

13

Psicofármacos en urgencias psiquiátricas

Rafael Manuel Gordillo Urbano, Juan Luis Prados Ojeda

INTRODUCCIÓN

Según la American Psychiatry Association (APA) una urgencia psiquiátrica es «una alteración aguda del pensamiento, estado de ánimo, comportamiento o relaciones sociales que requiere de una intervención inmediata según lo define el paciente, la familia o la comunidad». Asimismo, la APA también indica que esta situación abarca un «grupo de circunstancias» en las que el comportamiento de una persona tiene el potencial de producir un «resultado catastrófico» y los recursos para lidiar con la situación no están disponibles en el lugar y momento en que sucede ¹.

USO DE TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO EN URGENCIAS

No todos los casos evaluados en urgencias van a requerir tratamiento psicofarmacológico (crisis vitales, evaluación de riesgos auto o heteroagresivos, baja intensidad sintomatológica). En estos casos suele ser suficiente un abordaje de apoyo y orientación individual o familiar.

En los casos en los que sí es necesario su uso se tienen que tener en cuenta una serie de principios generales.

- El tratamiento farmacológico en urgencias es básicamente sintomático.
- Se elegirá en función del cuadro clínico observado y de los objetivos terapéuticos deseados.
- Se tendrá en cuenta el tratamiento que previamente esté tomando el paciente que nos servirá de guía para su modificación, complementación o ajuste de dosis.
- Se considerarán también el resto de tratamiento que pueda estar tomando para otras patologías para evitar interacciones potencialmente de riesgo.
- Se recogerá en la historia de urgencias datos como edad, sexo, posibilidad de gestación u otras patologías concomitantes que serán de importancia a la hora de elegir fármaco, dosis o vía de administración

FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN URGENCIAS PSIQUIÁTRICAS

BENZODIAZEPINAS

De acción principalmente ansiolítica, hipnótico-sedante, relajante muscular e incluso antiepiléptica.

Su mecanismo de acción principal viene dado por su unión a diferentes subunidades del complejo receptorial GABA. Su vía de administración preferente será la vía oral donde alcanzan el nivel plasmático máximo entre 1 y 3 horas. Incluso la vía sublingual podría considerarse ligeramente más rápida. La absorción por vía intramuscular es más errática y menos predecible, aunque es ampliamente utilizada en glúteos o deltoides.

De forma práctica a la hora de elegir qué benzodiazepina usar podemos diferenciarlas según:

- **Metabolismo**

La mayoría se metabolizan hepáticamente mediante procesos de oxidación y reducción por enzimas del complejo citocromo P450, dando lugar a compuestos activos. Loracepam, oxacepam y temacepam se metabolizan directamente por glucoronización, no dando lugar a compuestos activos y siendo esta vía metabólica apenas afectada por edad u otras patologías, por tanto, se consideraría de elección en este grupo de pacientes.

- **Vida media**

Dato importante no sólo por sus implicaciones terapéuticas, sino también pronóstico-evolutivas en caso de intoxicaciones (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de las benzodiazepinas según su vida media

CORTA (1,5 - 5 horas)	Bentazepam, brotizolam, clotiazepam, midazolam, triazolam
INTERMEDIA (9 - 30 horas)	Alprazolam, bromazepam, flunitrazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, pinazepam, temazepam
LARGA (>50 horas)	Clobazam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, medazepam, quazepam

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones más frecuentes en urgencias

- **Crisis de pánico / Estado ansioso:** se preferirá si es posible la vía oral o sublingual. Diazepam 5-10 mg, lorazepam 1-5 mg, alprazolam 0,5-1 mg v.o. repitiéndose a la hora si no hay remisión.
- **Inquietud alta, agitación leve o moderada:** igualmente se prefiere la vía oral, aunque según la intensidad de los síntomas puede ser necesaria la vía intramuscular. Se evitará en las agitaciones de origen orgánico. Diazepam 5-10 mg v.o. ó i.m., lorazepam 2-5 mg v.o., clorazepato 20-50 mg v.o ó i.m.
- **Deprivación alcohólica y Delirium tremens:** en el primer caso; Diazepam 10 mg cada 6 u 8 horas v.o., clorazepato 50 mg cada 8 horas v.o., lorazepam 2 mg cada 6 u 8 horas v.o. En el segundo caso; diazepam 10-20 mg i.m. repitiendo cada 30 minutos hasta conseguir sedación, clorazepato 50 mg i.m. repitiendo cada 30 minutos hasta alcanzar la sedación.
- **Insomnio:** antes de recurrir a la vía farmacológica es imprescindible hacer una valoración detallada del origen y causa del mismo. Cualquier enfermedad psiquiátrica puede dar alteraciones del sueño. Descartar entidades orgánicas que afecten al sueño (SAHOS). Evaluar los hábitos de sueño e implementar medidas de higiene del mismo. Si finalmente se decide utilizar tratamiento farmacológico valorar otro tipo de fármacos no benzodiazepínicos (zolpidem, trazodona). De utilizar benzodiazepinas nos guiaremos por el tipo de insomnio y la vida media de las mismas². (*Tabla 2*)

Tabla 2. Uso de benzodiazepinas para insomnio

Insomnio de conciliación	Midazolam 7,5-15 mg v.o.
Insomnio de mantenimiento o despertar precoz	Lormetazepam 1-2 mg v.o. Loprazolam 1-2 mg v.o. Flurazepam 30 mg v.o. Quazepam 15 mg v.o. Ketazolam 15-30 mg v.o.

Fuente: Elaboración propia.

Recomendaciones a la hora de prescribir benzodiazepinas en urgencias

- Evitar tratamientos más largos de 6 semanas a 3 meses.
- Vigilar dosis en edad avanzada.
- Evitar en pacientes con patología respiratoria.
- Posibilidad de respuestas paradójicas (niños, ancianos y personas con patología cerebral previa) donde se puede ver agitación, desinhibición y conductas agresivas.
- Tener en cuenta las posibles interacciones con otros fármacos. **(Tabla 3)**.

Tabla 3. Interacciones frecuentes de las benzodiazepinas

Farmacocinéticas	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina, ISRS, Eritromicina, Isoniacida, Ketoconazol, Dextropropoxifeno, Omeprazol, Betabloqueantes, Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos, Barbitúricos, Carbamazepina, Levodopa, Cafeína, Tabaco
Farmacodinámicas	Aumentan los efectos depresores	Antidepresivos, Antipsicóticos, Anticonvulsivantes, Antihistamínicos, Opiáceos y Alcohol

Fuente: Elaboración propia.

ANTIPSIKÓTICOS

Su mecanismo de acción principal se basa en el bloqueo de receptores dopaminérgicos D2 en solitario o junto con el bloqueo de receptores serotoninérgicos 5-HT2a. En función de este mecanismo se establece la principal clasificación de uso general de los mismos. **(Tabla 4)**.

Tabla 4. Clasificación de los antipsicóticos por su mecanismo de acción

Neurolépticos, antipsicóticos clásicos (bloqueo D2)	Antipsicóticos atípicos (bloqueo D2 y 5-HT2a o agonismo parcial D2)
Haloperidol	Amisulprida
Clorpromazina	Aripiprazol
Levomepromazina	Asenapina
Loxapina	Cariprazina
Perfenazina	Clozapina
Zuclopentixol	Lurasidona
Flufenazina	Olanzapina
	Paliperidona
	Quetiapina
	Risperidona
	Ziprasidona

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones principales en urgencias

Agitación psicótica: Si es de intensidad moderada o el paciente acepta la vía oral, se preferirá esta vía (cuando esté disponible se usarán formulaciones bucodispersables). Igualmente se preferirá el uso de antipsicóticos atípicos por la menor posibilidad de efectos adversos³.

- Paliperidona 6 - 9 mg v.o.
- Olanzapina 10 - 20 mg v.o.
- Risperidona 3 - 6 mg v.o.
- Asemapina 5 - 10 mg v.o.
- Haloperidol 50 - 70 gotas (1/2 comprimido, 5 mg) v.o.
- Levomepromazina 25 - 100 mg v.o.
- Clorpromazina 25 - 100 mg v.o.

Si se trata de un cuadro de elevada intensidad en la que sea difícil la administración oral se aplicará inyectable o bien la inhalada.

- Olanzapina 1 ampolla de 10 mg repitiendo cada 2 horas en caso de no respuesta con un máximo de 30 mg/24 horas.
- Aripiprazol 1 ampolla de 9,75 mg repitiendo cada 2 horas con máximo de 3 inyecciones en 24 horas
- Ziprasidona 1 ampolla de 20 mg repitiendo cada 2 horas. Máximo 40 mg/24 horas.
- Loxapina inhalada 1 inhalación equivalente a 9,1 mg pudiéndose repetir a las 2 horas. Máximo 2 inhalaciones.
- Haloperidol 1 ampolla de 5 mg repetible cada 30 - 45 minutos hasta remisión.

En casos de intensidad moderada y curso evolutivo subagudo podría indicarse un fármaco inyectable con una farmacocinética que permite una liberación lenta y duración corta como Zuclopentixol acufase 1 ampolla de 50 mg pudiéndose repetir a las 72 horas.

Agitación no psicótica, "orgánica": En estos casos lo prioritario es el tratamiento de la causa subyacente. Se suele preferir el uso de neurolépticos clásicos, generalmente a dosis bajas. Como siempre si es posible se intentará de inicio la vía oral³.

- Haloperidol 5 mg (50 gotas ó 1/2 comprimido) v.o. o i.m. repitiendo cada 30 - 45 minutos. Hasta 100 mg al día.
- Levomepromazina 25 mg v.o o i.m. (1 ampolla) repitiendo cada 2 - 4 horas.
- Clorpromazina 25 mg v.o. o i.m. (1 ampolla) repitiendo cada 2- 4 horas
- Risperidona 0,5 - 2 mg v.o. Repitiendo cada 2 - 4 horas
- Olanzapina 5 - 10 mg v.o. o 1 ampolla 10 mg i.m. Repitiendo cada 2 - 4 horas.

Al usar antipsicóticos hay que tener en cuenta una serie de riesgos en su uso que se reflejan en la **tabla 5**.

Tabla 5. Riesgos en el uso de antipsicóticos

Prolongación intervalo QT	Mayor riesgo de arritmias ventriculares graves
Riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)	Aumento de riesgo de ACV en ancianos con demencia
Enfermedad de Parkinson	Riesgo de empeorar síntomas motores
Epilepsia	Disminución de umbral convulsivo
Diabetes	Provocación de alteraciones metabólicas
Gestación	Síndrome de retirada y extrapiramidismo en recién nacidos
Población anciana	Aumento de mortalidad, riesgo de interacciones farmacológicas
Riesgo de tromboembolismo	Monitorizar pacientes de riesgo

Fuente: *Elaboración propia.*

Antipsicóticos inyectables de larga duración (ILD)

En los últimos tiempos se ha extendido el uso de este tipo de formulaciones para el tratamiento de la esquizofrenia principalmente. A día de hoy son tres los fármacos más utilizados en este sentido; Palmitato de paliperidona en formulación mensual o trimestral (Xeplion® y Trevicta®) y Aripiprazol mensual (Abilify Maintena®).

Son numerosos los estudios que han mostrado como estos fármacos mejoran con creces las tasas de cumplimentación reduciendo por tanto la probabilidad de recaídas y de hospitalización, así como las consultas de estos pacientes en urgencias. En este sentido, la formulación mensual de Palmitato de Paliperidona es el único ILD con indicación para uso en fase aguda. Por tanto, su uso en urgencias adquiere importancia porque se convierte así en una posibilidad terapéutica adecuada en un paciente con un episodio inicial y sobre todo ante una descompensación aguda. Ésta misma formulación de Palmitato de paliperidona es la que más evidencia tiene de reducciones de hospitalizaciones.

Desde hace unos meses está disponible la formulación semestral de Palmitato de Paliperidona (PP6M). Hasta la fecha es el único antipsicótico con un intervalo de dosificación de 6 meses. Junto con la formulación mensual y trimestral (PP1M y PP3M) proporciona regímenes de dosificación flexibles para la atención centrada en el paciente en el manejo de la esquizofrenia. Los estudios muestran que la eficacia de PP6M (700 o 1000 mg eq.) fue no inferior a la de PP3M (350 o 525 mg eq.) en la prevención de recaídas en pacientes con esquizofrenia tratados adecuadamente con la dosis correspondiente de PP1M o PP3M. Los hallazgos de seguridad para PP6M fueron consistentes con el perfil conocido de paliperidona y no surgieron nuevas señales específicas para PP6M. No hubo diferencias apreciables en la eficacia o seguridad al pasar directamente de PP1M o PP3M a PP6M⁴.

ANTIDEPRESIVOS

Para hablar de antidepresivos en urgencias hay que hacer unas consideraciones.

- No se suele iniciar un tratamiento antidepresivo. En la mayoría de los casos ya lo tienen prescrito.
- Es posible que en urgencias podamos ajustar dosis de fármacos ya prescritos o bien asociar otros que puedan ser útil para potenciar su efecto.
- El tiempo de latencia antidepresiva en los fármacos con mecanismo de acción monoaminérgico hace que su uso en urgencias no tenga trascendencia pronóstica.

Por ser una novedad terapéutica aprobada por la FDA y la EMA que muy probablemente estará comercializada en España cuando se publique este manual y por presentar un mecanismo de acción diferente a los antidepresivos utilizados hasta la fecha, consideramos oportuno detenernos en un nuevo antidepresivo, Esketamina intranasal.

Tabla 6. Clasificación de los antidepresivos según su mecanismo de acción

CLASE (MECANISMO DE ACCIÓN)	NOMBRE	DOSIS
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Citalopram	20 - 30 mg al día
	Escitalopram	10 - 20 mg al día
	Sertralina	50 - 200 mg al día
	Fluvoxamina	100 - 200 mg al día
	Fluoxetina	20 - 80 mg al día
	Paroxetina	20 - 60 mg al día

Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina	75 - 300 mg al día
	Desvenlafaxina	50 - 100 mg al día
	Duloxetina	60 - 120 mg al día
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina-dopamina	Bupropion	150 - 300 mg al día
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	Reboxetina	4 - 12 mg al día
Mecanismo de acción multimodal	Vortioxetina	5 - 20 mg al día
Antagonistas Alfa2 presinápticos	Mirtazapina	15 - 45 mg al día
Antidepresivos tricíclicos	Clomipramina	100 - 300 mg al día
	Amitriptilina	100 - 300 mg al día
	Nortriptilina	25 - 100 mg al día
	Maprotilina	75 - 150 mg al día
Mecanismo glutamatérgico	Esketamina intranasal	84 mg dos veces a la semana durante 4 semanas (posibilidad de reducción 56 mg en función de tolerabilidad)

Fuente: Elaboración propia.

Es conocido que a pesar de las diferentes estrategias terapéuticas disponibles en el tratamiento de la depresión (incluyendo cambio de tratamiento, combinación o potenciación) en aproximadamente el 30% de los pacientes no se consigue la remisión. El trastorno depresivo mayor es de hecho el diagnóstico que más comúnmente se asocia con el suicidio^{5,6}. El suicidio impone una gran carga social con casi 800.000 personas que mueren por suicidio cada año y con un número de intentos de suicidio que multiplica por 20 este número⁷. A pesar de que aproximadamente el 60% de los pacientes con TDM experimentan ideación suicida y el 20% presenta intentos de suicidio a lo largo de la vida este perfil de paciente ha sido excluido de los ensayos clínicos, por ello, los datos sobre la eficacia de los tratamientos antidepresivos en esta población son muy limitados^{8,9,10}. Los pacientes con TDM e ideación suicida conforman una población de gravedad extrema, con presencia de síntomas de mayor gravedad, mayor número de comorbilidades psiquiátricas, peor funcionalidad y calidad de vida y mayor número de intentos previos de suicidio en comparación con pacientes con TDM sin ideación suicida. La mayoría de pacientes que llevan a cabo intentos de suicidio, han experimentado ideación suicida previamente⁴. Además, aquellos pacientes con ideación suicida más grave presentan un mayor riesgo de volver a intentar llevar a cabo un

suicidio que aquellos que no han presentado tentativas previas^{11,12}. A pesar de la creciente incidencia del problema del suicidio, hasta la aprobación de esketamina intranasal para el tratamiento agudo de pacientes adultos con TDM en situación de emergencia psiquiátrica, no había hasta ahora ningún tratamiento específicamente aprobado para el abordaje de estas situaciones.

Esketamina intranasal es el primer fármaco con un desarrollo clínico en población TDM con ideación y comportamiento suicida agudo que ha sido aprobado por la FDA y la EMA para usarse en pacientes adultos con TDM en situaciones de emergencia psiquiátrica. Su mecanismo de acción es nuevo respecto a los tratamientos ya conocidos. Inhibe el receptor NMDA de neuronas inhibitoras gabaérgicas provocando un aumento en la liberación de glutamato que a su vez produce un inmediato aumento de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y un aumento posterior de la señalización neuronal y mejora de la sinaptogénesis lo que le confiere un potencial beneficio tanto en la mejoría aguda como en la disminución de la posibilidad de recaída.

En caso de emergencia psiquiátrica se administra por vía intranasal a dosis de 84 mg dos veces por semana durante 4 semanas y de manera concomitante a tratamiento antidepresivo oral. La reducción a la dosis de 56 mg se puede plantear en función de la tolerabilidad.

Los datos publicados de eficacia en pacientes con ideación y comportamiento suicida agudo muestran una reducción clínicamente relevante, estadísticamente significativa y favorable al tratamiento con Esketamina intranasal + tratamiento habitual completo de la escala MADRS a las 24 h tras la primera administración respecto al tratamiento habitual completo + placebo intranasal. La rápida mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en los síntomas depresivos evaluada por la reducción media de la escala MADRS ya fue patente a las 4h tras la primera administración de esketamina intranasal. Cabe destacar que el tratamiento habitual completo (administrado en ambos brazos de estudio) incluyó la hospitalización, el uso de antidepresivos orales en monoterapia, combinación o potenciación (incluyendo otros antidepresivos, eutimizantes y/o antipsicóticos) y el uso de benzodiazepinas. A los 25 días (fin de la fase doble ciego) las tasas de respuesta y remisión fueron superiores para el brazo de esketamina intranasal (65% y 50%, respectivamente). En los ensayos ASPIRE también se evaluó la mejoría en la gravedad de la ideación suicida; a las 4 horas tras la primera administración, los resultados del análisis combinado de los dos estudios ASPIRE muestran una diferencia más pronunciada en la mejoría de la gravedad de la suicidabilidad entre esketamina intranasal y placebo medido por la escala CGI-SS-r y favorable al fármaco de estudio. A las 24 h tras la primera administración no se encontraron diferencias en esta evaluación entre los brazos de tratamiento¹³. Estos datos son particularmente importantes porque los pacientes con trastorno depresivo mayor que presentan intención suicida activa constituyen una urgencia psiquiátrica que requiere intervención inmediata.

El uso de antidepresivos se puede relacionar con la aparición de efectos adversos que se recogen en la **tabla 7**.

Tabla 7. Principales efectos adversos de los antidepresivos

Por acción sobre serotonina	Molestias gastrointestinales, inquietud, insomnio, disfunción sexual
Por acción sobre noradrenalina/dopamina	Cefaleas, hipertensión arterial, hipersudoración, disminución de umbral convulsivo
Por acción sobre receptores muscarínicos	Estreñimiento, sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria
Por acción sobre receptores histaminérgicos	Sedación, somnolencia, aumento de peso
Por acción glutamatérgica	Despersonalización/desrealización, aumento transitorio de la presión arterial

Fuente: Elaboración propia.

EUTIMIZANTES

Como se comentaba en el apartado de antidepresivos, difícilmente iniciaremos desde el área de urgencias un tratamiento con eutimizantes, a no ser que podamos realizar posteriormente un seguimiento del paciente. La importancia de su conocimiento vendrá dada sobre todo por la posibilidad de ajuste de dosis o por la aparición de complicaciones o efectos adversos a su uso que requieran de actuación urgente.

Carbonato de Litio

Es el principal fármaco eutimizante en cuanto a uso en nuestro medio y posiblemente el que mayor evidencia tiene en el control y estabilización en el trastorno bipolar. Ampliamente distribuido en la naturaleza, apenas podemos encontrar concentraciones plasmáticas residuales en humanos. Su mecanismo de acción aún no se conoce forma completa, pero parece que modulan la neurotransmisión a través de mecanismos a asociados a proteína G y canales iónicos contribuyendo a una disminución de la excitabilidad neuronal. Su eliminación es prioritariamente renal. Se recomiendan unas dosis iniciales de entre 400 y 800 mg al día generalmente repartidas en dos tomas. Sin embargo, el ajuste de dosis se realizará a partir de los niveles plasmáticos

existentes. En manía aguda se recomiendan niveles entre 0,8 y 1,2 mEq/l. En mantenimiento de trastorno bipolar entre 0,6 y 1,2 mEq/l y en trastorno depresivo entre 0,3 y 0,6 mEq/l.

Los efectos adversos más frecuentes en su uso son: molestias gastrointestinales sobre todo al inicio del tratamiento, aumento de peso, temblor fino de manos. Aumento de TSH. Hipotiroidismo clínico de forma infrecuente. Poliuria y polidipsia debido a una disminución en la capacidad de concentración de la orina. Alteraciones en el electrocardiograma (ECG) (aplanamiento e inversión de la onda T, onda T picuda y ensanchamiento del QRS). Puede provocar bloqueos A-V y agravamiento de arritmias preexistentes. Leucocitosis benigna y reversible, acné y empeoramiento de la psoriasis y de la dermatitis seborreica.

El problema más grave relacionado con el uso de litio es la aparición de intoxicación. Para evitar el riesgo de intoxicación es de vital importancia conocer y evitar interacciones farmacológicas que alteren sus concentraciones plasmáticas (**Tabla 8**).

Tabla 8. Principales interacciones del carbonato de litio

↑ Litemia	Interferencia a nivel tubular	Diuréticos: tiazidas, espironolactona, triamtereno, diuréticos del asa
		Antibióticos: metronidazol, tetraciclinas
		IECA, ARA-2
	Alteraciones vasculares	AINE (salvo salicilatos)
	Causa desconocida	IMAO, ISRS
↓ Litemia	Interferencia a nivel tubular	Diuréticos: acetazolamida, diuréticos osmóticos
		Metilxantinas: teofilina, aminofilina
Precaución	Ioduro potásico, alcohol, verapamilo Bloqueantes neuromusculares (succinilcolina, pancuronio)	

Fuente: Elaboración propia.

Según las concentraciones plasmáticas y los síntomas asociados se clasificará en leve, moderada o grave. Tanto en una intoxicación aguda como crónica, el tratamiento inicial va encaminado a la descontaminación digestiva, aunque hayan transcurrido más de 24 horas de la administración, porque la absorción del litio es irregular y muy lenta. Se inducirá el vómito o se efectuará lavado intestinal según el tiempo tras la ingestión. El carbón activado no está indicado porque no adsorbe el litio. El tratamiento incluye una diuresis forzada durante al menos 24 horas siempre y cuando no existan contraindicaciones (insuficiencia cardíaca descompensada). Nunca se añadirán diuréticos porque favorecen la retención del litio. La hemodiálisis está indicada para intoxicaciones moderadas y graves (litemias superiores a 2 mEq/l o inferiores si se acompañan de síntomas neurológicos). No existe antídoto específico (*Tabla 9*)¹⁴.

Tabla 9. *Síntomas de la intoxicación por litio*

Grado	Litemia	Clínica
Leve	1,5-2 mEq/l	Vómitos, dolor abdominal, ataxia, temblor grosero, disartria, mareos, nistagmo, letargo.
Moderado	2-2,5 mEq/l	Visión borrosa, fasciculaciones, ↑ reflejos, Insuficiencia cardíaca, convulsiones, <i>delirium</i> , coma, ↑ Tensión arterial, arritmias.
Grave	> 2,5 mEq/l	Convulsiones generalizadas, oliguria e insuficiencia renal, muerte.

Fuente: *Elaboración propia.*

Ácido Valproico

También considerado un fármaco de primera línea sobre todo en combinación con un antipsicótico o con litio más un antipsicótico para el tratamiento de la manía aguda o en episodios mixtos donde puede estar en elección incluso por delante del carbonato de litio. Su mecanismo de acción se relaciona con el aumento de transmisión gabaérgica mediante aumento de síntesis y liberación de GABA.

Estaría contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave y de forma relativa en enfermedad renal y tratamiento concomitante con anticoagulantes o antiagregantes.

Alcanza niveles plasmáticos estables entre el 5º y 7º día de tratamiento. Siendo los niveles terapéuticos entre 50 y 100 µg/ml. Sus efectos adversos suelen ser benignos y en la mayoría

de casos dosis dependientes. Entre los más frecuentes se encuentran los gastrointestinales (náuseas, vómitos, alteración de ritmo intestinal). Con menor frecuencia podemos encontrar sedación y temblor postural. En casos más raros pueden darse casos de encefalopatía por hiperamoniemia. A nivel analítico puede encontrarse hiponatremia, trombocitopenia. También toxicidad hepática y/o pancreática¹⁵.

Su uso durante el embarazo si no formalmente contraindicado si está especialmente desaconsejado pudiendo aumentar hasta en 5 veces el riesgo de malformaciones fetales y otras complicaciones graves. Igualmente, su uso en mujeres en edad fértil debe realizarse tras una adecuada información a la paciente obteniendo el consentimiento informado explícito para su uso.

Tiene numerosas interacciones metabólicas que pueden hacer variar su nivel plasmático (**Tabla 10**)

Tabla 10. Interacciones farmacológicas del ácido valproico

Aumentan los niveles de valproato	Lamotrigina, clorpromazina, fluoxetina, fluvoxamina, topiramato, cimetidina, eritromicina, felbamato e ibuprofeno.
Disminuyen los niveles de valproato	carbamazepina, fenitoína, etosuximida, fenobarbital y rifampicina.
El valproato aumenta los niveles de	carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, antidepresivos tricíclicos, clorpromazina, nimodipino, zidovudina

Fuente: *Elaboración propia.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen, M. H., Forster, P., Zealberg, J., & Currier, G. (2002). Report and recommendations regarding psychiatric emergency and crisis services. A review and model program descriptions. APA Task Force on Psychiatric Emergency Services.
2. Benzodiazepines. (2017). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
3. Use of Antipsychotics and/or Benzodiazepines as Rapid Tranquilization in In-Patients of Mental Facilities and Emergency Departments: A Re-view of the Clinical Effectiveness and Guidelines. (2015). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
4. Najarian, D., Sanga, P., Wang, S., Lim, P., Singh, A., Robertson, M. J., Cohen, K., Schotte, A., Milz, R., Venkatasubramanian, R., T'Jollyn, H., Walling, D. P., Galderisi, S., & Gopal, S. (2022). A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Study Comparing Paliperidone Palmitate 6-Month Versus the 3-Month Long-Acting Injectable in Patients with Schizophrenia. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 25(3), 238–251. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab071>.
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997; 170:205–28.
6. Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990–1992 to 2001–2003. *JAMA*. 2005;293(20):2487–95.
7. WHO. Suicide prevention fact sheet. <https://www.who.int/healthtopics/suicide>.
8. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75:336–346.
9. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2010; 167:801–808.
10. Wolfersdorf M. Depression and suicidal behaviour: psychopathological differences between suicidal and non-suicidal depressive patients. *Arch Suicide Res*. 1995; 1:273–288.
11. Sokero TP, Melartin TK, Ryttsala HJ, et al. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:1094–1100.
12. McGirr A, Renaud J, Seguin M, et al. An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk for suicide completion in major depressive disorder: a psychological autopsy study. *J Affect Disord*. 2007;97:203–209.
13. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, Qiu X, Lane R, Turkoz I, Nash AI, Lopena TJ, Fu DJ. Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder with Acute Suicidal Ideation or Behavior. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Sep-Oct 01;41(5):516-524.
14. Butler, M., Urosevic, S., Desai, P., Sponheim, S. R., Popp, J., Nelson, V. A., Thao, V., & Sunderlin, B. (2018). Treatment for Bipolar Disorder in Adults: A Systematic Review. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
15. Sztajnkrycer M. D. (2002). Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 40(6), 789–801. <https://doi.org/10.1081/clt-120014645>.