

# Formación Continuada en Psiquiatría Clínica: Autoevaluación Razonada (XII)

## Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica.

### Principios Básicos en Neurobiología y Neuropsicofarmacología.

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

#### Presentación

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

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

En los tres próximos números de *NORTE de salud mental* se realizará un repaso a los **Principios Básicos en Neurobiología y Neuropsicofarmacología**, se abordará el Manejo de psicofármacos en el paciente difícil parte y finalmente se incidirá en el Manejo de psicofármacos en poblaciones médico quirúrgicas y el Manejo de psicofármacos en situaciones vitales específicas.

#### Preguntas

**Pregunta 99:** Señale la respuesta que considere FALSA de entre las siguientes que hacen referencia a las **Proteínas G**:

- A) Se denominan así por estar ligadas al nucleótido guanina.
- B) Son heterotrímeros constituidos por tres subunidades: alfa, beta y gamma.
- C) Cuando las tres subunidades están unidas y acopladas al guanosindifosfato (GDP) la proteína G se encuentra inactiva.
- D) La subunidad  $\beta$  es la que confiere especificidad a la proteína G.
- E) Actualmente se conocen 4 familias de proteínas G.

**Pregunta 100:** Señale la respuesta que considere FALSA de entre las siguientes que hacen referencia al **Citocromo P-450**:

- A) Constituye el más potente sistema enzimático involucrado en las reacciones de metabolización tipo 1 o de oxidación. Se localiza en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias.
- B) Se encuentra preferentemente en el hígado, riñón, intestino delgado, glándulas suprarrenales y en menor medida en otros órganos.



- C) Entre las isoenzimas más importantes en relación con el metabolismo de los psicofármacos cabe mencionar la CYP2D6, CYP1A2 y las subfamilias CYP2C y CY3A.
- D) En individuos de raza blanca, la actividad enzimática CYP2D6 está reducida en un 5-10% y en un 3-5% la CYP2C.
- E) La actividad del CYP3A4 es alta en neonatos y las mujeres poseen una menor actividad de CYP2C19 y CYP3A4 que los hombres, mientras que en el caso del CYP1A2 ocurre lo contrario.

**Pregunta 101:** Señale la respuesta que considere FALSA, de entre las siguientes que hacen referencia a características y propiedades de los **Receptores:**

- A) El receptor posee las características de reconocimiento esterospecífico y transducción.
- B) La porción extracelular del receptor es la única responsable del reconocimiento del neurotransmisor.
- C) La porción intracelular del receptor dispara mecanismos de segundos mensajeros.
- D) Los receptores pueden ser ionotrópicos cuando están acoplados directamente sobre canales iónicos, con respuestas rápidas.
- E) Los receptores pueden ser metabotrópicos cuando están acoplados a proteínas G, con respuestas lentas.

**Pregunta 102:** Los fármacos son capaces de atravesar las membranas celulares por diferentes mecanismos entre los que destaca la difusión pasiva y el transporte activo. Señale, de entre las siguientes, la característica que resulta FALSA para el **transporte activo:**

- A) Precisan la existencia de un transportador de membrana, generalmente saturable.
- B) Conduce al fármaco contra un gradiente electroquímico.
- C) Requiere consumo de energía (Adenosintrifosfato).
- D) Suele asociar transporte de iones.
- E) Es el mecanismo empleado por la mayoría de las sustancias psicótropas por vía oral.

**Pregunta 103:** Hablando sobre **Receptores:** “Comúnmente denominados receptores de esteroides, se localizan en el citosol y núcleo, siendo su mecanismo efector la modificación directa de la expresión genética”. Hablamos de los receptores...

- A) Tipo 1.
- B) Tipo 2.
- C) Tipo 3.
- D) Tipo 4.
- E) Receptores huérfanos.

**Manejo de psicofármacos en el paciente difícil. Parte I**

**Pregunta 104:** La aproximación física al paciente agitado debe ser cuidadosa. Está orientada a realizar una primera aproximación diagnóstica, valoración del nivel de agresividad y tratar de calmar al paciente. Señale cual de entre los siguientes NO es un procedimiento adecuado en el abordaje del paciente agitado:

- A) Situar al paciente en un entorno tranquilo.
- B) Si fuera preciso su intervención, situar al personal de seguridad fuera del alcance visual de paciente mientras dure la entrevista.
- C) Dirigirse al paciente por su nombre.
- D) Confrontar las conductas disruptivas.
- E) Establecer límites antes comportamientos inadecuados.

**Pregunta 105:** Una consecuencia del daño cerebral adquirido es la incontinencia emocional. Uno de los siguientes fármacos ha demostrado un efecto terapéutico singularmente eficaz:

- A) Citalopram.
- B) Asenapina.
- C) Citicolina.
- D) Riboflavina.
- E) Sulpiride.

**Pregunta 106:** El fármaco considerado de primera en tratamiento del delirium es:

- A) Selenio.
- B) Olanzapina.

- C) Haloperidol.
- D) Levopromazina.
- E) Dopamina.

**Pregunta 107:** Los parámetros biológicos y los cuestionarios en el alcoholismo ayudan en el diagnóstico, pero se ha de ser prudente en su utilización porque NO es cierto que:

- A) La prueba de Transferencia Deficiente en Carbohidratos es poco específica para apoyar el diagnóstico.
- B) Los niveles de Gamma GT se normalizan a las 8 semanas tras la abstinencia completa de alcohol.
- C) El Volumen Corpuscular Medio se normaliza en 4 meses tras la abstinencia.
- D) Un cociente GOT/GPT superior a 2 es sugestivo de hepatopatía alcohólica.
- E) El cuestionario AUDIT sirve para el cribado –diagnóstico precoz de alcoholismo.

### Respuestas

**Pregunta 99. Respuesta correcta: D**

**Comentario:** Las proteínas G se denominan así por estar ligadas al nucleótido guanina; son las estructuras bioquímicas que median entre el receptor y las enzimas efectoras. Constituyen un paso obligado para la mayoría de las señales extracelulares detectadas por distintos tipos de receptores. Se ha estimado que más de 80% de las hormonas, neurotransmisores y neuromoduladores desencadenan sus respuesta celulares a través de proteínas G acopladas a diversos efectores intracelulares.

Las proteínas G son heterotrímeros constituidos por 3 subunidades: alfa, beta y gamma. Cuando las tres subunidades están unidas al guanosindifosfato (GDP) la proteína G se encuentra inactiva.

La subunidad alfa es la que confiere especificidad a la proteína G. Actualmente se conocen 4 familias de proteínas G: la s y la i, identificadas por su capacidad de estimular o inhibir la AC, la q, estimulante de la fosfolipasa y la 12 de la que no se conoce el efector.

La amplia variedad de las respuestas neuronales estan sin duda relacionadas con la gran capacidad

de interacciones que proporcionan las proteínas G entre receptores y efectores. En este sentido, se sabe que la presencia de proteínas G supera con creces a las moléculas receptoras presentes en cualquier célula. Las proteínas actúan por una parte ampliando las señales químicas generadas por los neurotransmisores sobre los receptores, y por otra, haciendo que estas señales químicas sean muy ricas y variadas desde el punto de vista cualitativo.

Además, se ha demostrado que los niveles de subunidades de las proteínas G pueden alterarse en diferentes cuadros patológicos como adenomas hipofisarios, pseudohipoparatiroidismo, neurofibromatosis tipo 1 y es sospechado en otras patologías neuropsíquicas. También se han comprobado modificaciones en subunidades de proteína G en regiones específicas del SNC en respuesta a la exposición crónica a muchos tipos de psicofármacos y drogas de abuso.

**Bibliografía:** Álamo González C, López Muñoz F, Cuenca Fernández E. Principios básicos en neurobiología en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicaciones clínicas de Salazar M, Peralta C y Pastor FJ. 2ª Edición. Editorial Panamericana, pág. 130-1. 2010. Madrid.

**Pregunta 100. Respuesta correcta: E**

**Comentario:** El citocromo P-450 monooxigenasa es uno de los principales sistemas enzimáticos empleados por el organismo para metabolizar fármacos. Desde el punto de vista farmacológico constituye el más potente sistema enzimático involucrado en las reacciones de metabolización tipo 1 o de oxidación y se localiza en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias.

Está compuesto por dos componentes protéicos: una proteína que contiene hierro (hemoproteína) denominada citocromo P-450 y una flavoproteína denominada citocromo P-450 reductasa. La hemoproteína es la responsable de unir y ceder el oxígeno al fármaco, mientras que la reductasa facilita la oxigenación mediante el transporte de electrones.

En el ser humano, se encuentra preferentemente en el hígado, riñón, intestino delgado, glándulas suprarrenales y en menor medida en otros órganos. Entre las isoenzimas más importantes en relación con el metabolismo de los psicofármacos

cabe mencionar la CYP2D6, CYP1A2 y las subfamilias CYP2C y CYP3A.

Además de la existencia de distintas isoformas del CYP 450 también hay diferencias interindividuales en los efectos de algunos fármacos metabolizados por este complejo, que pueden deberse, entre otras causas, a la expresión catalítica de estas isoenzimas. Estas diferencias pueden expresarse por una respuesta cuantitativa alterada ante un fármaco (hiperrespuesta o hiporrespuesta) o por una respuesta cualitativa diferente (terapéutica o tóxica). La principal causa de estas diferencias es la determinada por una expresión genética diferente de este complejo enzimático en cada individuo (polimorfismo genético).

En individuos de raza blanca, la actividad enzimática CYP2D6 está reducida 5-10% y un 3-5% la CYP2C. La actividad del CYP3A4 es muy baja en neonatos y las mujeres poseen una mayor actividad de CYP2C19 y CYP3A4 que los hombres, mientras que en el caso del CYP1A2 ocurre lo contrario.

**Bibliografía:** Álamo González C, López Muñoz F, Cuenca Fernández E. Principios básicos en neurofarmacología en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica de Salazar M, Peralta C y Pastor FJ. 2ª Edición. Editorial Panamericana, pag 142-3, 2010. Madrid

**Pregunta 101. Respuesta correcta: B**

**Comentario:** Los receptores son estructuras proteicas tridimensionales celulares que tienen especificidad estereoquímica para identificar una sustancia, hormona o neurotransmisor. Los receptores son la estructura básica para interpretar la comunicación interneuronal mediante la transducción de la información hacia la maquinaria intraneuronal.

Existen receptores para más de 300 moléculas endógenas que actúan en el SN, pero el reconocimiento es esteroespecífico, es decir, el receptor reconoce un ligando sobre la base de alguna propiedad de su estructura química o de su configuración molecular. La transducción significa que la interacción fármaco-receptor inicia una acción bioquímica que, a través de un segundo mensajero, genera una señal intracelular capaz de iniciar un cambio de comportamiento de la célula.

La estructura helicoidal de los receptores está incrustada en la membrana celular. Inicialmente se pensó que la **porción extracelular** era la única responsable del reconocimiento del neurotransmisor, pero en la actualidad se sabe que esta función depende también de la **porción transmembrana** que además tiene un papel estructural, anclando al receptor de una forma móvil. La **porción intracelular** del receptor interactúa con otras proteínas de transmembrana o intracelulares para disparar mecanismos de segundos mensajeros.

Desde el punto de vista funcional los receptores pueden ser **ionotrópicos**, cuando están acoplados directamente a canales iónicos, formando una sola molécula y son de respuesta rápida, afectando al flujo de iones y al potencial de acción; y **metabotrópicos**, en la que el receptor es una molécula independiente acoplada a proteínas G. estos son de respuesta lenta, están unidos a distintas unidades efectoras que pueden ser canales, que controlan movimientos iónicos, o enzimas capaces de producir pequeñas moléculas conocidas como segundos mensajeros, que a su vez desencadenarían complejas cascadas bioquímicas.

**Bibliografía:** Álamo González C, López Muñoz F, Cuenca Fernández E. Principios básicos en neurobiología en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica de Salazar M, Peralta C y Pastor FJ. 2ª Edición. Editorial Panamericana, pag 127-9, 2010. Madrid.

**Pregunta 102. Respuesta correcta: E**

**Comentario:** Las membranas celulares constituyen las barreras biológicas por excelencia que tiene que ir salvando progresivamente los fármacos para llegar al lugar donde ejercen su función farmacológica. La capa lipídica de las membranas celulares permiten su estabilidad, así como sus características de semipermeabilidad.

Los fármacos son capaces de atravesar estas membranas por diferentes mecanismos, entre los que destacan la difusión pasiva y el transporte activo. Los mecanismos de **transporte activo** precisan la existencia de un transportador de membrana, generalmente saturable, que conduce el fármaco contra un gradiente electroquímico, requiere el consumo de energía (adenosin-

trifosfato) y suele asociar el transporte de iones ( $H^+$  o  $Na^+$ ). Este sistema de transporte tiene cierta transcendencia en el caso de la barrera hema-toencefálica (BHE).

Sin embargo, la mayoría de sustancias psicotrópicas administradas por vía oral, debido a su alta liposolubilidad y a su reducido tamaño, atraviesan las membranas biológicas mediante procesos de **difusión pasiva**, siguiendo gradientes de concentración. De hecho, la velocidad de este proceso, regulada por la ley de Flick, se incrementa cuanto menor sea el tamaño molecular y mayores sean la liposolubilidad del fármaco y el gradiente de concentración.

**Bibliografía:** Álamo González C, López Muñoz F, Cuenca Fernández E. Principios básicos en neurofarmacología en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica de Salazar M, Peralta C y Pastor FJ. 2ª Edición. Editorial Panamericana, pag 138-39, 2010. Madrid.

### Pregunta 103. Respuesta correcta: D

**Comentario:** Los receptores son estructuras macromoleculares proteicas asociados a lípidos e hidratos de carbono localizados en membranas, citoplasma o núcleo celular, a las que se unen sustancias endógenas, como neurotransmisores, mediadores celulares u hormonas, o bien sustancias exógenas (fármacos). En este sentido, se denominan “Receptores huérfanos” a aquellos para los que no se han encontrado aún ligando endógenos.

Existen básicamente cuatro familias de receptores denominados por algunos autores de tipo 1 a 4. Los de tipo 1, 2 y 3 son receptores de membrana, mientras los de tipo 4 (comúnmente denominados receptores de esteroides, se localizan en el citosol y el núcleo, siendo su mecanismo efector la modificación directa de la expresión genética.

Los receptores de tipo 3, están unidos directamente a tirosincinasas, y sobre ellos actúan diversas hormonas, como la insulina y factores de crecimiento.

Los receptores de mayor transcendencia en psicofarmacología son los de tipo 1 acoplados directamente a un canal iónico y de respuesta rápida y los de tipo 2 o acoplados a proteínas G (receptores metabotrópicos).

**Bibliografía:** Álamo González C, López Muñoz F, Cuenca Fernández E. Principios básicos en neurofarmacología en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica de Salazar M, Peralta C y Pastor FJ. 2ª Edición. Editorial Panamericana, pag 146, 2010. Madrid.

### Pregunta 104. Respuesta correcta: D

**Comentario:** Establecer límites ante comportamientos inadecuados, pero sin utilizar amenazas, ni entrar en confrontación y reforzando la conducta positiva son importantes para el manejo del paciente agitado.

El paciente debe estar en un entorno tranquilo. La sala de entrevista debiera ser amplia, la puerta sin cerrojo interior e idealmente con dos salidas y un timbre de mesa para avisar en caso de emergencia.

Si la entrevista a solas con el paciente estará contraindicada por falta de seguridad para el facultativo debe notificarse al personal de seguridad o celadores para que permanezcan próximos pero fuera del alcance visual del paciente.

Presentarse al paciente y dirigirse a él por su nombre señalando nuestra intención de ayudarlo es lo adecuado. Se evitará el contacto visual persistente.

Se debe hablar en tono tranquilo, transmitiendo mensajes sencillos y sin manifestar ansiedad o miedo. Hay que cuidar el lenguaje no verbal evitando gestos bruscos.

**Bibliografía:** Rodríguez Marañón M.I., Catalán Alcántara A. *Manejo de psicofármacos en el paciente difícil: el paciente en agitación psicomotriz*. En Tratado de Psicofarmacología Bases y aplicación clínica 2ª ed. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Ed Médica Panamericana 2009 pag 158.

### Pregunta 105. Respuesta correcta: A

**Comentario:** La rápida respuesta de los pacientes con incontinencia emocional (también denominada emocionalismo, llanto y risa patológica) a los diferentes tipos de antidepresivos está ampliamente documentada en múltiples casos clínicos y pequeñas series. Las publicaciones de los últimos años se han centrado en analizar el balance

de eficacia y tolerabilidad de los distintos ISRS. Aunque las diferencias son en cualquier caso pequeñas, el citalopram parece mostrar uno de los mejores perfiles.

**Bibliografía:** Quemada J.I., Sagasta Errasti A., Marín Ojea J.I., Pérez González A.F. *Manejo de psicofármacos en el paciente difícil: el paciente con daño cerebral adquirido*. En Tratado de Psicofarmacología Bases y aplicación clínica 2ª ed. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Ed Médica Panamericana 2009 pag.170.

**Pregunta 106. Respuesta correcta: C**

**Comentario:** El haloperidol ha sido el fármaco más estudiado. El haloperidol potente antidopaminérgico con escasa actividad antimuscarínica se considera el fármaco de elección. Algunos estudios demuestran actividad dopaminérgica incrementada en el SNC en el delirium, que puede justificar el hecho de que el haloperidol sea bien tolerado y eficaz en el tratamiento.

**Bibliografía:** Guadilla F. *Manejo de psicofármacos en el paciente difícil: el paciente con delirium*. En Tratado de Psicofarmacología Bases y aplicación clínica 2ª ed. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Ed. Médica Panamericana 2009 pag. 178.

**Pregunta 107. Respuesta correcta: A**

**Comentario:** La prueba de Transferencia Deficiente en Carbohidratos tiene una sensibilidad del 85% y especificidad cercana al 100%.

**Bibliografía:** Fernández Martín E. *Manejo de psicofármacos en el paciente difícil: el paciente alcohólico*. En Tratado de Psicofarmacología Bases y aplicación clínica 2ª ed. M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo, F. J. Pastor Ruiz editores. Ed. Médica Panamericana 2009 pag. 162-163.