

ESTABILIZADORES DEL HUMOR

Dra. Ana Leticia Palacio

El término " estabilizador del ánimo " no designa una categoría de medicamentos formal o terminología utilizada por las agencias reguladoras tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) .

Clínicamente se suelen identificar como " estabilizadores del estado de ánimo " a aquellos fármacos que tratan o previenen los síntomas maníacos o depresivos (Bauer & Mitchner , 2004) .

Se incluyen en este grupo aquellos fármacos que se utilizan para el tratamiento de Trastornos del espectro bipolar : TB I y II, la ciclotimia, el trastorno bipolar debido a enfermedad médica o por consumo de sustancias y al trastorno bipolar no especificado.

Debemos tener en cuenta además que fármacos de este grupo también son antiagresivos y antiimpulsivos , por lo cual su uso es eficaz también en los trastornos del control de impulsos y la conducta, los trastornos límite de la personalidad con predominio de inestabilidad emocional , adicciones en general o estas como patologías comórbidas.

En cuanto a la clasificación de los estabilizadores del ánimo , tenemos tres grupos a considerar:

1- El Litio

2- Anticonvulsivantes : Ac. Valproico

Lamotrigina

Carbamazepina

Oxcarbacepina

Topiramato

Gabapentina

Pregabalina

3- Antipsicóticos atípicos.: Olanzapina

Quetiapina

Aripiprazol

Ziprasidona

Asenapina

Lurasidona

1- LITIO :

Fue el primer fármaco en descubrirse como estabilizador

Su estructura es simple y es el más ligero de los metales alcalinos.

Su uso se remonta al siglo I de nuestra era Sorasmus de Efeso describió su utilidad en las aguas alcalinas para el tratamiento de diversas enfermedades , entre ellas la manía. En el siglo XIX se lo incluyó para el tratamiento de la depresión aguda y periódica. Pero no es hasta el año 1949 cuando Cade y posteriormente Schou en la década de 1970 publican trabajos en los que lo describen como un fármaco eficaz para el tratamiento y mantenimiento de las manías. En la actualidad sigue siendo vigente su uso para el tratamiento del espectro bipolar , destacando además su acción antisuicida.

Con respecto a la farmacocinética: el litio se absorbe fácilmente y casi por completo en el tracto digestivo en un tiempo de 8 hs. Las concentraciones máximas se logran entre las 2 a 4 hs. No se une a proteínas plasmáticas .Alcanza concentraciones máximas en plasma, hueso tiroides y cerebro. También atraviesa placenta y se excreta por leche materna.

No se metaboliza por ser un ión y su eliminación es renal principalmente . El 95% por filtrado glomerular y el 80% se reabsorbe por túbulos proximales , intercambiándose con el sodio.

Un 1% se elimina por heces y un 5% por sudor.

Estos datos son importantes a la hora de manejar el tratamiento con litio , dado que depende de factores de hidratación, funcionamiento renal y sodio ingerido o excretado y las interacciones medicamentosas , como por ejemplo el uso de diuréticos.

Tiene una estrecha ventana terapéutica ,o sea , la dosis tóxica está muy cerca de la dosis terapéutica por lo que debe titularse e incrementar las dosis semanalmente previa medición en sangre. El rango terapéutico varía desde 0,6 a 1,20 mEq/lit .

Reacciones adversas: son a corto y largo plazo.

Puede dar náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, aumento de la diuresis, fatiga ,mareos, cefalea, temblor fino , disartria, ataxia,hiperreflexia, convulsiones ,hipertonía, nistagmus, pérdida de conciencia y coma en los casos más graves. Síntomas extrapiramidales: rigidez, distonías
Alteraciones hematológicas: leucocitosis. Hipotiroidismo subclínico, nefrotoxicidad, aumento de peso por acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y retención de líquidos.

Produce además embriotoxicidad , en particular malformación cardíaca (anomalía de Ebstein)

En cuanto al mecanismo de acción: parecería ser que el litio interviene en los mecanismos de neuroplasticidad, lo cual le da sus propiedades profilácticas de los episodios maníacos o depresivos. Previene la muerte celular y apoptosis, facilitando la sinaptogénesis.

Aumenta la recaptación de glutamato.

Aumenta la disponibilidad GABA en sistema límbico

Actúa sobre la señalización de segundos mensajeros a nivel intracelular, como el AMPc según el modo de señalización en que se encuentre y el grado de excitabilidad neuronal, regulando así la neurotransmisión NA, DA y 5HT con lo cual puede tener efecto antimaníaco o antidepressivo.

Regula la expresión génica para la síntesis de los factores de crecimiento neuronal.

2-ANTICONVULSIVANTES:

Son fármacos que modifican la excitabilidad neuronal inhibiendo la frecuencia de descarga a través de su acción sobre los canales iónicos de sodio, calcio o potasio.

a- Ac. Valproico:

Farmacocinética: Se absorbe rápido por vía oral, se fija a proteínas plasmáticas en un 90%. Se metaboliza por vía hepática por glucuronización y los procesos que dan lugar a metabolización mitocondrial (oxidación) dan metabolitos activos. Interfiere con el metabolismo de otras drogas pudiendo inhibirlo. Se elimina por orina y muy poco por heces. Los niveles terapéuticos se alcanzan a los 5 o 7 días, por lo cual debe titularse hasta llegar a los 50 a 100mcg/ml.

Mecanismo de acción: comparte con el litio el aumento de la disponibilidad GABA, potenciando su acción e inhibiendo las enzimas encargadas de su metabolización. Bloquea los receptores a glutamato de manera selectiva. Reduce el tránsito de Na y Ca en la membrana. Además de actuar sobre la proteína Kinasa C.

Tiene efecto neuroprotector activando factores de crecimiento neuronal (BDNF, CREB, bcl-2, cinasas, MAP)

Eleva los niveles de 5HT, DA, NA y amoníaco.

Efectos adversos: puede ocasionar aumento del apetito y del peso, sedación, disartria, cefaleas, mareos, temblor, ataxia, alteraciones hematológicas: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, náuseas, dolor abdominal, lesión hepática, pancreatitis, reacción alérgica cutánea, alopecia, encefalopatía hiperamoniémica, edemas, alteraciones menstruales, galactorrea, hipotiroidismo.

Deben por tanto hacerse controles periódicos de laboratorio así como también antes de iniciar el tratamiento.

Durante el embarazo tiene una acción teratogénica ya que altera el desarrollo del tubo neural .

Está indicada principalmente en manía sola o en tratamiento combinado con litio.

b- Carbamazepina

Químicamente está relacionada con los antidepresivos tricíclicos.

Farmacocinética: Su absorción es lenta e imprevisible. Produce autoinducción enzimática , lo cual hace variable su vida media. Se distribuye rápidamente a los tejidos , uniéndose en un 75% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado por el CYP 450 y da lugar a metabolitos activos de vida media menor. Los niveles plasmáticos se estabilizan al 4º día de tratamiento y se considera como terapéutico un nivel de entre 6 a 12 mcg/ml. Por tanto es un fármaco que debemos titular hasta lograr dichos niveles y controlar los posibles efectos tóxicos.

Mecanismo de acción: tiene una acción específica en la unidad alfa de los canales de Na prolongando el tiempo de su inactivación.

Reduce la liberación de glutamato, y aumenta la acción inhibitoria del GABA

En sistema límbico reduce el recambio de NA y DA

Efectos adversos: somnolencia, vértigos, diplopía,hepatotoxicidad, anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipotiroidismo, hiponatremia,, reacción alérgica cutánea, reacciones exantemáticas, rash cutáneo , arritmia cardíaca.

Es teratogénica: puede producir malformaciones craneofaciales y espina bífida.

c- Oxcarbacepina

Es un derivado de la carbamazepina. Compuesto inactivo que una vez en el organismo se convierte en agente activo: la s-licarbacepina.

Como la carbamazepina ,se une a la subunidad alfa del canal de Na , aumenta la conductancia al K , modula los canales de Ca y potencia la acción GABA.

Al tener menor metabolización hepática (inductor enzimático leve), su uso es más adecuado en pacientes con disfunción hepática o en alcoholismo.

Efectos adversos: mareos, somnolencia, vómitos , diarrea, molestias respiratorias, reacciones alérgicas cutáneas.

d-Lamotrigina

Tiene un mecanismo de acción que la hace útil en el tratamiento del trastorno bipolar con predominio de síntomas depresivos. Bloquea los canales de Na⁺, inhibe la liberación de glutamato y bloquea los receptores 5HT₃, regulando así la recaptación de serotonina.

Farmacocinética: se absorbe por VO en forma completa. Se metaboliza por glucuronización hepática y se libera por orina como metabolitos inactivos. Tiene una vida media de 24hs. Se debe titular de a 25mg cada 10 días hasta alcanzar la dosis eficaz que oscila entre 150 a 225mg/d.

Efectos adversos: Somnolencia, ataxia, temblor, visión borrosa, náuseas, vómitos, cefaleas, anemia, leucopenia. Reacciones adversas dermatológicas desde exantema hasta un síndrome letal: el Síndrome de Stevens - Johnson, el cual requiere intervención de urgencia

Sus ventajas: no hay contraindicaciones absolutas y está aprobada durante el embarazo.

e- Topiramato: Su mecanismo de acción es producir un efecto inhibitorio en el AMPA/Kainato subtipo de receptor glutamatérgico, un efecto modulador positivo en el receptor del ácido gama aminobutírico (GABA_A) con bloqueo y utilización dependiente de canales de sodio activados por voltaje, un efecto modulador negativo en un canal de Calcio neuronal tipo L activado por alto voltaje y un efecto inhibitorio en las isoenzimas de la anhidrasa carbónica.

Se absorbe rápidamente por vía oral, no se interfiere con los alimentos. Su metabolización hepática es mínima (solo el 20%), lo cual le da la ventaja de poder usarlo en patologías en que se encuentre afectado el hígado, como en el alcoholismo. Se excreta por orina y hay que valorar funcionamiento renal previo y durante el tratamiento. Tiene la ventaja de producir disminución de peso, sirviendo así en tratamiento combinado con otros estabilizadores. Su uso no está avalado en monoterapia para el tratamiento del trastorno bipolar.

Como efectos adversos puede traer: parestesias (lo más frecuente), alteraciones gastrointestinales, alteraciones cognitivas, temblor, inestabilidad, ataxia, litiasis renal, agitación, ansiedad, disforia, depresión, psicosis. Puede producir miopía aguda y galucoma

f-Gabapentin: es un análogo del GABA pero no actúa sobre los receptores gabaérgicos. Se une a receptores específicos de neocórtex e hipocampo. Se une a receptores calcio dependientes: el alfa 2 delta. Tiene acción analgésica y antiepiléptica. No es un buen estabilizador del humor. Se lo usa asociado a otros estabilizadores en casos refractarios o cuando hay un componente de ansiedad marcado.

Puede producir como efectos adversos: somnolencia, fatiga, mareos, molestias digestivas. Aunque suele ser bien tolerado.

g- Pregabalina

Es un aminoácido análogo del ácido gamma aminobutírico (GABA) pero no actúa sobre los receptores GABAA o GABAB, ni es GABA agonista.

Farmacocinética: La absorción oral es rápida, con concentraciones máximas en la primera hora. Tiene baja unión a proteínas plasmáticas. Su vida media es de 6 hs y se estabiliza a las 24hs, lo cual permite un ajuste de dosis rápido. No se metaboliza por vía hepática, siendo así menor su incidencia en interacciones con otros fármacos. Se elimina por riñón como droga sin cambios.

En cuanto al mecanismo de acción:

Se une a la subunidad alfa 2 -delta., una proteína asociada a los canales de calcio voltaje dependiente, que se encuentran en cerebro y medula espinal (áreas sensoriales primarias), también en hipocampo, ínsula y corteza entorrinal. Tiene gran expresión en la amígdala, sustancia gris periacueductal, núcleo accumbens, sustancia nigra, cerebelo y tálamo. Áreas de modulación de la nocicepción, la acción ansiolítica y anticonvulsivante.

La unión a dicha subunidad reduce la entrada de iones calcio en las terminales presinápticas, disminuyendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios: Glutamato, sustancia P y Noradrenalina. Esta actividad explicaría sus propiedades anticonvulsivante, ansiolítica y analgésica.

La eficacia de la pregabalina se produciría actuando sobre la hiperexcitabilidad neuronal, a diferencia de las benzodiazepinas, siendo muy leve su acción sobre el funcionamiento normal de las neuronas. Se comporta entonces como un modulador presináptico de la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios.

Sus reacciones adversas: somnolencia, mareos, boca seca, visión borrosa, parestesias, vértigo, astenia, constipación, aumento del apetito y del peso, ataxia, edemas periféricos.

Hasta ahora no se ha comprobado su acción como estabilizador del ánimo, manía y depresión. Sí como coadyuvante para los trastornos del sueño relacionados a dicha patología, la ansiedad, el dolor neuropático y fibromialgia. Es útil además en el tratamiento de dependencia de sustancias.

3- Por último debemos considerar los Antipsicóticos Atípicos, de los cuales algunos han sido avalados como estabilizadores del humor, tanto para la depresión bipolar, como la manía o para el tratamiento de mantenimiento. Solo los nombramos brevemente, ya que se desarrollarán en el capítulo de antipsicóticos. Recordando además que son antiimpulsivos y antiagresivos.

El perfil que tienen algunos de ellos de aumentar la disponibilidad de DA, 5HT o NA, los hace viables en el tratamiento de la depresión (quetiapina, olanzapina, lurasidona, ziprasidona). Por la reducción del glutamato y de la DA serían útiles en la manía, considerando que algunos como la risperidona, solo son aconsejables en período agudo y no así para mantenimiento, ya que puede empeorar el cuadro bipolar con mayor ciclación. La asenapina está avalada para el

tratamiento de la manía aguda y los episodios mixtos. Los agonistas parciales como el aripiprazol , dan la ventaja tanto para depresión como para manía.

Bibliografía:

- a) Stephen M.Stahl: Estabilizadores del Humor. Ed. Grupo Aula Médica 2011
- b) Dan Stein, Bernard Lerner , Stephen Stahl : " Psicofarmacología Eencial Basada en la Evidencia." 2ª edición.Ed. Aula Médica 2013.
- c) Patricia Frieder y col. " Actualización Psicofarmacológica 2012" FUNDOPSI.
- d) Patricia Frieder y col. " Actualización Psicofarmacológica 2013 " FUNDOPSI.
- e) Luis M. Zieher " Neuropsicofarmacología clínica ".2ª Edición.
- f) Gustavo H. Vázquez " Neurociencia, bases y fundamentos" .Ed. Polemos . Segunda reimpresión.
- g) Grupo Argentino de Revisión de Pregabalina: Pregabalina, 10 años de experiencia clínica". Ed. VFM, 2014
- h) Wikinski-Jufe: "El tratamiento farmacológico en psiquiatría". Ed Panamericana .2ª ed.2013.
- i) José M. Cámara Teruel , Carlos Cañete Nicolás, Fernando Dualde Beltrán " Manual de Psicofarmacoterapia". Ed. Entheos.2006.
- j) Joseph F. Goldberg *Mount Sinai School of Medicine, New York and Silver Hill Hospital, New Canaan, CT*JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOLOGY: IN SESSION, Vol. 63(5), 475–490 (2007) © 2007 Wiley Periodicals, Inc.
What Psychotherapists Should Know About
Pharmacotherapies for Bipolar Disorder