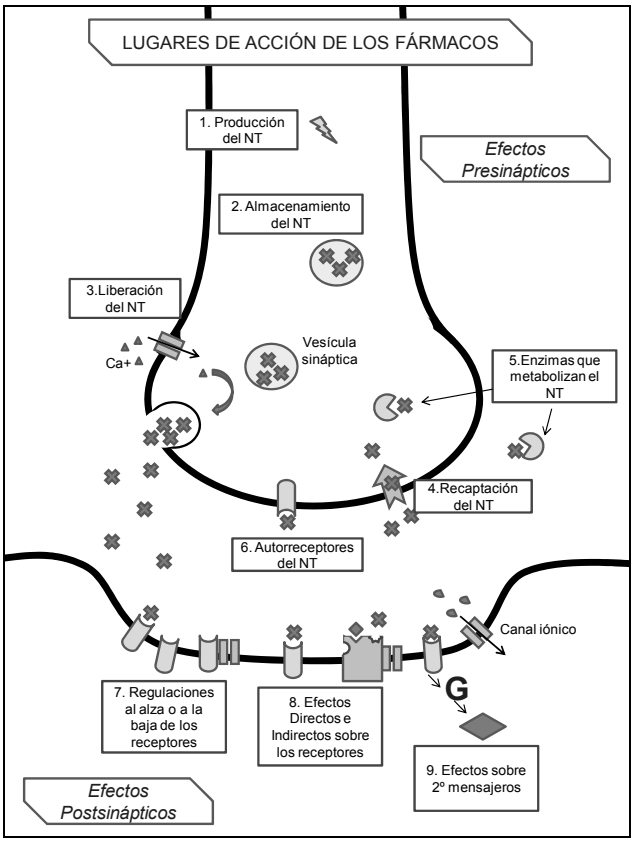
un músculo, del brazo o de las nalgas, para que sea absorbido por los capilares del músculo); y la vía subcutánea, a través de inyecciones bajo la piel o parches, que permiten la liberación lenta del fármaco a lo largo de varios días. Otras vías más rápidas pero menos frecuentes inyectan el fármaco directamente en una región del cerebro o en uno de los ventrículos cerebrales.

Hay otro problema en la farmacocinética de los psicofármacos: la barrera hematoencefálica; el sistema nervioso central tiene un sistema de filtrado que controla qué sustancias pueden llegar o no al cerebro y la médula. Sólo las moléculas liposolubles consiguen atravesar esta barrera, de manera que muchos fármacos que podrían ser útiles no pueden ser utilizados si no son liposolubles.

Por otra parte, los fármacos tienen un tiempo de vida activa dentro del cuerpo, en los que pueden tener efectos; pasado este periodo son metabolizados (es decir, transformados en otras sustancias más simples) mayoritariamente por el hígado, y excretados en la orina por los riñones.

El término **índice terapéutico** se refiere al margen de dosis posibles de un fármaco, en las que el fármaco tiene efectos terapéuticos sin sobrepasar la dosis en que podría ser tóxico. Cuanto mayor sea este margen, más seguro será el fármaco.

Llamamos **farmacodinámica o farmacodinamia** a la relación funcional entre un fármaco y su diana, es decir, a cómo el fármaco provoca cambios en la estructura a la que llega. Hemos mencionado más arriba que en ocasiones los fármacos interactúan con los receptores. Vamos a ver que esta es sólo una manera de funcionar de los fármacos, que actúan de formas muy diversas, pero siempre teniendo el objetivo de alterar las sinapsis para alterar los mensajes que reciben las neuronas de una determinada estructura. Y para ello, lo que hacen los fármacos es alterar la cantidad de neurotransmisor presente en el espacio sináptico, de todas las formas posibles. Los psicofármacos tienen efectos presinápticos y postsinápticos, que se muestran en el siguiente esquema:




***Efectos Presinápticos***

**1. Producción del Neurotransmisor:** Algunos fármacos pueden impedir la producción del neurotransmisor, por ejemplo alterando las enzimas necesarias (efecto **antagonista**). Otros fármacos contienen el precursor del neurotransmisor, de manera que facilitan su síntesis (efecto **agonista**).

**2. Almacenamiento del Neurotransmisor:** Algunos fármacos pueden alterar la membrana de las vesículas sinápticas, haciendo que se rompa y deje al neurotransmisor al alcance de las enzimas que lo metabolizan (efecto **antagonista**). Por ejemplo, la reserpina impide el almacenamiento de las monoaminas en las vesículas sinápticas.

**3. Liberación del Neurotransmisor:** Los medicamentos pueden favorecer la liberación del neurotransmisor (efecto **agonista**) o inhibirla (efecto **antagonista**). Pueden hacerlo, por ejemplo, facilitando o impidiendo la entrada del calcio necesario para la rotura de las vesículas sinápticas. El veneno de la araña viuda negra, por ejemplo, provoca la liberación de toda la acetilcolina almacenada, de manera que ya no hay más disponible.

**4. Recaptación del Neurotransmisor:** Algunos fármacos funcionan inhibiendo la recaptación del neurotransmisor; cuando esto ocurre, el neurotransmisor está más tiempo

libre en el espacio sináptico, y tiene más oportunidades de unirse al receptor (efecto **agonista**). Las anfetaminas y el éxtasis (MDMA) alteran las bombas de recaptación de algunas monoaminas, haciendo que funcionen al revés; de esta manera, no sólo no se recapta el NT, sino que se libera más.

**5. Enzimas que metabolizan el neurotransmisor:** existen algunas enzimas con la misión específica de destruir el neurotransmisor; por ejemplo, la MAO metaboliza las aminas en el botón terminal, y la acetilcolinesterasa metaboliza a la acetilcolina en el espacio sináptico. Si un fármaco inutiliza una de estas enzimas, el NT no será metabolizado, siendo útil por más tiempo (efecto **agonista**).

**6. Autorreceptores:** los autorreceptores controlan la liberación del NT desde la propia membrana presináptica; cuando el autorreceptor capta el NT, interpreta que ya hay suficiente NT disponible en el espacio sináptico, e inhibe la liberación. Un fármaco que bloquee estos autorreceptores provocará un aumento de la liberación (efecto **agonista**); un fármaco que los estimule, disminuirá la liberación (efecto **antagonista**).

***Efectos Postsinápticos***

**1. Regulaciones al alza o a la baja de los receptores:** Uno de los efectos a largo plazo de los fármacos (y también de los cambios duraderos en la concentración del neurotransmisor que ocurren naturalmente) es la adaptación de los receptores. Ante un aumento sostenido del NT en el espacio sináptico, los receptores disminuyen su número, para no estar continuamente mandando señales a la célula; a esto nos referimos al hablar de "regulación a la baja"; los receptores también pueden hacerse menos sensibles al NT con el mismo resultado. Si hay una disminución del NT en el espacio sináptico, los receptores aumentan en número para aprovechar todo el NT disponible (regulación al alza), o bien se hacen más sensibles. Esta forma de adaptación de los receptores se llama **tolerancia funcional**, y es la responsable de que cada vez sea necesaria una mayor dosis de una sustancia para mantener los mismos efectos (los receptores van adaptándose cada vez a una mayor cantidad del fármaco intentando disminuir su impacto). Hay otro tipo de tolerancia llamada **tolerancia metabólica**, que se refiere a cómo el organismo va haciéndose cada vez más eficaz en la eliminación del fármaco. En ocasiones se produce el efecto contrario, y en lugar de producirse tolerancia, el uso mantenido de la sustancia puede ir aumentando sus efectos: a esto se le llama **sensibilización**.

Por último, dentro de estos efectos a largo plazo de los fármacos, llamamos **tolerancia cruzada** al fenómeno por el cual un sujeto desarrolla tolerancia a una sustancia que no consume, porque ha estado consumiendo otra de la misma familia química.

Estos cambios a largo plazo tienen efectos complejos que pueden ser agonistas o antagonistas. Un ejemplo de ellos lo tendremos al estudiar los ISRS.

**2. Efectos directos e indirectos sobre los receptores:** Muchos de los psicofármacos funcionan alterando el funcionamiento de los receptores postsinápticos. Para ello, alcanzan el lugar de unión del receptor, donde encaja el neurotransmisor; es decir, encajan en la cerradura del receptor, como si de una llave se tratara. Cuando un fármaco encaja muy bien en la cerradura, se dice que tiene mucha **afinidad**; si un fármaco tiene poca afinidad, no encajará del todo en el receptor, y esto hará que ejerza su acción durante menos tiempo. Los fármacos se ligan durante un periodo de tiempo, ejerciendo su acción, y después se separan del receptor. Por otra parte, llamamos **eficacia** al grado de cambio que provoca la sustancia en el receptor.

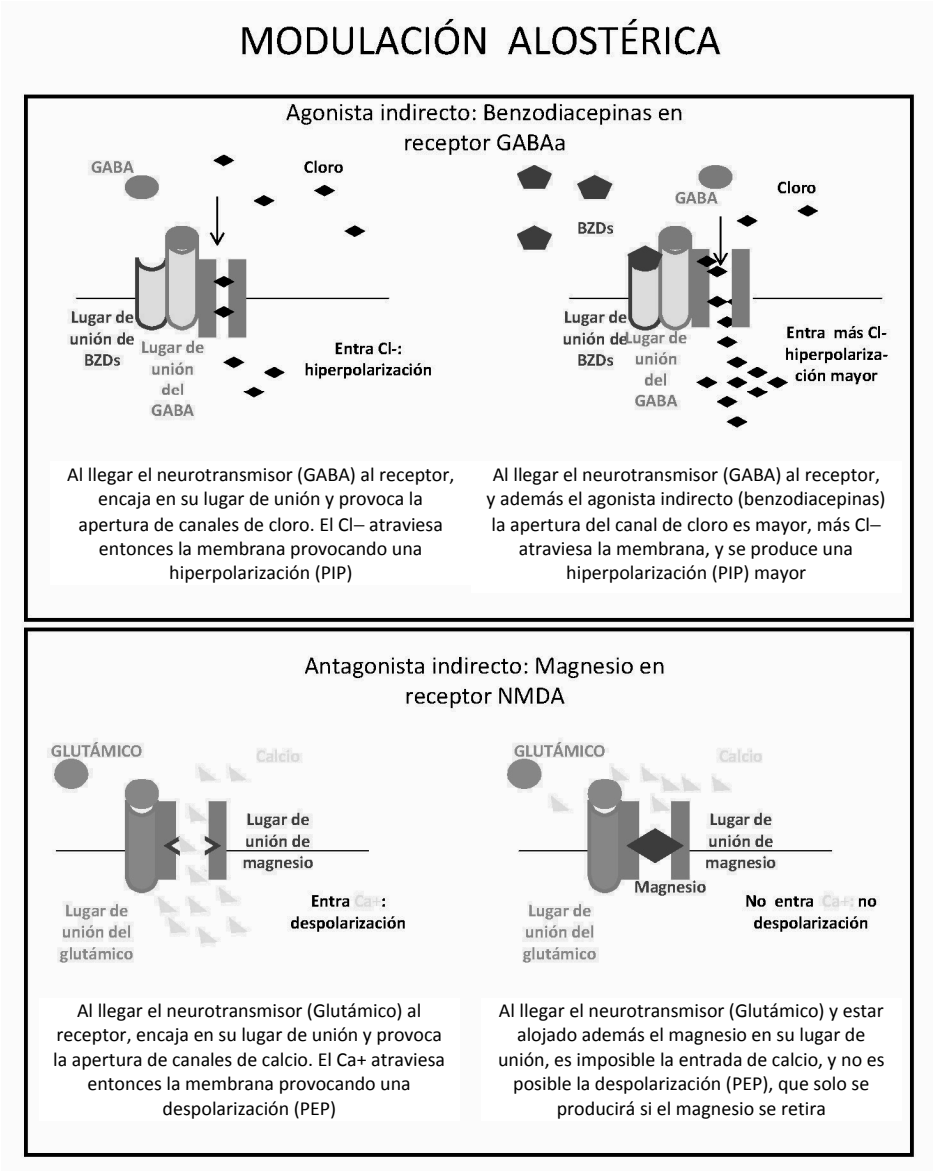
Cuando un fármaco se liga al receptor ocupando el mismo lugar de unión que ocuparía el neurotransmisor, hablamos de una acción directa o competitiva (porque el fármaco compite con el neurotransmisor por alcanzar el lugar de unión). Si al unirse este fármaco al receptor hace que éste abra el canal como lo haría el transmisor, hablamos de un ***agonista directo* o *competitivo***. Sería como si el fármaco imitase al NT; engaña al receptor, que al recibirlo, actúa como si estuviera ante el NT **(PIR 05, 237)**.

Si al ligarse al receptor, el fármaco no hace que éste funcione y abra el canal, como el fármaco está ocupando el lugar del NT, impide que éste pueda hacer funcionar al receptor: a esto se le llama bloquear un receptor: se trata de un ***antagonista directo* o *competitivo***. Tiene afinidad, pero no eficacia.

Algunos neurotransmisores tienen receptores complejos, con otros lugares de unión además del específico del neurotransmisor. En estos receptores, un fármaco tiene acción indirecta o no competitiva si se liga a un lugar de unión distinto al que ocuparía el neurotransmisor. Si haciendo esto facilita la apertura del canal iónico, hablaremos de un ***agonista indirecto* o *no competitivo***; si en lugar de esto, dificulta la apertura del canal, será un ***antagonista indirecto* o *no competitivo***. Frecuentemente los agonistas indirectos lo que hacen es amplificar el efecto del neurotransmisor; si cuando llega el neurotransmisor el receptor


© CEDE – www.pir.es

abre un poco el canal, la llegada de neurotransmisor + agonista indirecto puede hacer que el canal se abra completamente. Es necesario que esté presente el neurotransmisor para que se noten los efectos del agonista o antagonista indirecto. Ellos solos no tienen efectos sobre los canales iónicos. A esta acción indirecta sobre el receptor, que no se hace fijándose al lugar de unión principal sino a otro lugar de unión secundario se la conoce como **modulación alostérica** (tanto si su efecto es agonista como si es antagonista. El término "alostérico" significa literalmente "desde otro sitio").




Un ***agonista parcial*** sería un fármaco que, aunque se liga al receptor, y lo activa, tiene poca afinidad, con lo que sus efectos son menores. Un ***agonista inverso*** es un fármaco que hace funcionar al receptor, pero de forma opuesta a cómo funcionaría en presencia del neurotransmisor. Atención a esto, ya que los agonistas inversos reciben el nombre de agonistas porque hacen funcionar al receptor; pero no serían agonistas del neurotransmisor, porque hacen lo contrario de lo que éste haría.

**3. Efectos sobre los segundos mensajeros:** al hablar de los tipos de receptores, mencionamos los receptores metabotrópicos, que en lugar de abrir directamente el canal tras a la llegada del neurotransmisor lo que hacían era iniciar una serie de reacciones químicas dentro de la célula. Entre estas reacciones químicas estaban los segundos mensajeros: si un fármaco los altera, alterará con ello el efecto del neurotransmisor.

A los efectos positivos que el fármaco tiene para un determinado trastorno los llamamos **efectos terapéuticos**. Pero en ocasiones, junto con los efectos terapéuticos aparecen también otros efectos desagradables: los **efectos secundarios**. Los efectos secundarios suelen ser leves, entran dentro de lo esperable, y frecuentemente el fármaco no se retira porque aparezcan, ya que a menudo se van tolerando mejor o incluso desaparecen con el paso del tiempo. Las reacciones adversas, en cambio, tienen una relevancia clínica mayor y suelen suponer la retirada del fármaco. A veces la diferencia entre ambos es una cuestión de grado; pero otras veces no.

Tras este repaso a los posibles efectos de los fármacos a nivel neuronal, vamos a ir estudiando los diferentes grupos de psicofármacos según su uso en la clínica.

## 2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ANSIEDAD

La idea de un tratamiento farmacológico específico para la ansiedad parte de los años 60; en un momento donde la investigación en psicofarmacología lograba grandes avances, las clasificaciones diagnósticas hacían una distinción clara entre la depresión y la ansiedad (agrupando todos sus subtipos en una misma categoría, excepto la ansiedad generalizada). Esto hacía que los esfuerzos se volcaran en encontrar ansiolíticos eficaces, por un lado, y antidepresivos eficaces, por otro. La investigación posterior demostró que muchos de los fármacos llamados antidepresivos son muy eficaces en el tratamiento de cuadros ansiosos. De hecho, a partir de los años 90 se acepta que a nivel farmacológico la distinción entre ansiedad y depresión no está tan clara. Por esto vamos a encontrarnos que la clasificación de un fármaco (ansiolítico, antidepresivo…) no siempre encaja con su única utilidad.

Esto no significa que todos los antidepresivos sirvan igualmente para el tratamiento de la ansiedad; se dice que algunos antidepresivos tienen un perfil ansiolítico, y otros no, como iremos viendo.

Los **Ansiolíticos** son fármacos que comparten un efecto depresor sobre el sistema nervioso central, en una forma relativamente no selectiva. Un mecanismo habitual para conseguir estos efectos es la potenciación del GABA (Ácido Gamma Amino Butírico). Distintos grados de esta acción depresora van a suponer distintos efectos sobre el paciente: el efecto ansiolítico supone un descenso de la ansiedad; la sedación sería un grado un poco superior, que supondría disminución de la actividad y moderación de la excitación, con somnolencia y relajación; el efecto hipnótico supone la inducción del sueño y su mantenimiento. Grados superiores de depresión del SNC podrían llevar a la inconsciencia, la anestesia quirúrgica, y finalmente al coma y la muerte (si se deprimen los centros de la vida, que controlan las constantes vitales). Distintos fármacos tienen distinta capacidad para producir este efecto depresor, pero un depresor moderado puede producir depresión grave si se aumenta la dosis (por eso dosis excesivas de alcohol pueden llevar a un coma etílico).

Probablemente el ansiolítico más antiguo sea el **alcohol**, que funciona potenciando la inhibición del GABA a través de uno de los lugares de unión del receptor $GABA_A$. En psicofarmacología, hasta la aparición de las benzodiacepinas, los fármacos más comúnmente utilizados eran los **barbitúricos** (como el fenobarbital y el amobarbital), potentes agonistas del GABA que presentaban un alto riesgo de intoxicación por sobredosis y muerte. Tanto el alcohol como los barbitúricos presentan riesgo de dependencia, y pueden provocar daños a largo plazo (como el síndrome de Wernicke-Korsakoff en el caso del alcohol). Por estas y otras razones, la aparición de las **Benzodiacepinas** a mediados del siglo XX supuso una revolución.

### 2.1. BENZODIACEPINAS

Las ventajas que las benzodiacepinas aportaron sobre los barbitúricos eran un menor nivel de sedación y un menor riesgo que éstos. Además del efecto ansiolítico, las benzodiacepinas tienen otras propiedades: son sedantes-hipnóticas, relajantes musculares, y anticonvulsivantes.

Las Benzodiacepinas tienen dos características generales: tienen **efectos inmediatos** en el alivio de la ansiedad, y presentan riesgo de **dependencia** en tratamientos largos. Esto hace necesario un uso racional de estos fármacos, valorando cuánto tiempo va a llevar el tratamiento farmacológico (atendiendo al diagnóstico y al pronóstico esperable), y si los beneficios compensan los riesgos.

#### 2.1.1. Mecanismo de Acción

Las benzodiacepinas son **agonistas indirectos del receptor $GABA_A$**. Por lo tanto, favorecen la acción inhibitoria del GABA aumentando su capacidad para la apertura de los canales de cloro, provocando potenciales postsinápticos inhibitorios que hacen más difícil una despolarización y un potencial de acción.

Los receptores en los que las benzodiacepinas ejercen su función están muy distribuidos en el encéfalo, pero sobre todo predominan en **el córtex y el sistema límbico**.


© CEDE – www.pir.es

**2.1.2. Clasificación y fármacos**

El criterio empleado para clasificar las benzodiacepinas es su farmacocinética, en concreto, su tiempo de acción, es decir, cuánto tardan en hacer efecto, y de "vida media": cuánto tarda en eliminarse el 50% de la dosis; es un indicador del tiempo que permanecen activas. Así, encontramos **benzodiacepinas de acción corta**, que tienen efectos inmediatos que desaparecen al poco tiempo, y por tanto son útiles para controlar las crisis de pánico y el insomnio de conciliación; **benzodiacepinas de acción larga**, que aunque necesitan más tiempo para iniciar sus efectos pueden mantenerlos prolongadamente (pueden permanecer activas incluso más de 30 horas después de su administración); y **benzodiacepinas de acción intermedia**, cuya duración del efecto es también intermedia.

En general, cuanto mayor es la vida media de un fármaco, menor es el riesgo de que produzca dependencia. Tienen también la ventaja de que son necesarias menos dosis al día para mantener estable el efecto ansiolítico. Sin embargo presentan el problema de que al tener un tiempo de actividad tan prolongado, podemos encontrarnos que al tomar una dosis aún siga parcialmente activo el efecto de la anterior; esto puede provocar sedación diurna. Este problema de la sedación diurna no aparece en las benzodiacepinas de acción corta; pero el riesgo de dependencia y síndrome de abstinencia es muchísimo mayor; por ejemplo, el **triazolam,** que es una benzodiacepina de acción ultracorta, puede provocar dependencia en tratamientos de pocas semanas. Otras desventajas de los fármacos de acción corta son un aumento de los efectos secundarios, especialmente de la amnesia anterógrada, y un mayor riesgo da aparición de reacciones adversas, como la reacción paradójica en ancianos, de la que hablaremos más adelante.

| | **Fármaco y *nombre comercial*** |
|---|---|
| Acción Corta | – Triazolam *Halción®*<br>– Midazolam: *Dormicum®*<br>– Bentazepam: *Tiadipona ®*<br>– Brotizolam: *Sintonal®* |
| Acción Intermedia | – Alprazolam: *Trankimazin®*<br>– Bromazepam: *Lexatin®*<br>– Ketazolam: *Sedotime®*<br>– Lorazepam: *Orfidal®, Idalprem®*...<br>– Lormetazepam: *Noctamid®, Loramet®*<br>– Oxacepam: *Adumbran®, Suxidina®*<br>– Flunitracepam: *Rohipnol®* |
| Acción Larga | – Clobazam: *Clarmyl®, Noiafren®*<br>– Clonazepam: *Rivotril®*<br>– Clorazepato dipotásico: *Tranxilium®*<br>– Clordiazepóxido*: Librax®, Omnalio®*<br>– Diazepam: *Valium®*<br>– Flurazepam: *Dormodor®*<br>– Medazepam: *Nobritol®* |

(En el examen PIR no preguntan por los nombres comerciales)

**2.1.3. Tolerancia, dependencia y abstinencia**

Comentábamos que su potencial adictivo es una de las principales características de las benzodiacepinas; como comentábamos al hablar de las adicciones, una sustancia adictiva es aquella que genera tolerancia, síndrome de abstinencia y dependencia; encontramos estos tres elementos en el uso continuado de las benzodiacepinas.

La interrupción brusca del tratamiento con BZD, especialmente las de vida más corta, se asocia a un **síndrome de abstinencia**. Cuando se administran durante períodos breves (una o dos semanas) generalmente no se observa tolerancia, dependencia o síndrome de abstinencia. Sin embargo, las benzodiacepinas de acción muy breve (Triazolam) pueden constituir una excepción, generando tolerancia más rápidamente.

Un síndrome de abstinencia leve, y típico cuando las benzodiacepinas se han estado utilizando como tratamiento del insomnio es el insomnio de rebote. Síntomas más graves que pueden aparecer en un síndrome de abstinencia a benzodiacepinas son: ansiedad, cefalea, dolor generalizado, disforia, anorexia, insomnio, náuseas, vómitos, alteraciones de la memoria, alucinaciones, ataxia, temblor fino, calambres musculares, rigidez, alteraciones de la percepción acústica y visual, psicosis aguda, despersonalización, ideación paranoide, depresión psíquica y convulsiones (poco frecuente).

**2.1.4. Indicaciones de las benzodiacepinas**

Aunque ya no son el tratamiento de elección para el alivio de la ansiedad, durante años eran la principal alternativa. Actualmente se usan como tratamiento sintomático y como complemento del tratamiento con ISRSs. Entre sus usos más frecuentes están:

– **Ansiedad:** Tradicionalmente se han usado mucho en el Trastorno por Ansiedad Generalizada, Trastorno de Pánico (episodio agudo y tratamiento preventivo) y ansiedad asociada a vivencias específicas, es decir, Trastornos Adaptativos. En la Fobia social se administra alprazolam (Trankimazín®), y clonacepam (Rivotril®).

– **Depresión:** Se usa el alprazolam (Trankimazín®).

– **Insomnio:** Comentaremos su funcionamiento en un apartado posterior.

– **Trastornos bipolares:** El clonacepam (Rivotril®) es eficaz en el tratamiento de la manía aguda como coadyuvante del tratamiento con litio.

– **Síndrome de abstinencia del alcohol:** en pacientes hospitalizados, o en los ambulatorios muy bien monitorizados y vigilados por la familia. En cuadros de agitación en pacientes alcohólicos, es preferible usar BZD que neurolépticos. Pueden prevenir las convulsiones y el síndrome de Wernicke-Korsakov.

También se usan BZD en el tratamiento de la acatisia.

**2.1.5. Efectos Secundarios/Reacciones adversas**

Los efectos secundarios pueden controlarse reduciendo la dosis o simplemente esperando a que desaparezcan al mantener el tratamiento. Recordamos que son más frecuentes en las benzodiacepinas de acción corta. Algunos de los más típicos son:

– Alteraciones en **memoria**: trastornos puntuales de la memoria de evocación que suelen presentarse al inicio de las tomas, aunque también pueden aparecer tras un tiempo de tratamiento. También son típicos síntomas leves de amnesia anterógrada, que pueden llegar a comprometer, por ejemplo los procesos de aprendizaje.

– Alteraciones en el estado de **vigilia**: si no se ha calculado bien la dosis o bien el paciente ha consumido más de lo necesario, es común que aparezca somnolencia durante el día: la acción sedante se transforma en hipnótica.

– Descenso del **rendimiento**: Al ser sedantes y miorrelajantes puede aparecer enlentecimiento motor, y también cognitivo.

– **Dependencia**.

– **Reacción paradójica:** es una reacción adversa, más frecuente en ancianos, y más si la benzodiacepina utilizada es de acción corta, especialmente el triazolam. Consiste en un estado contrario al esperado, que se caracteriza por excitación psíquica y motriz, irritabilidad con o sin agresividad, pesadillas y desorientación.

Otras reacciones adversas podrían abarcar síntomas como obnubilación, incoordinación motora, ataxia, hipotonía, astenia, apatía, reducción de la capacidad intelectual, desorientación, delirio, disartria, estupor, cefalea, mareos, rigidez, euforia, nerviosismo, dificultad de concentración, nistagmus, tiempo de reacción enlentecido, pesadillas, aumento de apetito, depresión respiratoria.

**2.2. ANSIOLÍTICOS SEROTONINÉRGICOS**

Hablamos de un fármaco, la **Buspirona** (*Ansial®, Buspar®),* que se utiliza en el tratamiento sobre todo de la ansiedad generalizada, y que alivia los síntomas ansiosos sin interactuar con los receptores GABA. El mecanismo de acción de la buspirona es ser **agonista parcial de los receptores 5-$HT_{1A}$ de serotonina**. A pesar de que esta interacción con la serotonina es compartida por muchos antidepresivos, la buspirona por sí misma no es útil en el tratamiento antidepresivo, aunque sí puede complementar y potenciar la acción de un fármaco antidepresivo que se use simultáneamente.

La buspirona presenta dos ventajas sobre las benzodiacepinas; en primer lugar no provoca dependencia ni síndrome de abstinencia, ni aunque el tratamiento sea largo, de manera que puede utilizarse en personas con historia de abuso de sustancias, o con adicciones comórbidas. Por otra parte, al no actuar sobre el receptor GABA la buspirona no presenta interacciones con el alcohol ni con otros agentes sedantes hipnóticos. Como es un fármaco que se tolera muy bien puede utilizarse en ancianos sin más complicaciones.

La principal desventaja de la buspirona sobre las benzodiacepinas es el retardo del efecto terapéutico, que puede tardar más de una semana en aparecer, como pasa en otros fármacos serotoninérgicos (al parecer, es necesario que la neurona sufra una serie de adaptaciones en sus receptores para que el fármaco tenga efectos, y esto lleva


© CEDE – www.pir.es

tiempo). Esto hace a la buspirona inútil en situaciones de emergencia como una crisis de pánico.

### 2.3. OTROS AGENTES ANSIOLÍTICOS

– **ISRS:** los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, aunque se clasifican como antidepresivos, se han impuesto como tratamiento de elección del trastorno de pánico, el TOC, la fobia social y el estrés postraumático, además de en los trastornos adaptativos.

– **Antidepresivos tricíclicos:** entre sus efectos secundarios está la sedación, y esto puede utilizarse para alivio de la ansiedad.

– **Antipsicóticos sedantes:** los antipsicóticos son los sedantes más potentes que existen, y en tratamientos muy breves y monitorizados pueden no presentar complicaciones.

– **Antagonistas noradrenérgicos:** Se cree que en la base de los estados de ansiedad podría haber hiperactividad adrenérgica. La **Clonidina** es un fármaco que funciona como agonista de los receptores alfa 2 presinápticos de noradrenalina; como estos receptores funcionan como autorreceptores con función inhibitoria, el efecto final de la clonidina es disminuir la liberación de noradrenalina (es un efecto antagonista sobre el neurotransmisor que se ha conseguido siendo agonista del receptor).

La clonidina ha demostrado ser útil en el bloqueo de algunos aspectos fisiológicos de la ansiedad (taquicardia, dilatación pupilar, sudoración, temblor). Sin embargo, resulta menos útil a la hora de bloquear los aspectos subjetivos y emocionales de la ansiedad. También se utiliza en el síndrome de abstinencia a opiáceos.

– **Antihistamínicos:** entre sus efectos secundarios está la sedación, y esto puede utilizarse para el alivio de los síntomas ansiosos.

– **Clometiazol (Distraneurine©):** es un ansiolítico-sedante reciente cuyo mecanismo no es del todo conocido, pero parece agonista de la glicina. Es útil también para el insomnio, en adultos y en ancianos.

### 2.4. FARMACOLOGÍA DE LOS DISTINTOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Como idea general, se considera tratamiento de elección para los trastornos de ansiedad el uso de ISRS **(PIR 15, 219)**. Para facilitar el estudio, vamos a repasar los principales subtipos de trastornos de ansiedad y las medicaciones indicadas en cada uno de ellos.

– **Trastorno de pánico:** Fármaco de elección: ISRS. Anteriormente también se han utilizado antidepresivos tricíclicos (especialmente la imipramina, pero también la clomipramina), y algunos IMAOS. A día de hoy estos fármacos se utilizan en casos que no responden a los fármacos habituales. Las benzodiacepinas actualmente funcionan como coadyuvante; se pauta un tratamiento diario con ISRS, y se recomienda al paciente que utilice una benzodiacepina para controlar las crisis en el momento que aparezcan. Las más utilizadas son alprazolam y clonazepam.

– **Trastorno obsesivo-compulsivo:** Los ISRS son de primera elección **(PIR 08, 209; 13, 235)**; también ha sido muy utilizada la clomipramina (un antidepresivo tricíclico).

– **Trastorno de ansiedad generalizada:** Aparte de los ISRSs (sobre todo la paroxetina), también son útiles la venlafaxina (inhibidor dual de serotonina y noradrenalina, del que hablaremos más adelante) y la buspirona (ansiolítico serotoninérgico).

– **Trastorno por estrés postraumático:** Los ISRS son de primera elección.

– **Fobia social:** Los ISRS son de primera elección. También se han utilizado benzodiacepinas como el clonacepam y el alprazolam.

## 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO

Ya hemos comentado algo sobre el insomnio al hablar sobre las benzodiacepinas, que durante muchos años fueron el fármaco de elección para su tratamiento.

El tratamiento del insomnio persigue un objetivo general: necesitamos un fármaco que sea eficaz y rápido en la inducción del sueño, pero necesitamos también que no deje secuelas tras el despertar, de manera que el paciente pueda funcionar con normalidad en su vida cotidiana. Este es exactamente el perfil de los fármacos de los que hablaremos a continuación:

### 3.1. HIPNÓTICOS DE ACCIÓN BREVE NO BENZODIACEPÍNICOS

Se trata de tres fármacos (Zaleplón, Zolpidem, y Zopiclona) que funcionan como agonistas del receptor GABA, fijándose en el lugar de unión de las benzodicepinas, con la diferencia de que sólo lo hacen en aquellos lugares donde el receptor induce al sueño, sin interactuar con los implicados en la cognición, la memoria y el funcionamiento motor. Por esto tienen muchos menos efectos secundarios que las

benzodiacepinas. Por otra parte, se considera que podrían funcionar como agonistas parciales del GABA.

El Zaleplón y el Zolpidem comparten además otra ventaja: son de acción muy rápida, con lo que funcionan muy bien para la inducción del sueño en el insomnio de conciliación; y tienen una vida media muy corta (1 hora, y 3 horas, respectivamente), con lo que cuando el paciente se despierta por la mañana no tiene efectos residuales del fármaco. La Zopiclona, aunque comparte el mismo mecanismo de acción, tiene una vida media más larga (6 horas), aunque también es muy rápida en su acción.

Estos fármacos tienen además otra ventaja sobre las benzodiacepinas; son menos adictivos, por lo que presentan menos riesgo de tolerancia e insomnio de rebote.

### 3.2. USO DE LAS BENZODIACEPINAS PARA EL INSOMNIO

Aun que ya no son fármacos de elección, se siguen utilizando ampliamente, teniendo como base el mismo mecanismo de acción que en su función ansiolítica (agonistas del GABA). En el tratamiento del insomnio se prefieren las de acción rápida y duración breve para ayudar al paciente a la conciliación, y permitir que el sueño se mantenga después naturalmente, y para evitar en lo posible los efectos residuales al despertar (que con las benzodiacepinas son frecuentes).

Las benzodiacepinas disminuyen la fragmentación del sueño, y permiten conciliarlo más rápidamente. Sin embargo, el sueño conseguido no es del todo igual al sueño natural: prolongan la latencia del sueño REM o incluso lo suprimen, aumentan la fase 2 del sueño y disminuyen la fase 1, 3 y 4. En general el sueño es menos profundo y menos reparador.

Lo ideal sería aprovechar la diversidad de rapidez y de vida media de las benzodiacepinas para adaptarnos a la pauta de sueño del paciente; por ejemplo, si un paciente presenta insomnio tipo sueño interrumpido, le sería útil una benzodicepina de inicio y acción intermedias; y si tiene insomnio terminal, en el que se despierta pronto por la mañana y no consigue volverse a dormir, una benzodiacepina de acción más larga.

El principal problema del uso de las benzodiacepinas para el insomnio son los efectos residuales al levantarse por la mañana, que pueden alterar el funcionamiento cotidiano: sensación de estar "drogado", pérdida de la alerta y amnesia anterógrada (los efectos secundarios de las benzodiacepinas que ya conocemos). Otro efecto indeseable es la rápida tolerancia que producen, que obliga a aumentar la dosis, y el riesgo de insomnio de rebote al retirar el fármaco (síndrome de abstinencia).

Los más importantes: el triazolam, el temazepam, el flumazepam, el lormetazepam, el lorazepam.

### 3.3. OTROS FÁRMACOS ÚTILES PARA EL INSOMNIO

– *Antidepresivos tricíclicos sedantes* como la trazodona, la mirtazapina y la nefazodona La acción sedante de los tricíclicos se basa en sus efectos secundarios antihistamínico y anticolinérgico.
– *Antihistamínicos*.
– Fármacos antiguos: como los *barbitúricos* y el *hidrato de cloral*.
– Clometiazol.

## 4. ANTIDEPRESIVOS

Todos los antidepresivos eficaces tienen en común un mecanismo de acción: ser agonistas de las monoaminas (recordemos que las monoaminas son un subtipo de las aminas, que a su vez se divide en catecolaminas –noradrenalina y dopamina– e indolaminas –serotonina–). Eso si, los antidepresivos se van a diferenciar en cómo consiguen este efecto agonista, y también en si son agonistas de todas las monoaminas o sólo de algunas.

Existen cuatro grandes grupos de antidepresivos: los IMAOS, los Tricíclicos, los ISRS y los antidepresivos de cuarta generación. Estos cuatro grupos se han descubierto sucesivamente a lo largo del tiempo, y han ido reemplazando al grupo anterior no tanto por su efectividad para reducir los síntomas como por el aumento de su seguridad, y la disminución de los efectos secundarios.

### 4.1. Los IMAOS

Los IMAOS se descubrieron por casualidad, al observar que algunos fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis tenían efectos beneficiosos sobre la depresión.

#### 4.1.1. Mecanismo de Acción de los IMAOS

El término IMAO es la abreviatura de **Inhibidores de la MAO**, o MonoAmino Oxidasa. Como comentábamos en el tema de la transmisión sináptica, la MAO es una enzima que encontramos en los botones terminales de las neuronas monoaminérgicas, que destruye el exceso del neurotransmisor, en concreto de las aminas.


© CEDE – www.pir.es

Al inhibir la MAO, estos fármacos evitan esta destrucción, aumentando la cantidad de monoaminas (NA, 5-HT y DA) disponibles, y mejorando con ello los síntomas depresivos **(PIR 01, 167)**.

Existen dos tipos de MAO: la *MAO A* se encarga de metabolizar NA y 5-HT (las monoaminas más implicadas en la depresión), y además Tiramina, una aminoácido presente en alimentos ricos en proteínas, y que tiene efectos sobre la rama simpática del SNA, entre ellos la potenciación de los efectos de la NA.

Por otra parte, la *MAO B* metaboliza DA y también Tiramina, y se cree que su acción podría producir toxinas que estarían implicadas en procesos neurodegenerativos como el Parkinson.

**4.1.2. Clasificación de los IMAOS**

– **IMAOS propiamente dichos:** Los primeros IMAOS en utilizarse (los IMAOS propiamente dichos) eran fármacos **Irreversibles y No Selectivos;** Irreversibles, porque destruían a la MAO, de manera que su función desaparecía totalmente hasta que volvía a sintetizarse nueva enzima, lo que no ocurría hasta al menos 15 días después de la retirada del fármaco. Además eran No Selectivos porque destruían tanto la MAO A como la MAO B, por lo tanto aumentaban los niveles de DA, NA, 5-HT y doblemente de Tiramina.

Esto provocaba una buena respuesta de los síntomas depresivos, pero aumentar los niveles de NA y de Tiramina (que a su vez potencia la función noradrenérgica en SNA), sin permitir que se controlasen sus niveles, tenía el peligro de provocar un aumento de la presión arterial (recordemos que la Noradrenalina además de ser un neurotransmisor en el SNC también funcionaba como hormona en el resto del organismo, y entre sus funciones estaba el control de la presión arterial.) Como la tiramina y otros precursores de la NA se obtienen de alimentos ricos en proteínas, para minimizar este riesgo se recomendaba a los pacientes que restringiesen su dieta evitando estos alimentos (se muestra una lista a continuación) y también cualquier fármaco agonista noradrenérgico (anticatarrales, anfetaminas, otros antidepresivos…).

ALIMENTOS RICOS EN TIRAMINA:
Aguacuate, Caviar y Sucedáneos, Chocolate, Embutidos, Levadura, Habas, Hígado, Higos Secos, Pescado Seco y Escabeche, Plátanos, Quesos, Café, Cerveza, Jerez, Vino

A esta reacción indeseable se la conoce como **Crisis hipertensiva o "Efecto Queso",** y puede tener consecuencias muy graves, como hemorragia cerebral o infarto de miocardio, y otras más leves que incluyen hipertensión, taqui o bradicardia, cefaleas…

Los IMAOS Irreversibles y No Selectivos son:

- Tranilcipromina: *Parnate®*.
- Fenelcina: *Nardil, Nardelzine®*.
- Isocarboxacida: *Marplan®*.

– **RIMAS o IRMAS:** ante estas complicaciones de estos fármacos, los esfuerzos se centraron en encontrar medicaciones que presentasen menos riesgos, y así aparecieron los RIMAS, que son IMAOS **Reversibles y Selectivos:** reversibles porque no destruyen la MAO, sino que inhiben temporalmente su función, de forma que la MAO podría volver a funcionar sin hubiera un exceso de monoaminas; y selectivos, porque sólo inhiben la MAO A, aumentando la disponibilidad de NA y 5-HT, que son las aminas más relacionadas con la depresión, y de Tiramina, pero en menor medida que los IMAOS no selectivos.

Todo esto hace que el peligro de efecto queso sea mucho menor, y que en general los efectos secundarios sean menos graves.

El principal RIMA es la Moclobemida: *Manerix®*.

(También se ha sintetizado un RIMA selectivo que inhibe sólo la MAO B. No es un antidepresivo, pero es útil para ralentizar el avance del Parkinson).

**4.1.3. Indicaciones de los IMAOS**

Los IMAOs, debido a sus riesgos, no suelen recetarse en un primer momento, y se utilizan más bien como alternativa en cuadros que no responden a otros fármacos. Dicho esto, los IMAOs pueden utilizarse en:

– Depresiones Atípicas.
– Trastorno de pánico.
– Fobia Social.

**4.1.4. Efectos secundarios y Reacciones adversas**

La reacción adversa principal es la **Crisis hipertensiva o efecto queso,** del que ya hemos hablado. En algunos casos puede aparecer **hipomanía**. Efectos secundarios más leves son: hipotensión ortostática, insomnio o somnolencia, aumento de peso y disfunción sexual (anorgasmia).

### 4.2. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los Tricíclicos reciben su nombre de su estructura química, formada por tres anillos, y se descubrieron mientras se investigaba en busca de nuevos neurolépticos. Aunque actualmente han sido desplazados de la práctica clínica en EEUU y la mayor parte de Europa por los ISRS, aún siguen siendo los fármacos más utilizados en muchos lugares, y su mayor antigüedad hace que sean fármacos más baratos, por lo que son muy utilizados en los países en vías de desarrollo.

#### 4.2.1. Mecanismo de Acción de los Tricíclicos

El mecanismo de acción responsable del efecto terapéutico antidepresivo de los tricíclicos es que **inhiben la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina**. Inhiben también, en menor medida, la recaptación de DA, pero este efecto es menos importante **(PIR 06, 77)**.

Al inhibirse la recaptación, estos neurotransmisores aumentan su tiempo en el espacio sináptico, prolongando su acción. Por lo tanto, son agonistas de estas monoaminas.

Un dato curioso de la acción de estos fármacos es que a pesar de que la inhibición de la recaptación se produce desde el inicio de la administración del medicamento, el efecto terapéutico no se inicia hasta **pasadas dos o tres semanas** (este es un efecto común a todos los fármacos que interactúan con la serotonina). Este fenómeno podría relacionarse con cambios significativos en los receptores. Se sabe que a largo plazo la administración de ADTs (antidepresivos tricíclicos) produce un descenso del número de receptores tanto de noradrenalina como de serotonina **(PIR 00, 241)**.

Por otra parte, cada antidepresivo tricíclico funciona como varios fármacos en uno: los tricíclicos son al mismo tiempo bloqueadores de la recaptación de NA y 5-HT, antagonistas de la acetilcolina, antagonistas de la histamina, y bloquean los receptores α de la noradrenalina. Estos tres últimos efectos serían los responsables de los efectos secundarios de estos fármacos, y de ellos hablaremos más adelante.

Actualmente, el término "antidepresivo tricíclico" no es del todo adecuado, ya que dentro del grupo se incluyen fármacos constituidos químicamente por cuatro anillos en vez de tres (como la maprotilina), que comparten el mismo mecanismo de acción.

#### 4.2.2. Clasificación y Fármacos Antidepresivos Tricíclicos

Aunque todos comparten el mismo mecanismo de acción, los distintos fármacos presentan distintos perfiles; algunos, como la clomipramina, son más potentes en la inhibición de la recaptación de serotonina que de noradrenalina; otros, como la desipramina, tienen un efecto más potente sobre la noradrenalina. Estos perfiles determinarán las diferentes aplicaciones de cada uno de estos fármacos.

Los Tricíclicos son los siguientes:

– Clomipramina: *Anafranil®*.
– Imipramina: *Tofranil®*.
– Amitriptilina: *Deprelio®*, *Nobritol®*, *Tryptizol®*, *Mutabase®*.
– Nortriptilina: *Norfenazin®*.
– Desipramina: *Norpramin®*.
– Maprotilina: *Lodiomil®*.
– Doxepina: *Sinequan®*.
– Amoxapina, Protriptilina, Trimipramina…

#### 4.2.3. Indicaciones de los Triciclícos

Aunque ya no son fármacos de elección para la **depresión**, son potentes antidepresivos. Se han utilizado también en diversos **trastornos de ansiedad**, como el pánico, y también en el **trastorno obsesivo compulsivo**. Algunos de sus efectos secundarios, como la sedación o al aumento del peso, los han hecho útiles para el **insomnio y los trastornos de alimentación** (sobre todo anorexia nerviosa.) Por último, se usan para el alivio del **dolor crónico**, y en la **enuresis infantil**.

Fármacos con aplicaciones específicas:

– Imipramina: Trastorno de Pánico, Trastorno por Ansiedad Generalizada, Enuresis infantil, Terrores Nocturnos…
– Clomipramina: (por su perfil serotoninérgico): Trastorno Obsesivo Compulsivo (ha sido el tratamiento de referencia hasta la aparición de los ISRS); Anorexia Nerviosa.
– Amitriptilina: Trastorno por Dolor Crónico, Trastorno por Estrés Postraumático.

#### 4.2.4. Reacciones Adversas y Efectos Secundarios de los Tricíclicos

– Por el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos: **Efecto Anticolinérgico**, caracterizado por: sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria, y alteraciones en la memoria **(PIR 10, 186)**.


© CEDE – www.pir.es

– Por el bloqueo de los receptores histamínicos: **Efecto Antihistamínico**: sedación y aumento de peso.

– Por el bloqueo de los receptores $\alpha$-adrenérgicos: alteraciones cardiovasculares: hipotensión ortostática y mareos.

Entre las reacciones adversas destacan cierto **riesgo de hipomanía**, especialmente en pacientes mayores de 50 años, y el **síndrome neuroléptico maligno** (que explicaremos al hablar de los neurolépticos). Por otra parte, los tricíclicos presentan tolerancia y **síndrome de abstinencia** cuando su retirada se hace demasiado rápido.

Y por último, señalar que los tricíclicos son fármacos **tóxicos** cuando se supera la dosis pautada, existe riesgo de muerte por sobredosificación, más si tenemos en cuenta que suelen pautarse a pacientes deprimidos, que pueden tener ideas suicidas. Este riesgo fue una de las razones por las que los ISRS, de los que hablaremos a continuación, reemplazaron a los tricíclicos.

### 4.3. ISRSs

ISRS son las siglas de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Los ISRS no tienen un origen químico común, pero comparten este mecanismo de acción. Desde su comercialización en los años 90 han ido imponiéndose para el tratamiento no sólo de los trastornos depresivos, sino también en los de ansiedad y en otros muchos cuadros.

#### 4.3.1. Mecanismo de Acción de los ISRS

El mecanismo básico es la inhibición de la recaptación de serotonina, que como comentábamos más arriba, al aumentar el tiempo que la serotonina pasa en el espacio sináptico, prolonga su disponibilidad. Los ISRS hacen este efecto de manera específica, sin interactuar con otros receptores.

Aunque la inhibición de la recaptación de serotonina se produce desde el primer momento en que se administra el fármaco, los efectos terapéuticos sobre la depresión tardan dos o tres semanas en presentarse. Y por otra parte, desde el momento en que se inicia el tratamiento aparecen unos efectos secundarios que empiezan a tolerarse mejor a partir también de la 2ª o 3ª semana.

Se han hecho estudios detallados para dar una explicación a este fenómeno, y las investigaciones han descubierto que esto sucede porque en la acción de los ISRS habría dos momentos distintos y también lugares distintos:

En un primer momento, previo a la administración del ISRS, la neurona serotoninérgica de un paciente deprimido mostraría algunas alteraciones; en primer lugar, estaría disminuido el nivel de serotonina circundante, y también las tasas de descargas neuronales. Recordemos que una de las posibles adaptaciones que realizaban las neuronas ante la ausencia de un neurotransmisor era regular al alza sus receptores; por tanto, es de esperar que en los pacientes deprimidos haya un gran número de receptores serotoninérgicos, tanto pre como postsinápticos. Recordemos finalmente que los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas están en el rafe del mesencéfalo, y que desde allí sus axones llegaban a múltiples regiones de todo el cerebro; y que las neuronas serotoninérgicas presentaban autorreceptores somatodendríticos.

– **1º Momento: las primeras 2 semanas:** desde que se inicia el tratamiento con ISRS, empieza a producirse la inhibición de la recaptación de serotonina. Esto provoca una acumulación de serotonina, pero las investigaciones muestran que sólo en el área circundante de los cuerpos neuronales. En esta región existen autorreceptores somatodendríticos, que son presinápticos inhibitorios; cuando la serotonina alcanza estos receptores, ellos dan la orden al núcleo celular de que deje de producir potenciales de acción y que deje de liberar serotonina en los terminales sinápticos (que están localizados en la corteza y en todo el encéfalo, es decir, en las regiones donde el déficit de serotonina está provocando síntomas). Por esto en las dos primeras semanas no hay efecto terapéutico. Sin embargo esta acción sí que sería suficiente para provocar los efectos secundarios. Algunos libros llaman a lo que sucede en estas dos primeras semanas "efecto agudo de los ISRSs".

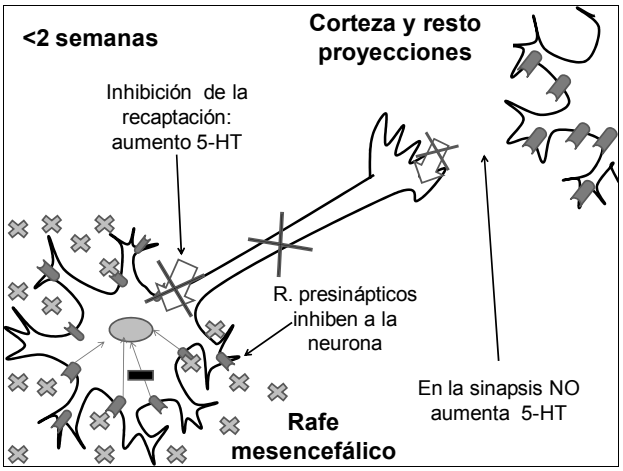
– **2º Momento: después de las primeras 2 semanas:** Como comentábamos, los receptores tienden a adaptarse a los cambios en el neurotransmisor, y eso es lo que les pasa a los receptores presinápticos: al llevar dos semanas aumentado el nivel de serotonina circundante, acaban por regularse a la baja (disminuir su número) o desensibilizarse. Al haber menos autorreceptores, dejan de ser capaces de ordenarle al núcleo que inhiba la liberación de serotonina en el espacio sináptico; de manera que la neurona se desinhibe y empieza a aumentar su ritmo de liberación. Como además seguimos inhibiendo la recaptación, ahora si que aumenta el nivel de serotonina en el espacio sináptico.

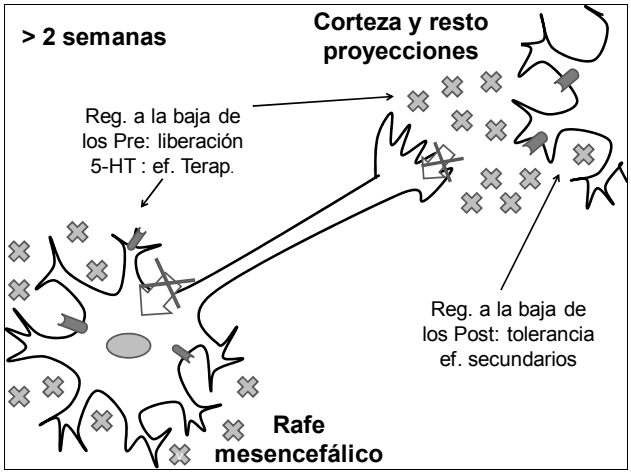
**El curso temporal de la adaptación de los receptores presinápticos (su regulación a la baja y/o desensibilización) coincide con el inicio de los efectos terapéuticos de los ISRS** (PIR 02, 53). Algunos autores plantean incluso que, aunque su efecto terapéutico se iniciaría en

este punto, no alcanzarían pleno efecto hasta pasadas entre seis y ocho semanas.

Al incrementarse los niveles de serotonina en el espacio sináptico, los receptores postsinápticos también se regulan a la baja o se desensibilizan, y esta adaptación coincide en el tiempo con el inicio de la tolerancia a los efectos secundarios.

Algunos libros llaman a lo que sucede en este segundo momento "efectos de la administración crónica de los ISRS".




**4.3.2. Fármacos ISRS**

El grupo de los ISRS está formado por seis fármacos:

– Fluoxetina: *Prozac®*, *Reneuron®*, *Adofen®*.
– Paroxetina: *Seroxat®*, *Frosinor®*, *Motivan®*.
– Sertralina: *Aremis®*, *Besitran®*.
– Fluvoxamina: *Dumirox®*.
– Citalopram: *Prisdal®*, *Relapaz®*.
– Escitalopram: *Cipralex®*, *Esertia®*.

**4.3.4. Indicaciones de los ISRS**

Actualmente son tratamiento de elección para los trastornos depresivos y para otros muchos trastornos, debido a la diversidad de vías de la serotonina, que hacen que estos fármacos tengan muchas indicaciones.

Algunas de las más relevantes:

**Depresión mayor**, y síntomas depresivos y ansiosos en los cuadros adaptativos (por las eferencias hacia la corteza prefrontal); Trastornos de ansiedad, sobre todo el **TOC** **(PIR 08, 209)**, pero también otros (**pánico, TAG, fobia social**) **(PIR 02, 55)**, trastornos de alimentación, por las eferencias serotoninérgicas hacia el hipotálamo (sobre todo **Bulimia,** porque entre sus efectos secundarios no está el aumento del apetito), y trastorno por **estrés postraumático**. También se utiliza en problemas de control de los impulsos, y en pacientes con fibromialgia y dolor crónico.

Algunos ISRS tienen eficacia específicamente en determinados cuadros:

– Paroxetina: Además de las aplicaciones que comparte con todos los ISRS, es el más ansiolítico de todos ellos. Está aprobada para el tratamiento del T. de pánico, la fobia social, la ansiedad generalizada y el estrés postraumático. También es útil en el trastorno bipolar, aunque no es tratamiento de elección.

– Fluoxetina: además de las aplicaciones que comparte con el resto de los ISRS, es el más eficaz para el tratamiento de la bulimia y se utiliza mucho en el TOC.

**4.3.5. Efectos Secundarios de los ISRSs**

Como comentábamos, los efectos secundarios de los ISRS aparecen desde el primer momento de administración del fármaco, y empiezan a tolerarse mejor pasadas dos o tres semanas. Los efectos secundarios se deben a los efectos agudos de los ISRS en vías donde no es deseable que éstos actúen (serían vías distintas a las responsables de los efectos terapéuticos). El problema es que no puede conseguirse el efecto terapéutico sin provocar cambios también en estas vías indeseables.

– Aumento de la ansiedad: puede producirse agitación o vulnerabilidad al pánico con las primeras tomas o cuando se está retirando el fármaco.
– Alteraciones leves del movimiento: acatisia, leves temblores parkinsonianos o distonías.
– Alteraciones del sueño: mioclonos nocturnos, despertares nocturnos.


© CEDE – www.pir.es

– Náuseas y/o vómitos, diarreas, molestias gastrointestinales.
– Disfunción sexual, descenso de la libido y retraso del orgasmo y la eyaculación. Éste es un efecto secundario muy frecuente y molesto, que se debe a que en los mecanismos de la excitación sexual, para activar la reacción parasimpática que requiere una erección, es necesario que la médula perciba un cese de la liberación de serotonina por parte del núcleo paragigantocelular del tronco del encéfalo; y al estar inhibida la recaptación por el consumo de ISRS, se dificulta la erección (PIR 09, 194).

Cuando estos efectos son graves (en raras ocasiones) reciben el nombre de Síndrome Serotoninérgico. En general, los efectos secundarios de los ISRS son molestos, pero no peligrosos.

Para finalizar, los ISRSs son mucho menos tóxicos que los antidepresivos previos, de manera que el riesgo de intentos autolíticos o intoxicaciones por sobredosificación es mucho menor.

### 4.4. ANTIDEPRESIVOS DE CUARTA GENERACIÓN

– **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina:** El principal fármaco es la Reboxetina *(Irenor®, Norebox®)*. Es un fármaco nuevo del que aún se está investigando, pero los estudios muestran que es tan eficaz contra la depresión como los ISRS. Podría potenciar específicamente el funcionamiento social. Se utiliza como complemento de los ISRSs, buscando la sinergia entre los dos fármacos.

– **Inhibidores Duales de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina:** Los principales fármacos son Venlafaxina (Vandral®) y Duloxetina (Cymbalta®, Xeristar®). Aunque el mecanismo de acción no es nuevo (ya que los tricíclicos también desarrollaban su acción a través de la inhibición y la recaptación de noradrenalina y serotonina), lo que estos fármacos aportan de nuevo es su selectividad; porque logran este efecto sin interactuar con los receptores de acetilcolina ni histamina, y por ello tienen menores efectos secundarios que los tricíclicos.

Diversos estudios señalan que en casos de Depresión Mayor estos fármacos presentarían índices de remisión superiores a los de los ISRS. La Venlafaxina fue, además, el primer antidepresivo aprobado al mismo tiempo para el tratamiento de la ansiedad generalizada y de la depresión. La venlafaxina tendría un perfil más activador, y la duloxetina, un perfil más contenedor (para las crisis de llanto, por ejemplo).

– **Mirtazapina (Rexer®, Vastat®)** es un antagonista de los receptores alfa2 de noradrenalina (es decir, de los autorreceptores), y también de los alfa 2 que actúan como heterorreceptores presinápticos inhibitorios de las neuronas serotoninérgicas. Al ser antagonista de este receptor, desinhibe la liberación de noradrenalina y serotonina, aumentando la liberación. Está aprobada para el tratamiento de la depresión.

– **Bupropión (Elontril®, Zyntabac®):** es un fármaco inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina. Cuando se metaboliza, uno de sus metabolitos comparte estos efectos, siendo más eficaz que el propio bupropión. Es un antidepresivo con efectos estimulantes, y se utiliza además para aliviar la ansiedad en la deshabituación al tabaco. Provoca menor disfunción sexual que los ISRSs, al no tener efectos sobre la serotonina.

– **Otros fármacos:** Agomelatina (Valdoxan®), Trazodona (Deprax®).

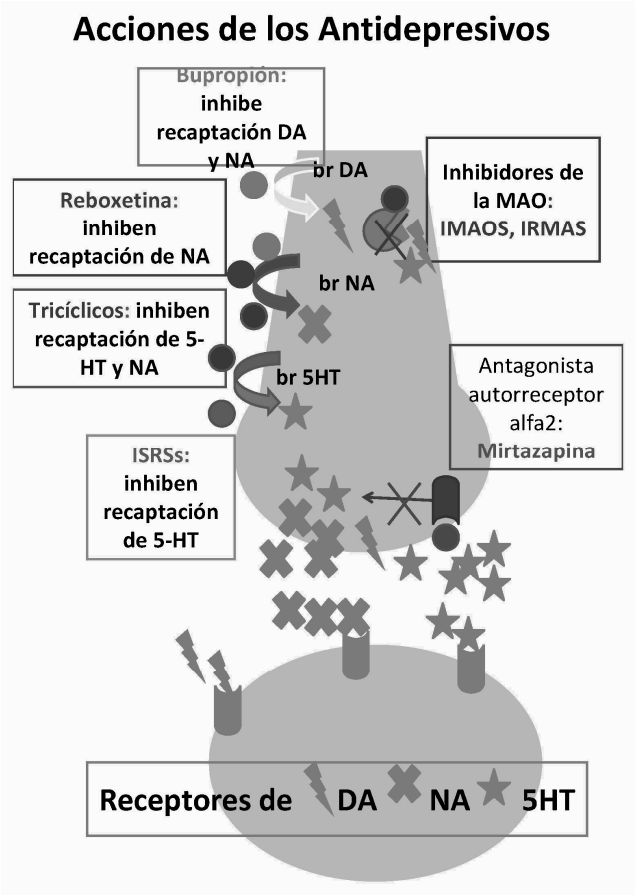
### 4.5. PERFILES SEROTONINÉRGICO Y NORADRENÉRGICO

La psicofarmacología actual intenta, en la medida de lo posible, adaptar el tratamiento farmacológico a los síntomas de cada paciente en particular. Esto precisa de un buen conocimiento de las especificaciones de cada fármaco y de sus perfiles terapéuticos, al igual que una buena evaluación del paciente. Se han descrito cuadros de síntomas que responderían mejor a los antidepresivos más agonistas de la serotonina ("síndrome de deficiencia serotoninérgica"), y otros que responderían más a fármacos con perfil agonista noradrenérgico ("síndrome de deficiencia noradrenérgica").

– **Agonistas serotoninérgicos:** mejoran especialmente en depresión asociada a ansiedad, pánico, fobias, estrés postraumático, obsesiones, compulsiones y trastornos de la alimentación.

– **Agonistas noradrenérgicos:** eficaces especialmente en depresión asociada a fatiga, apatía y trastornos cognitivos notables, como dificultades de atención y concentración, lentitud cognitiva y deficiencias en la memoria de trabajo. También mejorarían el funcionamiento social.

En cualquier caso, se tiende a pensar que los mayores índices de remisión de la depresión se consiguen al unir ambas acciones, ya sea en un mismo fármaco o combinando varios (PIR 03, 96). A esto se le llama **sinergia**, y la idea que subyace es que al unir las dos acciones el resultado supera a la suma de ambas por separado, 1 + 1 = 10.




## 5. ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Los Estabilizadores del Estado de Ánimo son los fármacos preferentes para el trastorno bipolar, si bien, como su propio nombre indica, son también útiles para los síntomas depresivos (aunque no se utilizan en depresiones unipolares porque tienen muchos efectos secundarios.) Entre estos fármacos encontramos el Carbonato de Litio y algunos Anticonvulsivantes, que son fármacos que se idearon para la epilepsia que han demostrado ser útiles también en el Trastorno Bipolar.

### 5.1. CARBONATO DE LITIO

El litio es un fármaco muy económico, y muy eficaz tanto en el **tratamiento de episodios maniacos e hipomaniacos** como en su **profilaxis** (para prevenir futuros episodios). Es eficaz también para los **episodios depresivos** del trastorno bipolar y en depresiones recurrentes. Muestra menos eficacia, sin embargo, en los cuadros cicladores rápidos. Tendría efectos muy positivos y compatibles con tratamientos a largo plazo, ya que estabilizaría el ánimo sin suprimir la experiencia emocional normal.

Su mecanismo de acción es incierto; algunos manuales señalan que su acción se localiza más allá del receptor, alterando los segundos mensajeros o las proteínas G, inhibiendo la enzima inositol monofosfatasa, o provocando cambios a nivel génico. Otros manuales aportan hipótesis como que el litio estabiliza las poblaciones de receptores serotoninérgicos, o bien que participa en la producción de proteínas neuroprotectoras que impiden la muerte celular. Algunos estudios han encontrado aumentos del volumen de sustancia gris en personas tratadas con litio.

Tiene dos desventajas principales; la primera de ellas es su estrecho índice terapéutico, es decir, que hay muy poco margen para encontrar la dosis necesaria en la que hay suficiente fármaco como para que tenga efecto sin superar las cantidades en las que llega a ser tóxico. Esto implica que estos pacientes tienen que controlar sus niveles de litio mediante analíticas frecuentes (litemias).

La otra desventaja del litio son sus efectos secundarios, entre los que se incluyen náuseas, vómitos, diarreas, molestias intestinales, aumento de peso, sedación, pérdida de cabello, acné, temblores y alteraciones cognitivas. También provoca problemas renales y tiroideos. Esto dificulta aún más la adherencia al tratamiento en un trastorno que por su propia clínica ya presenta este problema.

### 5.2. FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS COMO ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Los anticonvulsivantes empezaron a utilizarse en el trastorno bipolar por analogía con la TEC: al comprobar que la terapia electroconvulsiva era eficaz tanto para el trastorno bipolar como para prevenir las crisis epilépticas, los investigadores pensaron que quizá existiera algún elemento común entre ambos, y empezaron a probar los fármacos anticonvulsivantes en personas con trastorno bipolar, con éxito.

Parece que su mecanismo de acción consiste en **favorecer la acción del GABA**, **reducir la liberación de glutamato, e interferir en la acción de los canales iónicos** de sodio, potasio y calcio en la membrana. Los anticonvulsivantes tienen en general efectos secundarios desagradables.

El primer fármaco en ser oficialmente aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar fue el Ácido Valproico o valproato (Depakote®, Depakine®). Puede utilizarse solo, o como complemento del litio, y es especialmente útil en cuadros cicladores rápidos, y en episodios mixtos.

Por su parte, la Carbamacepina (Tegretol®) fue el primer anticonvulsivante en mostrar que podía ser útil para el trastorno bipolar **(PIR 02, 54)**. Puede presentar algunos efectos secundarios graves como anormalidades hematológicas. La Oxcarbazepina (Epilexter®, Trileptal®) es un


© CEDE – www.pir.es

derivado de la Carbamacepina con menores efectos secundarios.

La Lamotrigina (Lamictal®, Labileno®) ha demostrado efectividad en la prevención de los episodios depresivos del trastorno bipolar.

La Gabapentina (Neurotin®) y la Pregabalina (Lyrica®) son agonistas del GABA con efecto anticonvulsivo, y antimaniaco. También se utilizan en la fibromialgia.

Por último, el Topiramato (Topamax®) se encuentra en la fase de ensayos clínicos previa a su aprobación como tratamiento para el trastorno bipolar, y se diferenciaría de los demás en que entre sus efectos secundarios estaría la reducción de peso, en lugar del aumento, como suele pasar en el resto de estabilizadores del ánimo.

## 6. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Aunque existen múltiples hipótesis para explicar la esquizofrenia, aún no tenemos una explicación suficientemente coherente y demostrada para este trastorno. Sin embargo, la dopamina ha tenido un papel clave en diversas hipótesis sobre la sintomatología esquizofrénica, y ocupa un papel central en los tratamientos farmacológicos existentes actualmente.

Antes de explicar los distintos fármacos antipsicóticos vamos a repasar las vías dopaminérgicas encefálicas, y su funcionamiento en sujetos normales, para entender qué es lo que falla en las personas con esquizofrenia, y el efecto de los antipsicóticos.

Existen cuatro vías dopaminérgicas bien definidas en el cerebro: la vía dopaminérgica mesolímbica, la mesocortical, la nigroestriada y la tuberoinfundibular.

a) Vía dopaminérgica nigroestriada:

Esta vía parte de los cuerpos celulares dopaminérgicos de la sustancia negra del mesencéfalo hasta los ganglios basales o estriados. Forma parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla los movimientos motores. Las deficiencias dopaminérgicas en esta vía causan, entre otras, la enfermedad de Parkinson, dando lugar a rigidez, acinesia, bradicinesia, y temblores. También puede producir acatisia (una sensación interna de intranquilidad que impide estarse quieto) y distonía (movimientos de torsión). Se cree que la hiperactividad dopaminérgica en esta vía provoca trastornos motores hipercinéticos, como la corea, las discinesias y los tics. Si en esta vía se bloquean de manera crónica los receptores $D_2$ de dopamina pueden producirse también trastornos motores hipercinéticos.

En las personas con esquizofrenia no hay ninguna alteración en esta vía, y de hecho, entre los síntomas característicos de la enfermedad no hay síntomas relacionados con el movimiento (no hay temblores, ni coreas…). Por lo tanto, si alteramos el funcionamiento de la dopamina en esta vía a través de un fármaco, provocaremos alteraciones.

b) Vía dopaminérgica tuberoinfundibular:

También existe una vía dopaminérgica entre el hipotálamo y la hipófisis anterior (adenohipófisis), y en esta vía la dopamina cumple el importante papel de inhibir la liberación de prolactina, que es la hormona encargada del crecimiento de los pechos y la producción de leche. Por lo tanto, si los niveles de dopamina disminuyen los de prolactina aumentan produciéndose galactorrea (producción de leche), ginecomastia (crecimiento de los pechos), amenorrea (desaparición de la menstruación), y posiblemente otros problemas, como disfunciones sexuales.

De nuevo, las personas con esquizofrenia tienen un funcionamiento dopaminérgico normal en esta vía, y si a través de un fármaco alteramos este funcionamiento, provocaremos efectos secundarios.

c) Vía Dopaminérgica Mesolímbica:

La vía dopaminérgica mesolímbica parte de los cuerpos celulares dopaminérgicos del área tegmental ventral del mesencéfalo, y se proyecta a las áreas límbicas del cerebro, como el núcleo accumbens.

Esta vía tendría un papel relevante en la conducta emocional, en las adicciones, y respecto a la esquizofrenia, según la hipótesis más aceptada actualmente, la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica sería responsable de los síntomas positivos (alucinaciones, delirios y alteraciones del pensamiento.) De hecho, los síntomas psicóticos inducidos por sustancias, o en otras enfermedades también se deberían a una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica.

Casi todos los fármacos antipsicóticos conocidos capaces de tratar los síntomas psicóticos positivos bloquean los receptores dopaminérgicos, particularmente los receptores dopaminérgicos D2. Por otra parte, la hiperactividad a este nivel podría explicar los síntomas agresivos y hostiles de la esquizofrenia y otras enfermedades relacionadas, especialmente si además del hiperfuncionamiento dopaminérgico se produce un control serotoninérgico de la dopamina defectuoso, no siendo posible el control de los impulsos.

d) Vía Dopaminérgica Mesocortical:

Los cuerpos celulares de esta vía se proyectan desde el área tegmental ventral del tronco cerebral, hasta diversas zonas de la corteza cerebral, especialmente la corteza límbica y el prefrontal dorsolateral. Se piensa que los síntomas negativos y, posiblemente ciertos síntomas cognitivos de la esquizofrenia se relacionan con un déficit de dopamina en esta vía.

Por lo tanto, ante la dicotomía de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, se nos presentaría un doble objetivo para un tratamiento global del trastorno esquizofrénico: disminuir el hiperfuncionamiento dopaminérgico en la vía mesolímbica, y al mismo tiempo aumentar el funcionamiento deficitario dopaminérgico en la vía mesocortical.

Vamos a explicar los distintos grupos de fármacos que han intentado dar respuesta a este reto.

### 6.1. ANTIPSICÓTICOS CLÁSICOS /NEUROLÉPTICOS

Los primeros fármacos eficaces para la esquizofrenia se descubrieron por casualidad en la década de 1950. Aunque eran fármacos que presentaban muchas complicaciones y efectos secundarios, supusieron una revolución en el tratamiento de la psicosis, ya que hasta entonces prácticamente se carecía de herramientas distintas al internamiento de los pacientes. El descubrir fármacos que redujesen los síntomas positivos hizo posible plantearse un tratamiento ambulatorio para personas con este trastorno, haciendo su vida más normalizada.

En un primer momento, cuando estos fármacos se investigaban en animales, se comprobó que provocaban en ellos lentitud o ausencia del movimiento, indiferencia conductual y aplanamiento afectivo, y que provocaban reacciones análogas también en humanos; a este cuadro se le llama neurolepsis, y por ello estos fármacos se conocen también como neurolépticos.

#### 6.1.1. Mecanismo de Acción de los Antipsicóticos Clásicos

El efecto terapéutico se consigue a través del **bloqueo de los receptores $D_2$ de dopamina en la vía mesolímbica,** lo cual tiene un potente efecto en la **supresión de los síntomas positivos** (PIR 02, 50). Este es el efecto terapéutico; pero los antipsicóticos clásicos (o convencionales) también bloquean los receptores $D_2$ en el resto de las vías, provocando los siguientes efectos secundarios:

– **Vía Negroestriada:** el bloqueo $D_2$ en la vía que proyecta a los ganglios basales provoca un funcionamiento deficitario de éstos, causando alteraciones en el movimiento que reciben el nombre de **síntomas extrapiramidales** (se llaman así porque la vía por la cual los ganglios basales intervienen en el control del movimiento se llama vía extrapiramidal). Al conjunto de estos síntomas se le conoce en ocasiones como SEP (síndrome extrapiramidal) (PIR 05, 50).

Algunos de estos síntomas son:

– **Reacción distónica aguda:** Suele aparecer horas o días después del inicio del tratamiento. El patrón más común incluye la contracción incontrolable de la cara y cuello, y los espasmos y distorsiones de la cabeza y/o del torso. Una forma extrema de ello es el opistótonos: una postura anormal en la que la espalada se arquea de manera tan rígida que si tumbamos a la persona que lo padece se mantendrá elevada sólo apoyando los talones y la cabeza. Puede aparecer también la crisis oculógira, los ojos se elevan y permanecen fijos en esa posición, impidiendo la visión.

– **Síndrome parkinsoniano (o pseudoparkinsonismo):** Incluye una disminución de la expresión facial (cara de máscara), rigidez articular, enlentecimiento de los movimientos (bradicinesia), salivación, escritura pequeña (micrografía) y temblor de "contar monedas". El inicio es gradual y no suele aparecer hasta que los neurolépticos llevan semanas instaurados.

– **Acatisia:** Es un trastorno extrapiramidal consistente en la sensación desagradable de inquietud y la incapacidad de permanecer quieto.

– **Acinesia:** La acinesia se define como un estado conductual de disminución de la espontaneidad, caracterizado por gesticulación escasa, discurso no espontáneo y, particularmente, apatía y dificultad para iniciar las actividades habituales.

– **Síndrome del rabbit:** Consiste en movimientos ágiles y rápidos de los labios que imitan los movimientos de masticación de un conejo.

– **Discinesia (diskinesia) tardía:** La discinesia tardía (DT) es un trastorno caracterizado por movimientos involuntarios de la cara, como muecas, masticación o movimientos de la lengua; y movimientos involuntarios en tronco o extremidades. Se inicia en alrededor del 5% de los pacientes a partir de los seis meses de tratamiento, y se cree que se debe a que tras un bloqueo a largo plazo de los receptores $D_2$, estos receptores se harían hipersensibles o se regula-


© CEDE – www.pir.es

rían al alza, haciendo que estas neuronas "hiperfuncionasen" de nuevo. Si no se retira el fármaco a tiempo, el cuadro puede ser irreversible, e incluso empeorar con las bajadas de la dosis.

Para reducir estos efectos secundarios extrapiramidales en ocasiones se utilizan fármacos con propiedades anticolinérgicas, como el Biperideno (*Akineton®*), que es un fármaco antiparkinsoniano. Esto se explica porque el bloqueo $D_2$ provoca un exceso de actividad de acetilcolina que también colabora en estos síntomas extrapiramidales. Los neurolépticos que tengan más efectos anticolinérgicos van a producir menos efectos extrapiramidales, por esta misma razón.

El uso de anticolinérgicos junto a los antipsicóticos clásicos no reduce el riesgo de discinesia tardía.

– **Vía Mesocortical:** El bloqueo $D_2$ de los neurolépticos afecta también a esta vía, donde nuestra hipótesis de partida suponía que en la esquizofrenia el funcionamiento dopaminérgico ya era deficitario. Por ello, los neurolépticos/antipsicóticos clásicos **no son eficaces contra los síntomas negativos, e incluso pueden empeorarlos,** produciendo embotamiento cognitivo, apatía, descenso del contacto social... A este fenómeno se le conoce en ocasiones como "síndrome deficitario inducido por neurolépticos".

– **Vía Tuberoinfundibular:** Como en esta vía los esquizofrénicos no tenían ninguna alteración previa a la medicación, inducir el bloqueo $D_2$ mediante los neurolépticos supone un hipofuncionamiento dopaminérgico que tiene como efecto el descontrol de la liberación de prolactina (hiperprolactinemia). Por esto los neurolépticos frecuentemente provocan crecimiento de los pechos (ginecomastia) y secreción de leche (galactorrea), tanto en hombres como en mujeres. También puede provocar amenorrea, y alteraciones en la fertilidad y en la respuesta sexual.

Además del bloqueo $D_2$ los antipsicóticos clásicos bloquean también los receptores muscarínicos e histamínicos. De esto hablaremos al referirnos a los efectos secundarios.

### 6.1.2. Fármacos Neurolépticos/antipsicóticos Clásicos o Convencionales

– Clorpromacina: *Largactil®*.
– Haloperidol (se comercializa como fármaco genérico, con el mismo nombre).
– Levomepromazina: *Sinogan®*.
– Perfenazina: *Mutabase®*.
– Flufenazina: *Modecate®* (*depot*).
– Pipotiazina: *Lonseren®* (*depot*).
– Zuclopentixol: Cisordinol® (*depot*).
– …

Estos fármacos pertenecen a diversas familias químicas: por ejemplo, el haloperidol es una butirofenona **(PIR 02, 51)**; la clorpromacina, la levopromazina y otros muchos son fenotiacinas; y otros antipsicóticos clásicos se clasifican como benzamidas, dibenzoxacepinas, dibenzotiacepinas, tioxantenos…

Para los casos en los que la adherencia al tratamiento es especialmente complicada, se recomiendan los fármacos depot. El depot es una presentación del fármaco en inyecciones intramusculares que van liberándose poco a poco a lo largo de varias semanas (entre dos y cuatro semanas). Garantiza que el paciente tiene una dosis de fármaco continuamente disponible, pero provoca muchos efectos secundarios y no permite una retirada rápida una vez ya se ha inyectado, por lo que se recomienda utilizar primero fármacos orales para establecer la tolerancia del paciente a esta medicación.

### 6.1.3. Indicaciones de los neurolépticos/Antipsicóticos Clásicos

Los antipsicóticos, además de esta acción presentan otras: tienen una gran efecto sedante por el cual se conocen como "sedantes mayores"; y sus efectos sobre el movimiento pueden utilizarse terapéuticamente. Estas son las principales indicaciones:

– Psicosis, tanto en la **esquizofrenia** como en las **psicosis tóxicas**.
– Confusión y delirium.
– Agitación y comportamiento violento.
– Trastornos del movimiento: Gilles de la Tourette (Haloperidol, Pimozida **(PIR 07, 147)**), corea de Huntington (Haloperidol, Clorpromazina), hipo intratable…
– Trastorno Obsesivo Compulsivo: como último recurso en casos graves que no responden a otros fármacos.
– Deprivación etílica, dolor crónico…

### 6.1.4. Efectos Secundarios de los Neurolépticos/Antipsicóticos Clásicos

– Síndrome Extrapiramidal (SEP): producido por el bloqueo $D_2$ en la vía nigroestriada, nos hemos referido ampliamente a sus síntomas más arriba.

– Síndrome Antincolinérgico: producido por el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos: sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento o retención urinaria, y embotamiento cognitivo.

– Síndrome Antihistamínico: producido por el bloqueo de los receptores de histamina, produce sedación y aumento de peso.

– Efectos cardiovasculares: por el bloqueo de los receptores $\alpha 1$ de noradrenalina: hipotensión ortostática, mareos y somnolencia.

– Reacción adversa: Síndrome Neuroléptico Maligno: es un cuadro extremadamente grave que se produce al poco tiempo de instaurarse el fármaco. Consiste en un cuadro de rigidez muscular extrema, fiebre alta, disnea, taquicardia o arritmias, cianosis, coma e incluso la muerte (en un 20% de los pacientes que lo padecen). Si se produce es imprescindible la retirada del fármaco. Es muy infrecuente y suele durar unos 5-15 días.

### 6.2. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Se trata de un conjunto de fármacos relativamente nuevos, con orígenes diversos, pero que comparten tres características principales:

– Son tan **efectivos para los síntomas positivos** como los antipsicóticos clásicos y además reducen los síntomas negativos en mayor medida que los antipsicóticos clásicos **(PIR 15, 220).**
– Producen **menos efectos extrapiramidales**.
– **Son antagonistas de la serotonina, además de antagonistas de la dopamina**.

#### 6.2.1. Mecanismo de Acción de los antipsicóticos atípicos

Los atípicos presentan un doble mecanismo de acción: bloquean los receptores de dopamina al igual que los clásicos, pero además son antagonistas de la serotonina. Este efecto anti-serotoninérgico consigue revertir el bloqueo $D_2$ en aquellas regiones donde este efecto provocaba efectos secundarios. Esto se debe a que en sujetos sanos existen neuronas serotoninérgicas que parten del rafe para inhibir a neuronas dopaminérgicas mesocorticales y negroestriadas. El antagonismo 5-HT de los atípicos impide esta inhibición, equilibrando la transmisión de DA. Veamos cómo:

– Interacciones dopamina-serotonina en la via tuberoinfundibular: Como comentábamos, en la esquizofrenia no había alteración en esta vía, y era el tratamiento farmacológico con neurolépticos el que provocaba efectos secundarios en esta vía. En condiciones normales, en esta región la dopamina inhibe la liberación de prolactina; y por su parte, la serotonina favorece la liberación de prolactina. Al hacer un efecto antagonista tanto sobre los receptores $D_2$ como sobre los 5-HT2A, aunque la dopamina no inhibe a la prolactina, la serotonina deja de estimularla, y el resultado final es que se normaliza la función de la prolactina, con lo que **no se producen la ginecomastia y la galactorrea**, ni los efectos secundarios sobre la fertilidad y la conducta sexual.

Sin embargo hay que decir que no todos los antipsicóticos atípicos presentan por igual esta característica, y con algunos de ellos la hiperprolactinemia se sigue produciendo.

– Interacciones dopamina-serotonina en la vía nigroestriada: En esta vía, en sujetos normales, la serotonina cumple el papel de inhibir la liberación de dopamina. Cuando aplicamos un antipsicótico atípico, por tanto, estamos realizando dos acciones; el bloqueo $D_2$ provoca un hipofuncionamiento dopaminérgico; pero al producirse también un bloqueo de los receptores 5-HT2A, la serotonina ya no puede inhibir la liberación de dopamina; es como si "cortásemos el cable de freno" de la dopamina. De tal forma que el antagonismo serotoninérgico compensa el antagonismo dopaminérgico, de forma que el resultado final es que la función dopaminérgica se normaliza. Por esta razón **los antipsicóticos atípicos no producen efectos extrapiramidales**.

– Interacciones dopamina-serotonina en la vía mesocortical: Recordemos que en la esquizofrenia la función dopaminérgica estaba reducida en esta vía, lo que provocaba los síntomas negativos; y que los antipsicóticos clásicos no sólo no la mejoraban, sino que podrían empeorarla aún más.

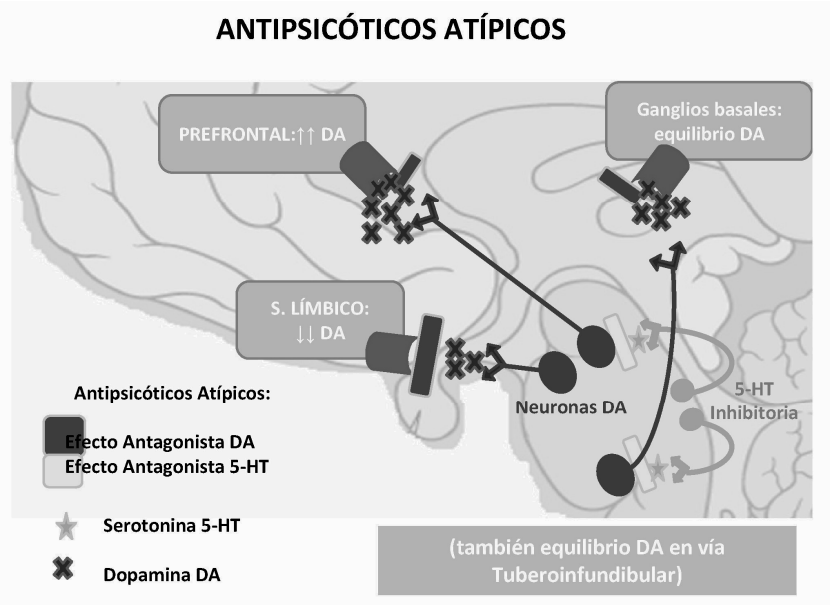
Pues bien, la interacción entre el antagonismo sobre la serotonina y la dopamina se produce de una manera distinta a lo que sucedía en la vía nigroestriada; en la corteza cerebral **existen muchos más receptores 5-HT2A que $D_2$**, de manera que en esta vía el antagonismo sobre la serotonina (y con él, el aumento de la liberación de dopamina subsiguiente) es mucho mayor que el antagonismo dopaminérgico; el resultado final es un **aumento neto de la función dopaminérgica en la vía mesocortical, lo cual produce una mejoría en los síntomas negativos**. Esta es una importante diferencia con los antipsicóticos clásicos, que como comentábamos más arriba, no sólo no mejoraban, sino que incluso empeoraban los síntomas negativos.

– Interacciones dopamina-serotonina en la vía mesolímbica: Recordemos que en la esquizofrenia se producía una hiperactividad dopaminérgica en esta vía que era la causante de los síntomas positivos. Si en esta vía al utilizar un antipsicótico atípico el antagonismo serotoninérgico anulase el antagonismo dopaminérgico, los atípicos no tendrían


© CEDE – www.pir.es

efecto; ya que lo que necesitamos es una reducción de la función dopaminérgica, que era lo que conseguían los antipsicóticos clásicos.

¿Por qué funcionan entonces los antipsicóticos atípicos? La razón es que **en el sistema límbico encontramos más receptores $D_2$ que receptores 5-HT2A**, de forma que **el antagonismo serotoninérgico no es lo bastante fuerte** como para revertir el antagonismo sobre la dopamina: **el resultado final es una reducción de la función dopaminérgica mesolímbica**, al igual que sucedía en los antipsicóticos clásicos, y con ella, el **efecto terapéutico sobre los síntomas positivos**.




**6.2.2. Fármacos Antipsicóticos Atípicos**

Son los siguientes: **(PIR 01, 169)**

– Clozapina: *Leponex*®.
– Risperidona: *Risperdal*®, *Diaforin*®.
– Olanzapina: *Zyprexa*®.
– Sulpirida: *Dogmatil*®.
– Quetiapina: *Seroquel*®.
– Ziprasidona: *Zeldox*®.
– Paliperidona (Invega®, Xeplion®).
– Amisulpride (Solian®).
– Aripiprazol (Abilify).
– Asenapina (Sycrest®).

Los antipsicóticos atípicos también pertenecen a diferentes familias: la Clozapina, la Olanzapina y la Quetiapina son derivados de las dibenzotiacepinas; la Risperidona y la Paliperidona son derivados de los benzoxazoles; la Ziprasidona de las benzisotiazolilpiperacinas, la Sulpirida y la Amisulprida son benzamidas, y el Aripiprazol es una diclorofenilquinolona.

Que sean químicamente distintos va a suponer cierta especificidad en las características de cada uno, encontrando diferencias en la capacidad que tienen como antagonistas serotoninérgicos (y con ello la capacidad de contrarrestar los efectos indeseables del bloqueo $D_2$), y en el riesgo de efectos secundarios graves.

Existen antipsicóticos atípicos en formato depot (risperidona).

**6.2.3. Indicaciones de los Antipsicóticos Atípicos**

– **Esquizofrenia y otras psicosis:** todos ellos, tanto en los episodios agudos como en tratamientos de mantenimiento para prevenir nuevos brotes. En pacientes en su primer brote psicótico se prefiere usar atípicos que clásicos. Se considera que la Clozapina es el antipsicótico más potente de todos los que se comercializan, incluidos los típicos. Se habla incluso de "despertares", de personas que habiendo estado en una situación muy deficitaria tras un tratamiento con Clozapina recuperan un nivel de funcionamiento normal, aunque este fenómeno no es muy frecuente. Se considera especialmente útil en pacientes agresivos, y se piensa que además reduce el riesgo de suicidio.

– **Episodios psicóticos y conductuales en demencias** (Alzheimer, Parkinson) y otros cuadros orgánicos (Síndrome de Charles Bonnet).

– **Trastornos de conducta en retraso mental** (Risperidona: se utiliza muy a menudo en trastornos de conducta graves en niños y adolescentes, aunque la indicación originaria fuera en el retraso mental).

– **Trastornos afectivos:** aunque no es tratamiento de elección, pueden emplearse en el trastorno bipolar (Olanzapina, Risperidona, Ziprasidona) y en la distimia a dosis bajas (Amisulpirida).

– **Trastorno límite de personalidad:** se ha utilizado la Olanzapina a bajas dosis observándose mejoría.

– **Trastorno obsesivo-compulsivo:** Risperidona, como complemento a los ISRS aumentando su efecto.

– **Gilles de la Tourette:** Risperidona y Ziprasidona.

– **Agitación aguda:** Risperidona y Ziprasidona.

– **Autismo:** Amisulpirida.

Actualmente se comercializan antipsicóticos atípicos en Depot (Risperidona y Paliperidona).

#### 6.2.4. Efectos Secundarios de los Antipsicóticos Atípicos

Existe una complicación asociada únicamente al empleo de la Clozapina, llamada **agranulocitosis** (alteraciones en el recuento de glóbulos rojos y glóbulos blancos en la sangre). Puede llegar a ser letal, se produce en un 0,5-2% de los pacientes, y supone que los pacientes tienen que someterse a analíticas frecuentes para controlar este efecto.

Otro efecto secundario grave asociado a la clozapina es el riesgo de convulsiones.

Existen otros efectos secundarios que son compartidos por todos los atípicos: sedación, ganancia de peso (efecto antihistamínico), **xialorrea o sialorrea** (excesiva salivación), taquicardia, hipotensión, mareos... La Risperidona a altas dosis puede producir hiperprolactinemia, como sucedía con los típicos (es una excepción).

Para terminar, presentamos un cuadro comparativo entre los dos grupos de antipsicóticos:

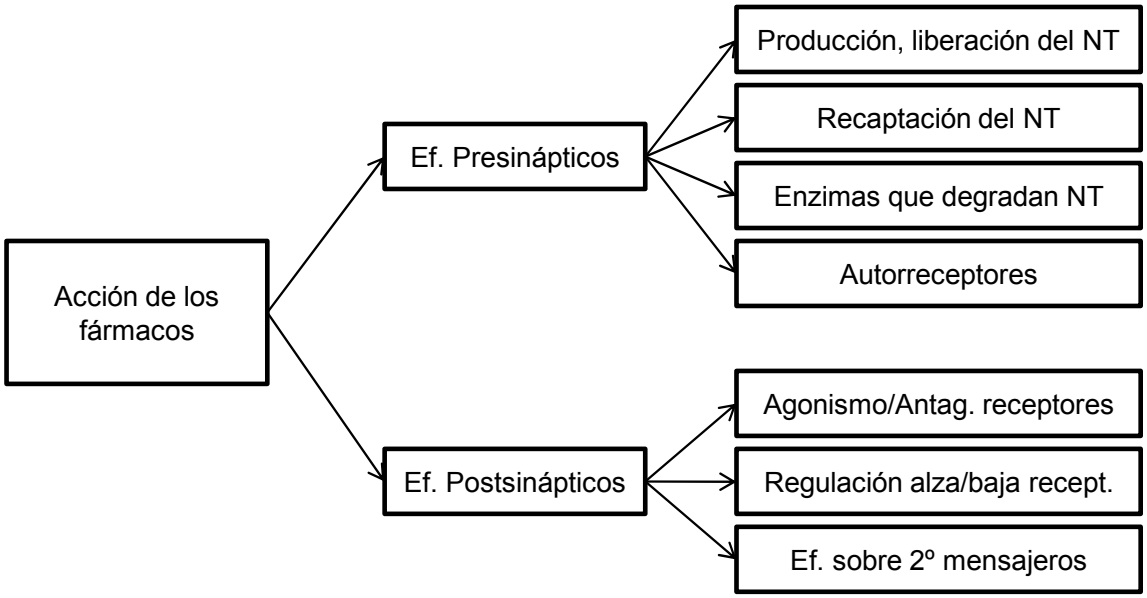
| % Receptores | Esquizofrenia sin tratamiento | Neurolépticos/Clásicos | Atípicos |
|---|---|---|---|
| **Ganglios Basales**<br>(Vía Nigroestriada)<br>$D_2$, 5-HT2A | Equilibrio DA: control motor | ↓ DA: sínt. Extrapiramidales | – Antag. $D_2$: ↓ DA<br>– Antag. 5-HT2A: ↑DA<br>Equilibrio DA: control motor |
| **S. Límbico**<br>(Vía Mesolímbica)<br>$D_2$, 5-HT2A | ↑DA: Síntomas Positivos | ↓DA: Mejoría<br>Síntomas Positivos | ↓DA: Mejoría Síntomas Positivos |
| **Prefrontal**<br>(Vía Mesocortical)<br>$D_2$, 5-HT2A | ↓DA: Síntomas Negativos | ↓DA: Síntomas Negativos | ↑DA: Mejoría Síntomas Negativos |
| **Hipófisis**<br>(Vía Tuberoinfundibular)<br>$D_2$, 5-HT2A | Equilibrio DA: inhibe PRL: no alteraciones | ↓DA: ↑PRL: ginecomastia y galactorrea | – Antag. $D_2$: ↑PRL<br>– Antag. 5-HT2A: ↓PRL<br>Equilibrio PRL: no ef. 2ºs. |

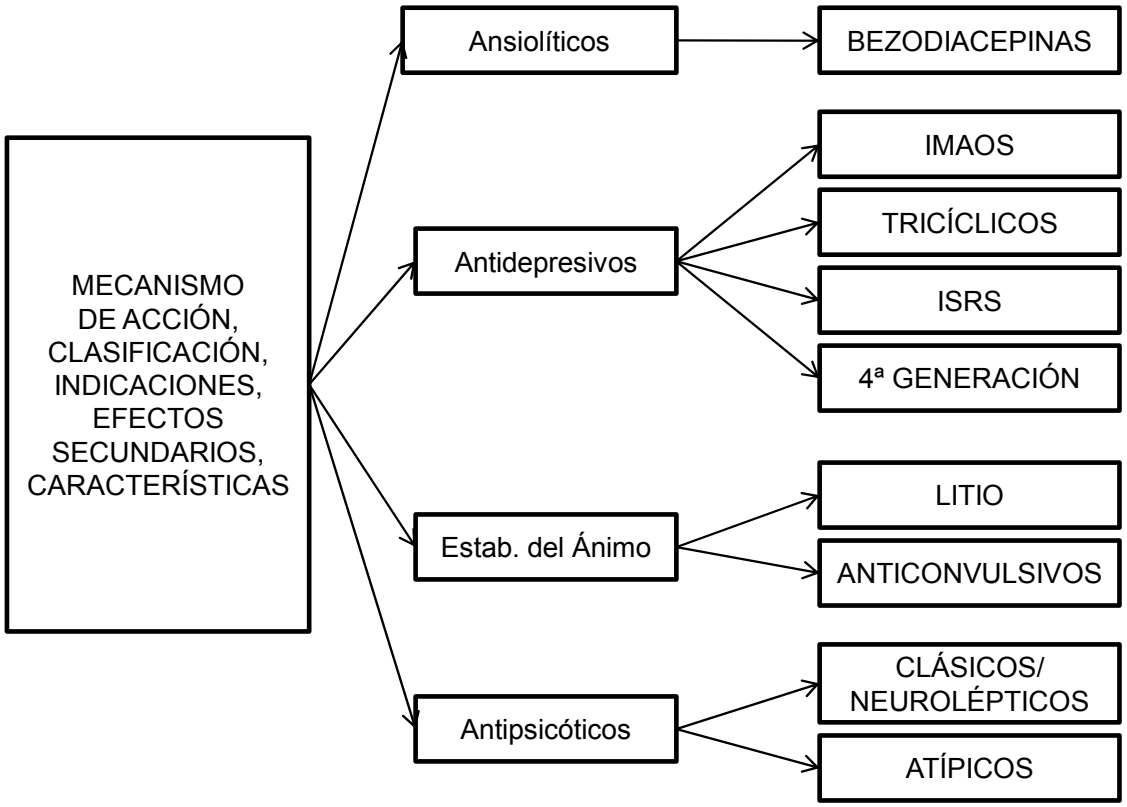
Resumen de los Mecanismos de Acción de los principales Psicofármacos:

<table>
<tr><th colspan="4">Neurotransmisores con los que interactúan los fármacos</th></tr>
<tr><th>GABA</th><th>DA</th><th>5-HT</th><th>NA</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Benzodiacepinas</td><td rowspan="4">Antipsicóticos Clásicos</td><td colspan="2">IMAOS</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tricíclicos, Mirtazapina</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hipnóticos no benzodiacepínicos</td><td>ISRS</td><td>Reboxetina</td></tr>
<tr><td colspan="2">Venlafaxina, Duloxetina</td></tr>
<tr><td>Anticonvulsivantes</td><td colspan="2">Antipsicóticos Atípicos</td><td>Reboxetina</td></tr>
</table>


© CEDE – www.pir.es

## ESQUEMA DE CONTENIDOS



## PREGUNTAS PIR

**TEMA 1**

| Apartado del tema | (Año)<br>Nº pregunta |
|---|---|
| *Conceptos básicos de Farmacología* | (05) 237 |
| *Mecanismo de Acción de las Benzodiacepinas* | (94) 121, 257<br>(98) 94<br>(03) 92 |
| *Dependencia a las Benzodiacepinas* | (94) 114 |
| *Ansiolíticos en adolescentes* | (99) 9 |
| *Receptor GABA* | (94) 118 |
| *Tratamiento del TOC* | (98) 97<br>(08) 209<br>(13) 235 |
| *Tratamiento del TAG* | (15) 219 |
| *IMAOS* | (01) 167 |
| *Características de los Tricíclicos* | (98) 98<br>(00) 241 |
| *Características de los ISRSs* | (99) 13, 125<br>(02) 53, 55<br>(09) 194 |
| *Clasificación de los Antidepresivos* | (97) 229<br>(98) 86 |
| *Efecto dual antidepresivo* | (03) 96 |
| *Estabilizadores del ánimo* | (99) 109<br>(02) 54 |
| *Clasificación de los Antipsicóticos* | (02) 51 |
| *Efectos secundarios de los tricíclicos* | (10) 186 |
| *Mecanismo de Acción de los Antipsicóticos* | (97) 228<br>(02) 50<br>(05) 50 |
| *Indicaciones de los Neurolépticos* | (96) 194<br>(07) 147 |
| *Antipsicóticos Atípicos* | (97) 177<br>(01) 169<br>(15) 220 |


© CEDE – www.pir.es