



Capítulo 51/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PSICOTRÓPICOS

Trabajamos para su tranquilidad...

Efectos secundarios de los psicotrópicos

Jeff C. Huffman, MD

Scott R. Beach, MD

Theodore A. Stern, MD

Puntos clave

Contexto

- El abordaje sistemático de los efectos secundarios de los medicamentos debe incluir la valoración de la naturaleza, la gravedad y el momento de aparición de los síntomas con el fin de facilitar un tratamiento óptimo.

Historia

- Numerosas medicaciones utilizadas en el pasado en los trastornos psiquiátricos (p. ej., la nefazodona), con efectos secundarios adversos importantes, se han ido retirando del mercado en el curso de los años.

Retos para la investigación y la clínica

- Las tasas de los efectos secundarios de la medicación pueden ser difíciles de cuantificar.
- Aunque algunos de los efectos secundarios pueden asociarse a la clase de fármacos en cuestión, otros son específicos de los medicamentos individuales.
- Resulta difícil predecir quién se verá afectado por los efectos secundarios; algunos de ellos son propios de cada persona.

Apuntes prácticos

- A los antidepresivos tricíclicos se les asocian efectos cardíacos, que pueden llegar a ser peligrosos en caso de sobredosis.
- Para utilizar inhibidores de la monoaminoxidasa se necesita una formación sobre las limitaciones de la dieta y las interacciones farmacológicas.
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros antidepresivos nuevos suelen ser bien tolerados y resultan más seguros en una sobredosis que los fármacos anteriores; aun así, pueden provocar efectos secundarios clínicamente importantes.
- Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina se han asociado con un aumento de la presión arterial (p. ej., venlafaxina) y disfunción hepática (p. ej., duloxetine).
- Se sabe que el bupropión reduce el umbral convulsivo y se ha relacionado, además, con una agudización de los síntomas de angustia.
- La mirtazapina se acompaña muy a menudo de efectos de sedación y aumento de peso.

- El litio y los estabilizadores del estado de ánimo anticonvulsivos se han relacionado con diversos efectos secundarios, entre ellos enlentecimiento cognitivo, aumento de peso y síntomas neurológicos.
- La lamotrigina es el estabilizador del estado de ánimo que más se ha vinculado con el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson, una enfermedad de la piel rara pero potencialmente mortal.
- Los antipsicóticos típicos se asocian con discinesia tardía y, entre ellos, los de alta potencia suelen provocar síntomas extrapiramidales.
- Varios antipsicóticos atípicos se han relacionado con ganancia de peso y efectos secundarios metabólicos.
- La mayoría de los antipsicóticos pueden originar una prolongación del intervalo QTc, a su vez con posibilidad de elevar el riesgo de arritmias ventriculares mortales.
- Los estimulantes tienen propensión a provocar una elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y su uso no está recomendado en pacientes con arritmias ventriculares subyacentes.
- Las benzodiacepinas se han relacionado con diversos efectos secundarios (incluidos caídas, mareo y ataxia).
- Los hipnótico-sedantes de corta acción, como el zolpidem, se han asociado con varios problemas derivados de la somnolencia, como los que aparecen en la alimentación y la conducción.

Perspectiva general

Los efectos secundarios de los psicotrópicos comprenden desde molestias menores a problemas potencialmente mortales y pueden afectar de forma muy grave a la calidad de vida de un paciente y a su capacidad para cumplir con los tratamientos psicofarmacológicos. Por tal motivo es importante que los médicos que prescriben psicotrópicos conozcan bien sus posibles efectos secundarios y sepan cómo manejarlos.

A veces es difícil establecer cuál es la medicación que provoca un efecto secundario determinado, e incluso si dicho efecto se debe a alguna medicación. Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes aquejados de depresión melancólica no tratada presentan cefalea, estreñimiento y sedación; estos mismos síntomas se atribuyen con frecuencia a los efectos secundarios de los antidepresivos.¹ Para cerciorarse de que se abordan rápidamente los verdaderos efectos secundarios resulta útil un planteamiento por pasos dirigido a valorar cada uno de dichos efectos potenciales; al mismo tiempo es posible evitar reacciones reflejas que podrían llevar a interrumpir un tratamiento bien tolerado. Este enfoque ([cuadro 51-1](#)) conlleva la evaluación de la naturaleza y la intensidad del efecto mediante una minuciosa investigación de su causa y un abordaje apropiado del síntoma.

Cuadro 51-1 Abordaje sistemático de los efectos secundarios de la medicación

Naturaleza del efecto secundario

¿Cuáles son exactamente los signos y síntomas? En algunos casos (p. ej., exantemas por fármacos) su identificación resulta sencilla, mientras que en otros (p. ej., paciente con

demencia grave que muestra empeoramiento de la agitación, posiblemente compatible con acatisia, inquietud y estreñimiento) resulta difícil

¿Cuándo comenzó el síntoma?

¿Había sucedido antes?

¿Existen otros síntomas asociados?

Intensidad del efecto secundario

¿Qué grado de sufrimiento subjetivo provoca el síntoma?

¿Cuál es su impacto en la función y la calidad de vida?

¿Cuáles son los riesgos médicos asociados con el efecto secundario?

Causas del efecto secundario

¿El efecto secundario apareció por primera vez en el contexto de una nueva medicación o de un cambio en la dosis?

¿Qué otros medicamentos/remedios está tomando el paciente?

¿Se han apreciado otros cambios en la medicación, los tratamientos médicos, la dieta, el entorno o los síntomas psiquiátricos?

¿Son los signos y síntomas actuales compatibles con efectos secundarios conocidos de un medicamento dado?

Tratamiento del efecto secundario

Si se sospecha que el efecto secundario está causado por una medicación en concreto, las opciones para abordarlo son:

Suspender la medicación

Reducir la dosis

Modificar la pauta posológica (p. ej., dividir la dosis, tomar la medicación con las comidas)

Cambiar la preparación (p. ej., a una fórmula de liberación prolongada)

Añadir un nuevo medicamento para tratar el efecto secundario (p. ej., propranolol para la acatisia)

En este capítulo se exponen los efectos secundarios más comunes y peligrosos de los psicotrópicos con la intención de orientar a los profesionales sanitarios en sus decisiones terapéuticas y en el tratamiento de los efectos adversos. Para cada fármaco o clase de fármacos se analizarán los efectos secundarios iniciales habituales, los frecuentes a largo plazo, los graves pero raros, las consecuencias de una sobredosis y (cuando sea pertinente) los síntomas de abstinencia.

Antidepresivos

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) poseen varios efectos secundarios comunes que exigen un abordaje cuidadoso. Con estos fármacos pueden aparecer efectos anticolinérgicos (incluidos sequedad de boca, visión borrosa, disuria inicial, estreñimiento, taquicardia y

delirio) derivados del bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos. Además, estos efectos son especialmente peligrosos en pacientes con glaucoma preexistente (que puede evolucionar a glaucoma agudo de ángulo cerrado), hipertrofia prostática benigna (con posible retención urinaria aguda) y demencia (con posibilidad de derivar en estados confusionales agudos). Asimismo, los ATC pueden provocar sedación debida al bloqueo de los receptores histaminérgicos H₁, e hipotensión ortostática, debido al bloqueo de receptores α₁ en los vasos sanguíneos. Estos tres grupos de efectos secundarios son más comunes en los ATC de aminas terciarias (p. ej., amitriptilina, doxepina, clomipramina, imipramina) que en los de aminas secundarias (p. ej., nortriptilina, desipramina, protriptilina). Los ATC pueden ser responsables también de un aumento en la sudoración. Entre sus efectos secundarios a largo plazo cabe citar ganancia de peso (relacionada con el bloqueo de los receptores de histamina) y disfunción sexual. El [cuadro 51-2](#) describe el tratamiento de los efectos secundarios más habituales de los ATC y otros antidepresivos.

Cuadro 51-2 Tratamiento de los efectos secundarios de los antidepresivos

Principios generales

- Valore con detenimiento si el efecto secundario se debe al antidepresivo
- Considere los tiempos, las dosis y la naturaleza del efecto, así como la incidencia de los medicamentos concomitantes, los cambios ambientales y las dolencias médicas
- Valore las interacciones farmacológicas como posible causa de los efectos adversos, no la acción aislada del antidepresivo
- Si aparentemente un antidepresivo provoca efectos secundarios no peligrosos, piense en reducir la dosis (de forma temporal o permanente), dividirla o cambiar de fármaco

Tratamiento de los efectos secundarios específicos

- Efectos anticolinérgicos (p. ej., sequedad de boca, disuria inicial, estreñimiento): tratamiento de los síntomas (caramelos de consistencia dura para la boca seca, laxantes para el estreñimiento); para los síntomas resistentes se utilizará betanecol (25-50 mg/día)
- Sedación: cambie la dosis a antes de dormir, divida la dosis o añada un psicoestimulante (p. ej., metilfenidato, 5-15 mg cada mañana) o modafinilo (100-200 mg cada mañana)
- Hipotensión ortostática: aumente la ingesta hídrica, divida la dosis o cámbiela a antes de dormir o añada un estimulante/mineralocorticoide
- Efectos secundarios del aparato digestivo: indique al paciente que divida la dosis, que la tome con las comidas, que la ingiera antes de dormir o que use un bloqueante de H₂ (p. ej., ranitidina, 150 mg dos veces al día)
- Insomnio: cambie la dosis a la mañana o añada trazodona (25-100 mg), un hipnótico-sedante (p. ej., zolpidem, 5-10 mg) u otro sedante
- Aumento de peso: indique al paciente que realice dieta y ejercicio, y valore la inclusión de un bloqueante de H₂, topiramato o sibutramina
- Disfunción sexual: entre las opciones se incluyen el cambio a otro fármaco (bupropión, mirtazapina u otro no asociado con disfunción sexual), un período de descanso (a menudo ineficaz) o el aumento con distintos fármacos (p. ej., sildenafil, metilfenidato, bupropión, amantadina, bupiriona o yohimbina)

Además de estos efectos secundarios iniciales y a largo plazo, los ATC pueden provocar otros más graves, aunque poco frecuentes; muchos de ellos son cardíacos. Estos fármacos son similares estructuralmente a los antiarrítmicos de clase I que, en realidad, son proarrítmicos para el 10% de la población; aproximadamente en torno al 20% de los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción sufren complicaciones cardíacas asociadas a los ATC.² Estos fármacos se han relacionado con problemas de la conducción cardíaca y su consumo puede inducir una prolongación de los intervalos PR, QRS y QT en el electrocardiograma (ECG); se han vinculado igualmente con todas las formas de bloqueo cardíaco. Algunos autores han señalado que los efectos en la conducción cardíaca son especialmente graves en el caso de la desipramina, mientras que otros estudios concluyeron que la amitriptilina y la maprotilina mantienen la relación más clara con las torsades de pointes.³ Por otra parte, estos fármacos se han asociado con mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).⁴ Además de los efectos cardíacos, como un episodio adverso grave asociado puede citarse el síndrome serotoninérgico que aparece en general cuando se combinan los ATC con otros serotoninérgicos, especialmente los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Este síndrome puede incluir confusión, agitación y excitabilidad neuromuscular (con convulsiones), y se analiza con mayor extensión en el [capítulo 55](#). Entre los efectos adversos relacionados con sobredosis de ATC cabe citar la agudización de los efectos secundarios estándar (p. ej., sedación intensa, hipotensión, delirio anticolinérgico). Estas sobredosis pueden provocar también arritmias ventriculares y convulsiones. Con frecuencia son mortales, y el fallecimiento se produce casi siempre por efectos cardiovasculares. La [figura 51-1](#) ilustra un ECG (con un ensanchamiento característico del intervalo QRS) de un paciente después de una sobredosis de ATC.⁵ A consecuencia de la brusca interrupción del consumo de ATC puede producirse un síndrome de abstinencia (que se manifiesta con malestar, náuseas, dolores musculares, escalofríos, diaforesis y ansiedad); según se cree, el síndrome se produce por un rebote colinérgico.

Figura 51-1 ECG que muestra resultados compatibles con intoxicación con antidepresivos tricíclicos, caracterizada por taquicardia sinusal con ensanchamiento del complejo QRS (110 ms) y desviación acusada de la parte terminal del complejo QRS en la derivación I (onda S profunda) y aVR (onda R grande). (Reproducido a partir de Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D, et al. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions, *Chest* 125:1561–1576, 2004.)

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En general, los ISRS se toleran bien. Sus efectos secundarios más habituales son problemas digestivos (p. ej., náuseas, diarrea, pirosis), probablemente por interacciones con los receptores de serotonina (principalmente, 5-HT₃ que reviste el intestino); activación del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., ansiedad, inquietud, temblores, insomnio), y sedación, todos ellos en los primeros días de tratamiento. Los efectos en el aparato digestivo pueden ser más frecuentes con la sertralina y la fluvoxamina, la activación del SNC con la fluoxetina y la sedación con la paroxetina. Al comienzo del tratamiento pueden observarse también cefalea y mareo. Estos síntomas suelen mejorar o resolverse en las primeras semanas. En raras ocasiones aparecen acatisia u otros síntomas extrapiramidales (SEP; la sertralina parece

el causante más habitual, debido a sus propiedades de bloqueo de la dopamina). Efectos adversos como náuseas, insomnio y somnolencia suelen llevar al paciente a dejar de tomar los fármacos. Como dato interesante, la tasa de abandono debida a los efectos secundarios es mayor con la fluvoxamina que con los demás ISRS.

Entre los efectos secundarios a largo plazo asociados con los ISRS cabe reseñar la disfunción sexual, que aparece en el 30% o más de los pacientes tratados; la disfunción sexual inducida por estos inhibidores se da tanto en hombres como en mujeres y afecta a la libido y al orgasmo. Otros efectos secundarios a largo plazo, como el aumento de peso, la fatiga y la apatía, son poco frecuentes; la ganancia de peso es más habitual con la paroxetina. En todos los ISRS puede aparecer el síndrome de la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), aunque es más frecuente con la fluoxetina.⁶ Finalmente, los ISRS pueden elevar el riesgo de hemorragia, debido principalmente a los efectos de estos fármacos en los receptores de serotonina de las plaquetas, lo cual desencadena un descenso de la activación y agregación plaquetaria; al parecer, el riesgo de hemorragia relacionado con el uso de ISRS es similar al de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos en dosis bajas.⁷ Los ISRS son relativamente seguros en caso de sobredosis. Si se combinan estos fármacos con otros compuestos serotoninérgicos o, muy raramente, cuando se utilizan en solitario puede producirse un síndrome serotoninérgico.

En general, los ISRS se consideran seguros en cuanto a sus efectos secundarios cardiovasculares. Recientemente se ha suscitado inquietud acerca de la posibilidad de que los ISRS pudieran inducir una prolongación del intervalo QTc y eleven el riesgo de torsades de pointes, una arritmia ventricular potencialmente mortal. De hecho, para todos los ISRS se han publicado casos de prolongación del QTc tanto en dosis terapéuticas como en sobredosis.⁸ En concreto, se ha indicado que el citalopram tiene un efecto moderado de prolongación de QT, lo que llevó a la Food and Drug Administration (FDA) a recomendar en agosto de 2011 que se limitara la dosis diaria máxima de este fármaco a 40 mg (20 mg en pacientes con trastornos hepáticos o de más de 60 años de edad) debido al riesgo de prolongación del QTc en dosis altas, y a declarar que su empleo está contraindicado en pacientes con síndrome de QT largo congénito. En marzo de 2012 se publicaron recomendaciones menos estrictas, si bien se desaconseja el citalopram en dosis superiores a 40 mg/día. No se han emitido recomendaciones relacionadas con el QTc para otros ISRS, aunque el escitalopram parece tener un efecto dependiente de la dosis más moderado en la prolongación del intervalo QTc.⁹

Por último, una retirada brusca de los ISRS puede provocar un síndrome de abstinencia caracterizado por distintos síntomas somáticos. El síndrome comprende desequilibrio (mareo, vértigo y ataxia), síntomas seudogripales (cefalea, letargo, mialgias, rinorrea y escalofríos) y digestivos (náuseas, vómitos y diarrea) y trastornos sensitivos (parestias y sensaciones de electrocución) y del sueño (insomnio, sueño fragmentado y sueños vívidos con frecuentes pesadillas). Además, la interrupción de los ISRS se ha relacionado con varios síntomas psicológicos (p. ej., agitación, irritabilidad, ansiedad, raptos de llanto).

Los síntomas del síndrome asociado suelen iniciarse entre 1 y 3 días después de la retirada del ISRS, aunque, cuando el fármaco en cuestión tiene una semivida más larga (en particular, la fluoxetina), los síntomas pueden aparecer hasta entre 7 y 10 días tras la interrupción del consumo. Dichos síntomas se resuelven en general en un período de 2 semanas. Si se reinicia el uso del antidepresivo original o se sustituye por otro ISRS, los síntomas desaparecen, habitualmente en las 24 h siguientes. Este síndrome es más frecuente con los ISRS de semivida corta (paroxetina y fluvoxamina); es raro en el caso de la fluoxetina, cuyo

metabolito tiene una semivida de más de 1 semana. Según se cree, el síndrome se debe a una disminución de los valores sinápticos de la serotonina en los receptores de esta sustancia, que se han desensibilizado en el contexto de la inhibición de la recaptación de serotonina.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Venlafaxina

Los primeros efectos secundarios de la venlafaxina son similares a los de los ISRS. A diferencia de estos, las náuseas y la activación del SNC parecen algo más frecuentes; además, al uso de la venlafaxina pueden asociarse sequedad de boca y estreñimiento, pese a la ausencia de efectos en los receptores colinérgicos muscarínicos. En la venlafaxina de liberación inmediata puede observarse un aumento de la presión arterial, supuestamente relacionado con los efectos en la noradrenalina; el 7% de los pacientes que toman 300 mg/día o menos y el 13% de los que reciben dosis de más de 300 mg presentan esta elevación; aproximadamente en la mitad de los casos el problema se resuelve de forma espontánea.¹⁰ La formulación de liberación prolongada muestra una mayor asociación con índices menores de hipertensión. Las tasas de disfunción sexual son aproximadamente iguales a las de los ISRS. La venlafaxina no parece tener efectos adversos importantes en el sistema cardiovascular, aunque al menos un estudio ha apuntado a la posibilidad de una prolongación del QTc.¹¹ Entre los efectos secundarios de mayor gravedad de la venlafaxina se han indicado el SIADH y el síndrome serotoninérgico.

La sobredosis con venlafaxina suele provocar síntomas similares a los que suceden con los ISRS. Sin embargo, de acuerdo con un gran estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido,¹² la venlafaxina se ha relacionado con un índice más elevado de muerte por sobredosis (posiblemente por convulsiones y efectos cardiovasculares); otros estudios (de menor dimensión) no han encontrado un aumento de la mortalidad por sobredosis. Finalmente, debido a la corta semivida de la venlafaxina, en pacientes que suspenden bruscamente el consumo de este antidepresivo es frecuente el síndrome de abstinencia referido con los ISRS.¹³

Duloxetina

En general, los efectos secundarios comunes de la duloxetina se asemejan a los de los ISRS. Las náuseas, el mareo, la cefalea y el insomnio pueden ser incluso más frecuentes, aunque en conjunto este fármaco se tolera bien.¹⁴ La duloxetina no parece tener efectos importantes en la presión arterial u otros parámetros cardiovasculares, como el intervalo QTc. Al consumo de duloxetina se le asocia disfunción sexual, aunque en menor medida que con ISRS como la paroxetina.¹⁵ No se ha constatado una afinidad sustancial de la duloxetina por los receptores histaminérgicos o colinérgicos, por lo cual la sedación, el aumento de peso y los efectos anticolinérgicos son infrecuentes.

En lo que respecta a efectos adversos más graves, el uso de duloxetina se ha relacionado con el SIADH, y este fármaco puede inducir un síndrome serotoninérgico debido a la magnitud de la inhibición de recaptación de serotonina que provoca. Un pequeño porcentaje de los pacientes que toman duloxetina experimentan un aumento en los valores de las transaminasas hepáticas; aunque suele ser asintomático, en personas con hepatopatía crónica o cirrosis se

han observado concentraciones elevadas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas, y en la actualidad no se recomienda administrar duloxetina a pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol o muestran evidencias de una hepatopatía crónica.¹⁶ Con la duloxetina no se han observado aumentos en la tasa de mortalidad por sobredosis. Si se retira bruscamente su administración, puede apreciarse un síndrome de abstinencia similar al observado con los ISRS y la venlafaxina,¹⁷ aunque tal vez sea menos probable que con la venlafaxina o la paroxetina debido a su semivida más larga.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

La tranilcipromina y la fenelcina son los IMAO de uso más común, y ambos se consideran inhibidores irreversibles. La tranilcipromina se asocia con ansiedad, inquietud, insomnio y temblores, mientras que la fenelcina se ha relacionado más con sedación, efectos anticolinérgicos leves e hipotensión ortostática (si bien este último efecto puede aparecer con los dos fármacos). Ambas sustancias se han vinculado con cefalea, sequedad de boca y problemas digestivos. En lo que respecta a los efectos secundarios a largo plazo, el aumento de peso y la disfunción sexual pueden producirse con todos los IMAO, aunque tal vez de forma más frecuente con la fenelcina. Los IMAO provocan en ocasiones síntomas de deficiencia de la piridoxina, como parestesias y debilidad. Por último, se han relacionado con un aumento de las transaminasas hepáticas; la hepatotoxicidad verdadera es muy rara.

En los pacientes que toman IMAO pueden aparecer crisis hiperadrenérgicas, caracterizadas por cefalea occipital, náuseas, vómitos, diaforesis, taquicardia e hipertensión grave. Estas crisis se producen principalmente cuando se ingieren alimentos que contienen tiramina o cuando se consumen agonistas adrenérgicos (como simpaticomiméticos) en combinación con IMAO. El [cuadro 51-3](#) muestra una relación de los alimentos que contienen tiramina y que los pacientes que reciben IMAO deberían evitar.¹⁸ Asimismo, puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando los IMAO se combinan con ISRS, ATC u otros serotoninérgicos (en el [cuadro 51-4](#) se recogen los medicamentos que habría que evitar con el consumo de IMAO). La sobredosis con estos inhibidores es bastante peligrosa, con tasas de mortalidad superiores a las asociadas a los ISRS y a otros nuevos antidepresivos;¹² en el síndrome serotoninérgico pueden presentarse excitabilidad neuromuscular, convulsiones, arritmias y colapso cardiovascular.

Cuadro 51-3 Alimentos que deben evitar los pacientes que consumen inhibidores de la monoaminoxidasa

- Todos los quesos curados o envejecidos (el queso fresco, la nata, el requesón y el queso procesado sí se toleran)
- Pizza, lasaña y otros platos hechos con queso
- Carne fermentada/desecada (p. ej., pepperoni, salami o salchichón)
- Carne o pescado guardados de forma inadecuada
- Habas o guisantes
- Piel de plátano (el plátano y otras frutas sí se toleran, aunque con las frambuesas no deben superarse los 250 g)
- Todas las cervezas de barril (como máximo dos latas/botellas de cerveza al día o 125 g de vino)

- Chucrut
- Salsa de soja y otros productos derivados (puede tomarse leche de soja)
- Concentrados de extracto de levadura como la mermite

Datos tomados de Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, et al. The making of a user friendly MAOI diet, *J Clin Psychiatry* 57:99–104, 1996.

Cuadro 51-4 Medicamentos que deben evitar los pacientes que consumen inhibidores de la monoaminooxidasa

Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico

- ISRS
- ATC
- Mirtazapina
- Nefazodona
- Vilazodona
- Trazodona
- Buspirona
- Litio
- Dextrometorfano
- Tramadol
- Metadona
- Carbamacepina
- Sumatriptán y compuestos relacionados
- Cocaína
- MDMA
- Hierba de San Juan
- SAMe
- Linezolid

Aumento del riesgo de crisis hiperadrenérgica

- Dopamina
- L-DOPA
- Psicoestimulantes
- Bupropión
- Anfetamina
- Remedios contra el resfriado o productos para perder peso que contengan pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina o efedrina
- Otros
- Meperidina (puede provocar convulsiones y delirio)

ATC, antidepresivos tricíclicos; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; MDMA, 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina; SAMe, S-adenosil-metionina.

El parche transdérmico de IMAO (selegilina) no obliga a introducir cambios en la dieta en su dosis más baja. Para esta dosis (6 mg/24 h), la selegilina transdérmica puede provocar hipotensión ortostática, problemas digestivos, aumento de peso y disfunción sexual con mayor incidencia que placebo, pero menor que los IMAO de ingestión oral; el efecto adverso más frecuente es la irritación cutánea en el lugar del parche. En dosis superiores a 6 mg/24 h es preciso introducir modificaciones en la dieta, y para todas las dosis deben evitarse medicaciones concomitantes que eleven las concentraciones de catecolaminas o serotonina.

Otros antidepresivos

Bupropión

El bupropión, un fármaco que no afecta directamente a la neurotransmisión de serotonina, tiene efectos secundarios iniciales diferentes a los propios de los ISRS y los fármacos de doble acción. Entre los efectos iniciales más frecuentes y destacados cabe destacar la cefalea, el mareo, la sequedad de boca, la ansiedad, la inquietud, la anorexia, las náuseas y el insomnio. A largo plazo, los efectos secundarios son raros; los índices de disfunción sexual y aumento de peso son iguales a placebo (algunos pacientes podrían perder peso), y este fármaco posee efectos cardiovasculares mínimos, incluso en caso de sobredosis. Como efecto secundario más grave asociado al consumo de bupropión destacan las convulsiones. El riesgo de sufrirlas con un preparado de liberación inmediata es del 0,1% para dosis inferiores a 300 mg/día y del 0,4% con dosis de 300 a 400 mg/día; este riesgo se reduce si se usan preparados de acción prolongada, aun cuando se mantendrán las pautas de una dosis diaria total de 450 mg/día o menor. Además, las dosis máximas individuales no superarán 150 mg para la forma de liberación inmediata y 200 mg para la de liberación sostenida. El preparado de acción prolongada puede administrarse en una dosis única de hasta 450 mg. Debido al mayor riesgo de convulsiones se evitará prescribir bupropión en los pacientes con antecedentes convulsivos o en aquellos que presenten riesgo de convulsiones (p. ej., los aquejados de trastornos de la alimentación, traumatismo cefálico o alcoholismo). La sobredosis de bupropión rara vez es mortal, aunque se han dado casos de convulsiones, arritmias y muerte. No se conoce un síndrome de abstinencia asociado a la interrupción brusca de este fármaco.

Mirtazapina

Los efectos secundarios iniciales más corrientes asociados a la mirtazapina son sedación y aumento del apetito debido al bloqueo del receptor de la histamina; la sedación será menos importante en dosis elevadas (es decir, 30 mg/día o más) que en dosis bajas, debido a los efectos noradrenérgicos propios de las primeras. Con menos frecuencia, al consumir mirtazapina aparecen sequedad de boca, estreñimiento y mareo; en ocasiones se observa hipotensión ortostática. Los efectos en el aparato digestivo, la ansiedad, el insomnio y la cefalea son menos habituales que en la mayoría de los demás antidepresivos. A largo plazo, el efecto secundario más frecuente es el aumento de peso, y en aproximadamente el 15% de los pacientes que consumen mirtazapina los valores lipídicos están elevados. Entre los efectos secundarios infrecuentes, pero más graves, puede reseñarse un aumento en las transaminasas hepáticas (en torno al 2% de los pacientes) y neutropenia (en el 0,1%). La relación entre la

mirtazapina y la pérdida de disfunción sexual parece menor que en los ISRS, y esta sustancia tiene efectos cardiovasculares mínimos; no se ha referido síndrome de abstinencia. Por otra parte, en caso de sobredosis la tasa de mortalidad es baja.

Trazodona

La trazodona se asocia con una sedación importante. Otros efectos secundarios iniciales comunes son sequedad de boca, náuseas y mareo; el ortostatismo es mucho más habitual que con la nefazodona, y existen informes sobre la aparición de síncope.¹⁹ El aumento de peso y la disfunción sexual son raros, y la trazodona no se ha relacionado con hepatotoxicidad. Esta sustancia se ha vinculado, de forma muy infrecuente, con arritmias cardíacas y prolongación del QTc,²⁰ debido posiblemente a los efectos en los canales de potasio; por tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con propensión a sufrir arritmias o con antecedentes de estas. El priapismo aparece aproximadamente en 1 de cada 6.000 pacientes hombres; este efecto suele producirse durante el primer mes de tratamiento.²¹ En caso de sobredosis, los efectos adversos más comunes son sedación e hipotensión; la sobredosis solo por trazodona raras veces es mortal. No se ha descrito síndrome de abstinencia.

Vilazodona

La vilazodona, un nuevo antidepresivo, se acompaña de diarrea, náuseas y cefalea como sus efectos secundarios más habituales, todos ellos, por lo general, transitorios. La dosis suele regularse por incrementos para evitar efectos en el aparato digestivo. Se han descrito también sequedad de boca, mareo, insomnio y sueños extraños. No se ha observado que la vilazodona tenga efectos cardíacos adversos, y sus efectos en el aumento de peso son mínimos. Aunque supuestamente esta sustancia produce menos disfunción sexual que otros antidepresivos, los informes de la FDA señalan que la vilazodona no cumple los criterios mínimos para afirmarlo.²²

Estabilizadores del estado de ánimo

Litio

El litio tiene muchos efectos adversos asociados, que se resumen en el [cuadro 51-5](#). A menudo, al principio del tratamiento se ven afectados el aparato digestivo y el sistema neurológico (p. ej., sedación, temblores), además de aparecer sed intensa; los efectos en la función tiroidea y renal son más prolongados. El [cuadro 51-6](#) contiene un compendio de los posibles tratamientos para los efectos secundarios inducidos por el litio; los cambios en las pautas posológicas y en la formulación pueden reducir la afectación del aparato digestivo; otros efectos secundarios requieren tratamientos adicionales. El litio afecta en cierta medida a la transmisión del nódulo sinoauricular y (de forma menos habitual) a la conducción auriculoventricular (AV). Sin embargo, en general no se ha relacionado con otros efectos en el sistema cardiovascular, y las cardiopatías (aparte del síndrome del seno enfermo) no constituyen una contraindicación absoluta para su consumo. El litio posee un bajo índice terapéutico y su toxicidad (intencionada o no) provoca síntomas neurológicos (p. ej., sedación intensa, temblores, disartria, delirio, amnesia anterógrada, mioclonía, convulsiones),

digestivo (p. ej., náuseas, vómitos) y cardiovascular (p. ej., arritmia); a menudo se observa un deterioro de la función renal, y cuando las medidas de apoyo y la inyección intravenosa (i.v.) de suero salino normal son ineficaces puede necesitarse diálisis para tratar la toxicidad del litio. A esta sustancia no se le asocia un síndrome de deshabitación característico, aunque una retirada rápida del tratamiento con litio se ha relacionado con índices de recidiva sustancialmente mayores que cuando se actúa de forma escalonada.²³

Cuadro 51-5 Efectos adversos comunes del litio

Neurológicos

- Sedación
- Temblores (de acción fina)
- Ataxia/descoordinación
- Enlentecimiento cognitivo

Digestivos

- Náuseas y vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Aumento de peso

Renales

- Polidipsia/poliuria
- Diabetes insípida nefrótica
- Nefritis intersticial

Dermatológicos

- Acné
- Psoriasis
- Edema

Cardiovasculares

- Inversión de la onda T en electrocardiograma
- Ralentización del nódulo sinoauricular
- Bloqueo auriculoventricular

Otros

- Hipotiroidismo
- Leucocitosis
- Hipercalemia

Cuadro 51-6 Tratamiento de efectos secundarios del litio seleccionados

Temblores

- Propranolol (10-30 mg dos o tres veces al día); la primidona es una opción de segunda línea (25-100 mg/día)

Digestivos

- Cambie la formulación a un preparado oral de liberación prolongada o a jarabe de citrato de litio

Polidipsia/poliuria

- Amilorida (5-20 mg/día); la hidroclorotiacida (50 mg/día) es una opción de segunda línea (reduzca a la mitad la dosis de litio y vigile estrechamente los valores de litio)

Edema

- Espironolactona (25 mg/día); vigilar estrechamente los valores de litio

Hipotiroidismo

- Trate con hormona tiroidea y continúe el tratamiento con litio

Ácido valproico

Entre los efectos secundarios iniciales más comunes del tratamiento con valproato pueden destacarse problemas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales), sedación, temblores y alopecia; los efectos en el aparato digestivo son menos frecuentes con valproato semisódico que con otras opciones, y los temblores pueden tratarse con propranolol, del mismo modo que cuando se deben a la administración de litio. La alopecia puede ser temporal y se combate con un complejo multivitamínico con cinc y selenio. A largo plazo, los efectos secundarios comprenden aumento de peso y tal vez enlentecimiento cognitivo. Otros efectos de mayor gravedad relacionados con el tratamiento con ácido valproico son pancreatitis (aproximadamente en 1 de cada 3.000 pacientes), aumento de las transaminasas (con evolución, muy raras veces, a insuficiencia hepática), hiperamoniemia (que puede provocar confusión), trombocitopenia, disfunción plaquetaria y leucopenia. Estos efectos son bastante infrecuentes, salvo la elevación de las concentraciones hepáticas de las transaminasas. Se ha debatido, sin consenso, acerca de la posibilidad de una relación entre el ácido valproico y el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) en mujeres;²⁴ algunos estudios han apuntado a una asociación entre este fármaco y el SOPQ, pero otros indican que el trastorno bipolar puede vincularse de por sí a irregularidades menstruales. En las mujeres que toman ácido valproico se aconseja observar los indicios de hirsutismo, acné, irregularidades de la menstruación y aumento de peso, de modo que, si aparecieran estos síntomas, se iniciará una valoración del SOPQ. La sobredosis con valproato puede provocar una depresión del SNC, aunque raras

veces mortal; como ayuda para la retirada del valproato se ha recurrido a diálisis. En teoría, la retirada brusca puede aumentar el riesgo de convulsiones, especialmente en los pacientes en tratamiento a largo plazo o que presentan un trastorno convulsivo; sin embargo, no se ha descrito un síndrome de abstinencia.

Carbamacepina

Entre los efectos secundarios iniciales de la carbamacepina pueden citarse problemas digestivos (náuseas, vómitos) y neurológicos (sedación, ataxia, vértigo, diplopía y visión borrosa) y exantema. A menudo, esta erupción es benigna (aparece en aproximadamente el 5-10% de los pacientes), pero, si se extendiera exageradamente o se asociara a signos sistémicos, lesiones faciales o afectación de la membrana mucosa, habría que suspender el tratamiento; debe recordarse que el consumo de esta sustancia se ha asociado con el síndrome de Stevens-Johnson. En lo que respecta a los efectos secundarios a largo plazo, en general el aumento de peso es menor que con el ácido valproico o el litio. Otros efectos graves, además del síndrome de Stevens-Johnson, son hiponatremia (por SIADH), elevación de las transaminasas hepáticas (aunque con menor frecuencia que con el ácido valproico) y anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas (aproximadamente en 1 de cada 10.000-150.000 pacientes tratados). La carbamacepina ralentiza la conducción cardíaca y debe evitarse en pacientes con bloqueo AV de grado alto y síndrome del seno enfermo. Con la carbamacepina pueden observarse valores bajos de T₃ y T₄ libres, en general sin importancia clínica; este problema debe sospecharse si se observa depresión resistente o signos clínicos de hipotiroidismo. La sobredosis de carbamacepina provoca una reagudización de los efectos secundarios neurológicos, un posible bloqueo AV de grado alto y estupor/depresión del SNC; en tal caso se necesitarán medidas de apoyo, y la hemodiálisis no es eficaz. Cuando sea posible, para evitar un descenso del umbral convulsivo conviene retirar la carbamacepina escalonadamente y no de forma brusca.

Oxcarbacepina

Los efectos secundarios iniciales de la oxcarbacepina son muy similares a los de la carbamacepina con la que está relacionada; los más frecuentes afectan a los sistemas neurológico y digestivo. Con la oxcarbacepina el exantema es mucho menos común, pero aparece con más frecuencia que con placebo. Los efectos secundarios neurológicos (incluidos dificultades cognitivas, descoordinación, cambios visuales y sedación) asociados son menos frecuentes que con la carbamacepina, aunque mucho más que con placebo. Al igual que la carbamacepina, la oxcarbacepina parece asociarse a menos aumento de peso que el litio o el ácido valproico. Como efectos más graves, puede producirse elevación de las transaminasas y, según se cree, se relaciona con índices mayores de hiponatremia que la carbamacepina. Los pacientes que consumen oxcarbacepina tienen un riesgo alto de padecer síndrome de Stevens-Johnson y otros trastornos dermatológicos graves; si se consume de forma aislada, pueden aparecer valores bajos de T₄. Sin embargo, no se ha establecido ninguna relación entre la oxcarbacepina y las discrasias sanguíneas. La sobredosis con esta sustancia se aborda con medidas de apoyo y tratamiento de los síntomas.

Lamotrigina

Los efectos secundarios iniciales de la lamotrigina son neurológicos (mareo, ataxia, cambios visuales [diplopía y visión borrosa], sedación y cefalea); también pueden aparecer náuseas, vómitos y exantema sin complicaciones. Sin embargo, todos estos efectos iniciales son poco frecuentes, debido al menos en parte a la lenta escalada de la dosis necesaria para reducir el riesgo de problemas dermatológicos peligrosos. Para la lamotrigina no se han referido efectos secundarios significativos a largo plazo; el aumento de peso es raro, y en las dosis normales no se han descrito hepatotoxicidad ni efectos cardiovasculares. Los efectos adversos principales y mejor conocidos de esta sustancia son dermatológicos y tienen relación con un exantema grave. Al consumo de esta sustancia se han asociado el síndrome de Stevens-Johnson ([fig. 51-2](#)) y la necrólisis epidérmica tóxica; el riesgo parece mayor en los pacientes pediátricos, con una rápida escalada de la dosis, cuando se consume a la vez ácido valproico (que inhibe el metabolismo de la lamotrigina). El riesgo de un exantema potencialmente mortal se sitúa entre el 0,1 y el 0,3% (frente a una prevalencia aproximada del 10% de exantema benigno); en los ensayos de enfermedades psiquiátricas, la lamotrigina se ha situado en el extremo inferior del intervalo de riesgo. Todo paciente que desarrolle un exantema a consecuencia de este fármaco debe acudir rápidamente al médico; por otra parte, los exantemas con afectación importante de la región facial o las membranas mucosas (p. ej., disuria, lesiones en la lengua/boca) o síntomas sistémicos (como fiebre o linfadenopatía) deben suscitar una preocupación importante por su potencial de mortalidad y exigen una valoración inmediata de urgencia. La sobredosis con lamotrigina puede ser mortal; como síntomas más comunes cabe citar el estupor, las convulsiones y el retraso en la conducción intraventricular; el tratamiento se basa principalmente en medidas de apoyo.

Figura 51-2 Síndrome de Stevens-Johnson. (Tomado de The Stevens Johnson Syndrome Foundation. Disponible en www.sjsupport.org.)

Antipsicóticos

Antipsicóticos típicos

La [tabla 51-1](#) muestra las frecuencias relativas de los efectos adversos más habituales de los antipsicóticos; la clorpromacina (potencia baja), la perfenacina (potencia media) y el haloperidol (potencia alta) se han elegido como prototipos en las clases de los antipsicóticos típicos. Los efectos secundarios iniciales de los fármacos típicos de baja potencia son similares a los de los ATC: sedación (por bloqueo del receptor de H_1), efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, disuria inicial, estreñimiento, visión borrosa, taquicardia y riesgo de confusión, debido al bloqueo de los receptores muscarínicos) e hipotensión ortostática (por bloqueo del receptor de α_1); estos efectos aparecen en menor grado en los fármacos de potencia media y son relativamente infrecuentes en los de alta potencia. En cambio, aunque en los pacientes que toman antipsicóticos típicos de alta potencia son comunes los SEP, su incidencia disminuye al reducirse la potencia ([cuadro 51-7](#); v. también [tabla 51-1](#)). Entre los efectos secundarios frecuentes a largo plazo de los antipsicóticos típicos pueden reseñarse aumento de peso (máximo en los de potencia baja), fotosensibilidad (tal vez mayor con la clorpromacina), disfunción sexual (por los efectos en los receptores de α_2) e hiperprolactinemia (que puede producir amenorrea, galactorrea, infertilidad y

osteoporosis). Otro posible efecto secundario a largo plazo asociado al consumo de todos los antipsicóticos típicos es la discinesia tardía (DT; v. [cuadro 51-7](#)), con una tasa aproximada del 5% al año.²⁵

Tabla 51-1

Efectos secundarios seleccionados de los antipsicóticos

Fármaco	Sedación	Ortostatis mo	Ac	SEP	DT	Aument o de peso	Riesgo de DM	Hipe r- PRL	Prolongac ión del QTc
Clorpromac ina	Grave	Grave	Gra ve	Mod./gra ve	Mo d.	Mod./gra ve	Leve	Leve	Mod.
Perfenacina	Mod.	Mod.	Mod	Mod.	Mo d.	Leve	Leve	Leve	Mod.
Haloperidol	Leve	0	0	Grave	Mo d.	Leve	0	Mod .	Mod. (p.o.); grave (i.v.)
Risperidon a	Leve	Mod./gra ve	0	Mod./gra ve	Lev e	Mod.	Mod.	Grav e	Mod.
Ciprasidon a	0	Leve	0	Leve ^a	Lev e	Leve	Leve	Leve	Grave
Olanzapina	Mod.	0	Lev e	Leve	Lev e	Grave	Grave	Leve	Mod.
Aripiprazol	Leve	0	0	Leve ^a	Lev e	Leve	Leve	0	0
Quetiapina	Mod.	Mod.	Lev e	0/Leve	0	Mod.	Mod.	0	Mod.
Clozapina	Grave	Mod./gra ve	Gra ve	0	0	Grave	Grave	¿?	¿?
Iloperidona *	Leve	Grave	Lev e	Mod.	¿?	Mod./gra ve	Mod./gra ve	Leve	Mod./grav e
Paliperidon a	Leve	Mod./gra ve	0	Mod.	Lev e	Mod.	Mod.	Grav e	Leve
Asenapina [*]	Mod.	Mod./gra ve	Lev e	Leve ^a	¿?	Leve	Leve	Leve	Mod.
Lurasidona *	Leve	Leve	0	Mod.	¿?	Leve	Leve	Mod .	0

¿?, datos insuficientes; 0, sin efecto; Ac, efectos anticolinérgicos; DM, diabetes mellitus; DT, discinesia tardía; grave, efecto grave; hiper-PRL, hiperprolactinemia; leve, efecto leve; mod., efecto moderado; SEP, síntomas extrapiramidales.

^a Frecuencia e intensidad de acatisia moderadas.

* Fármaco nuevo; la experiencia clínica es limitada.

Cuadro 51-7 Síntomas extrapiramidales

Distonía aguda

Signos y síntomas

Contracción muscular localizada que produce protrusión mandibular, tortícolis, protrusión de la lengua, opistótonos, contracción de las extremidades o una mirada fija hacia arriba (crisis oculógira) con dolor asociado

Factores de riesgo

Edad < 30, sexo masculino, antipsicóticos típicos de alta potencia, administración intramuscular (i.m.), aumento de la dosis, rápida gradación de la dosis

Evolución en el tiempo

Aparece normalmente en los primeros días tras el inicio o el aumento de la dosis

Tratamiento

Reacción moderada o grave: difenhidramina i.m. (25-50 mg, repita en caso necesario) o benzotropina (1-2 mg, repita en caso necesario)

Reacción leve o moderada: reduzca la dosis de antipsicótico, añada un anticolinérgico oral (p. ej., benzotropina, 0,5-1 mg dos o tres veces al día, difenhidramina, 25 mg dos veces al día)

Parkinsonismo inducido por antipsicóticos

Signos y síntomas

Rigidez muscular, bradicinesia, marcha arrastrando los pies, facies en máscara y temblores en reposo (en general, sin gesto de rodamiento de píldora)

Factores de riesgo

Sexo femenino, edad avanzada, antipsicóticos típicos de alta potencia y posiblemente aumento de la dosis

Evolución en el tiempo

Normalmente gradual al inicio, tiene lugar en los primeros 3 meses de tratamiento

Tratamiento

Reduzca la dosis o cambie de fármaco; si no tuviera eficacia o no fuera viable, un anticolinérgico (difenhidramina o benztropina) o amantadina pueden aliviar los síntomas; en casos resistentes pueden ser útiles las benzodiazepinas o los β -bloqueantes

Acatisia

Signos y síntomas

Sensación de inquietud interna e incómoda; paseos frecuentes, incapacidad de quedarse sentado

Factores de riesgo

Antipsicóticos típicos de alta potencia (en menor medida, los de potencia media, risperidona y aripiprazol), dosis alta, rápido aumento de la dosis; posiblemente edad avanzada y diabetes mellitus

Evolución en el tiempo

Aparece normalmente en los primeros días desde el inicio o tras aumentar la dosis

Tratamiento

Reduzca la dosis (o cambio de fármaco); añada propranolol (p. ej., 10-20 mg dos o tres veces al día); las benzodiazepinas pueden ser eficaces en casos resistentes o cuando los β -bloqueantes están contraindicados; en ocasiones puede recurrirse a los anticolinérgicos, sobre todo si hay otros síntomas extrapiramidales

Discinesia tardía

Signos y síntomas

Movimientos repetitivos, involuntarios y arrítmicos, muy a menudo de la lengua y la boca, pero que pueden incluir movimientos de la cara (p. ej., muecas), las extremidades (p. ej., gestos repetitivos de la mano), el tronco (p. ej., opistótonos) y los ojos (p. ej., crisis oculógira)

Factores de riesgo

Antipsicóticos típicos (risperidona en menor medida), tiempo de exposición, edad avanzada; posiblemente, trastornos del estado de ánimo, encefalopatía orgánica y sexo femenino

Evolución en el tiempo

Incidencia aproximada del 4% al año en los primeros 5 años de tratamiento con antipsicóticos típicos; posteriormente puede ser más lenta, aunque la prevalencia sigue en aumento con el tiempo de exposición

Tratamiento

Pocas opciones terapéuticas claras; el cambio de fármaco, especialmente a clozapina, puede aliviar los síntomas; otros tratamientos (p. ej., vitamina E, benzodiacepinas, toxina botulínica o reserpina) no parecen eficaces en sentido extenso

Síndrome neuroléptico maligno (SNM; v. también [capítulo 55](#))

Signos y síntomas

Confusión, letargo, rigidez, fiebre, inestabilidad autónoma (con alteración de los valores analíticos, entre ellos un aumento importante de la creatina fosfoquinasa, elevación de las transaminasas hepáticas y leucocitosis leve)

Factores de riesgo

Entre ellos se encuentran la deshidratación, la agitación, el uso de sujeciones físicas, el aumento o la graduación de la dosis, los antipsicóticos típicos de alta potencia (aunque el SNM puede aparecer con cualquier antipsicótico), la administración i.m. y los antecedentes de catatonía o SNM

Evolución en el tiempo

Suele aparecer en los primeros días de tratamiento

Tratamiento

En todos los casos de SNM, suspenda el fármaco en cuestión y aplique medidas de apoyo para evitar neumonía por aspiración, trombosis venosa profunda, insuficiencia renal y otras complicaciones; los agonistas de la dopamina (p. ej., bromocriptina), los relajantes musculares (p. ej., dantroleno), las benzodiacepinas y la terapia electroconvulsiva son opciones posibles en casos graves o resistentes

Entre los efectos secundarios poco frecuentes, pero graves, de los antipsicóticos de potencia baja figuran el síndrome neuroléptico maligno (SNM; v. [cuadro 51-7](#)), la prolongación del QTc y las arritmias ventriculares tipo torsades de pointes (especialmente con la tioridacina, el antipsicótico con mayor relación con las torsades de pointes, y el haloperidol i.v.; [fig. 51-3](#)).²⁶ Además, la clorpromacina se ha asociado con ictericia colestásica (con un índice aproximado del 0,1%) y la tioridacina, con retinopatía pigmentaria irreversible (en dosis > 800 mg/día), que puede producir ceguera. La sobredosis de los antipsicóticos típicos se ha

vinculado con letargo, delirio, arritmias cardíacas, hipotensión, SEP, convulsiones y muerte; es necesario tratar los síntomas, y la diálisis no aporta ninguna ayuda.

Figura 51-3 Arritmia por torsades de pointes ventricular. (Reproducido a partir de Khan IA. Twelve-lead electrocardiogram of torsades de pointes, Tex Heart Inst J 28:69, 2001.)

Antipsicóticos atípicos

En general, la mayor parte de los antipsicóticos atípicos presentan tasas significativamente menores de DT y SEP que los antipsicóticos típicos, y (salvo la clozapina) tienen efectos anticolinérgicos relativamente inapreciables; en general, se toleran bastante bien. Sin embargo, varios antipsicóticos atípicos se han asociado con un notable aumento de peso y con efectos secundarios metabólicos; estos efectos parecen tener una incidencia máxima con la clozapina y la olanzapina, moderada con la iloperidona, la risperidona, la paliperidona y la quetiapina, y baja con el aripiprazol, la ciprasidona, la asenapina y la lurasidona (véanse la [tabla 51-2](#) sobre el aumento de peso y la [tabla 51-3](#) para conocer las pautas de seguimiento de los efectos secundarios metabólicos).²⁷⁻²⁹ Además, los mayores índices de episodios cardiovasculares y muerte se han relacionado con la utilización de antipsicóticos atípicos en pacientes con demencia; en un análisis de grupos de más de 5.000 pacientes en 17 ensayos clínicos el aumento en la tasa de mortalidad se multiplicó por 1,6-1,7.³⁰ Estos resultados han llevado a la inclusión de una «advertencia de cuadro negro» en los prospectos de estos fármacos; debe advertirse que, en un análisis de mayor tamaño, se encontró que, en pacientes con demencia, la tasa de accidentes cerebrovasculares con los antipsicóticos atípicos no fue significativamente mayor que en los típicos.³¹ Se necesita más información para determinar si existe un riesgo diferencial entre los fármacos.

Tabla 51-2

Aumento de peso asociado a 10 semanas de tratamiento con antipsicóticos

Fármaco	Aumento de peso estimado a las 10 semanas (kg)
Clozapina	4,45
Olanzapina*	4,15
Clorpromacina	2,58
Risperidona*	2,1
Perfenacina	1,33
Haloperidol [†]	1,08
Ciprasidona [†]	0,04

Adaptado de Allison DB et al. Antipsychotic-induced weight gain, Am J Psychiatry 156:1686–1696, 1999.

* El aumento de peso asociado con la quetiapina es aparentemente intermedio entre el que provocan la olanzapina y la risperidona.

† El aumento de peso asociado con el aripiprazol es aparentemente intermedio entre el que provocan el haloperidol y la ciperasona.

Tabla 51-3

Pautas de la American Diabetes Association para el seguimiento de pacientes en tratamiento con antipsicóticos

Seguimiento	Valor basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	1 año	5 años
Peso	X	X	X	X*	X	X
Presión arterial	X			X	X†	
Panel de lípidos	X			X	X	X
Glucosa en ayunas	X			X	X†	

Adaptado de ADA guidelines. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes, Diabetes Care 27(2):596–601, 2004.

* El peso debe vigilarse cada trimestre después de las 12 semanas.

† La presión arterial y la glucosa deben vigilarse anualmente después del primer año.

Risperidona

Entre los efectos secundarios iniciales comunes de la risperidona pueden citarse mareo e hipotensión ortostática (por bloqueo de α_1), cefalea y sedación, aunque la sedación es menos frecuente que en los antipsicóticos típicos de potencia baja y media y en muchos de los atípicos. A largo plazo, en la risperidona la hiperprolactinemia es mayor que en los restantes antipsicóticos, mientras que el aumento de peso y el riesgo de diabetes se sitúan en valores medios, entre los antipsicóticos típicos de alta potencia (tasas bajas) y la olanzapina y la clozapina (tasas muy elevadas). La risperidona tiene, además, uno de los índices más altos de SEP entre los antipsicóticos atípicos. Con esta sustancia se han descrito casos de DT, en tasas menores que con los antipsicóticos típicos (según un estudio, del 0,6% al año frente al 4,1% anual con haloperidol),³² aunque en general superiores a otros antipsicóticos atípicos cuando se utilizan dosis elevadas de risperidona. Este fármaco se ha asociado también al SNM en más de 20 pacientes.³³ El riesgo de prolongación del QTc parece moderado en comparación con otros antipsicóticos atípicos.²⁹ La sobredosis con risperidona produce muy comúnmente hipotensión y sedación.

Paliperidona

La paliperidona es un metabolito de la risperidona, y sus efectos secundarios son similares. Se excreta principalmente en los riñones y no se procesa en el hígado. Los efectos secundarios más frecuentes de la paliperidona son cefalea, náuseas, mareo, insomnio y dispepsia. Se ha descrito también sedación, aunque esta sustancia parece tener una menor relación con la sedación que otros muchos antipsicóticos atípicos.²⁹ Aunque en un principio se insistió en que la asociación entre la paliperidona y los SEP no era tan estrecha como en la risperidona, varios estudios han señalado tasas de estos síntomas de hasta el 20%.³⁴ La paliperidona tiene valores muy elevados de hiperprolactinemia.²⁹ Según se cree, provoca aumento de peso y tiene parámetros metabólicos comparables a la risperidona. La paliperidona se ha vinculado con una prolongación del intervalo QTc, aunque en menor medida que casi todos los demás antipsicóticos atípicos.

Iloperidona

Los pacientes que toman iloperidona presentan tasas altas de ortostatismo, y en general es preciso graduar la dosis muy lentamente para evitar esta consecuencia. Entre los efectos secundarios frecuentes figuran mareo, cefalea, sequedad de boca e insomnio. El aumento de peso es mayor con la iloperidona que con la risperidona, y en un reciente metaanálisis se apunta a que este aumento puede aproximarse a los valores observados en la clozapina a corto plazo; a largo plazo no se dispone de estudios.²⁹ Los SEP y la hiperprolactinemia son menos comunes que con la risperidona. La iloperidona se ha asociado con una prolongación del QTc de 9,1 ms, similar a la de la ciprasidona y mayor que la relacionada con el haloperidol oral.³⁵

Asenapina

Entre los efectos secundarios frecuentes de la asenapina cabe citar somnolencia, mareo y cefalea. Probablemente, se deben a acciones destacadas en los receptores histaminérgicos y de receptores α_1 . Las tasas de somnolencia son comparables a las observadas con la olanzapina. En hasta el 7% de los pacientes se aprecia hipoestesia oral, que parece exclusiva de este fármaco.³⁶ El aumento de peso es menos común con la asenapina que con la risperidona, aunque por el momento no se han establecido los efectos metabólicos a largo plazo. Hasta el 12% de los pacientes refieren SEP, y la acatisia es la manifestación más habitual. También se ha descrito hiperprolactinemia, aunque poco frecuente. Los efectos de la asenapina en el intervalo QTc son comparables a los de la risperidona, con un incremento medio de 4,4 ms de acuerdo con un estudio.³⁶ Finalmente, tras una sola dosis de asenapina se han producido graves reacciones de hipersensibilidad.

Lurasidona

La sedación es el efecto secundario más frecuente asociado a la lurasidona. Sus propiedades de antagonista α_1 también contribuyen a un riesgo de hipotensión ortostática y taquicardia. Otros efectos secundarios comunes son cefalea, sequedad de boca y estreñimiento. Se ha señalado que la lurasidona presenta tasas más altas de hiperprolactinemia y SEP, en concreto acatisia y parkinsonismo, que otros antipsicóticos atípicos. En un estudio de 6 semanas, hasta el 13% de los pacientes presentaron SEP, el 7% mostraron parkinsonismo y el 8%, acatisia.³⁷

El aumento de peso y los efectos metabólicos son inferiores a los de otros muchos antipsicóticos atípicos. Parece existir una débil relación entre el consumo de lurasidona y la prolongación del QTc.²⁹

Ciprasidona

Con la administración de ciprasidona se producen comúnmente efectos secundarios neurológicos (mareo, sedación y cefalea) y digestivos (náuseas y dispepsia), aunque en general leves. La sedación con ciprasidona es equivalente a la observada con la quetiapina. A menudo se ha descrito acatisia, aunque algunos casos aparentes de este problema podrían proceder de las propiedades de activación en dosis bajas. La DT aparece en tasas mucho menores con la ciprasidona que con los antipsicóticos típicos, aunque es posible;³⁸ se necesitan más datos a largo plazo. Aunque infrecuente, también puede existir ortostatismo debido al bloqueo α_1 . En cuanto a los efectos secundarios a largo plazo, el aumento de peso, el riesgo de diabetes y la hiperprolactinemia parecen menores con este fármaco. El riesgo de elevación de los valores de prolactina es moderado. La ciprasidona se ha asociado con una prolongación del QTc –superior a otros antipsicóticos atípicos y a haloperidol oral–,³⁹ aunque en el ámbito clínico no se trata de un problema importante (existe un único informe sobre torsades de pointes asociadas a monoterapia con ciprasidona). La sobredosis con ciprasidona en solitario parece relativamente segura; no se ha descrito cardiotoxicidad, y los síntomas principales son sedación y disartria.

Aripiprazol

Entre los efectos secundarios iniciales más frecuentes del aripiprazol pueden citarse la cefalea, la ansiedad, el insomnio, la acatisia y los problemas digestivos (náuseas, vómitos y estreñimiento). Con dosis altas puede aparecer sedación, aunque menos comúnmente que en otros antipsicóticos atípicos. La acatisia es un efecto secundario habitual del aripiprazol, que puede provocar este problema en mayor medida que los demás antipsicóticos atípicos; otros SEP son infrecuentes. En comparación con la ciprasidona, el aripiprazol provoca aumento de peso e intolerancia a la glucosa en menor grado; por otra parte, este fármaco no parece tener efectos cardiovasculares y tampoco provoca prolongación del intervalo QTc. Además, se considera el único antipsicótico que no causa hiperprolactinemia y, en realidad, puede reducir los valores de prolactina.²⁹ El riesgo de DT parece bastante bajo. La sobredosis con aripiprazol es relativamente segura, y los efectos más frecuentes son sedación, vómitos, temblores e hipotensión ortostática; sin embargo, se necesita más experiencia clínica.

Olanzapina

Los pacientes que toman olanzapina pueden experimentar inicialmente sedación, sequedad de boca, estreñimiento, aumento del apetito, mareo (a veces con hipotensión ortostática) y temblores. Los SEP son más frecuentes que con placebo, pero menos que con la risperidona o los antipsicóticos típicos de alta potencia. A largo plazo, los principales efectos secundarios de la olanzapina son metabólicos. A menudo el paciente gana peso; el aumento medio se sitúa en unos 4,5 kg en las primeras 10 semanas de tratamiento (v. [tabla 51-2](#)) y puede incrementarse durante el tratamiento. La tercera parte de los pacientes ganan un peso considerable (definido como más del 7% de aumento del peso corporal).⁴⁰ Además, la

olanzapina se ha asociado con el desarrollo de diabetes mellitus; según un estudio, el riesgo de desarrollar diabetes fue seis veces mayor que el asociado a placebo, y fue cuatro veces mayor que el observado con los antipsicóticos típicos.⁴¹ A este mayor riesgo contribuyen aparentemente la resistencia a la insulina y el aumento de peso. Aunque rara, en algunos pacientes que consumen olanzapina se ha descrito cetoacidosis diabética, a menudo durante el primer mes de tratamiento. En regímenes terapéuticos de larga duración también es común la hiperlipidemia, probablemente en el contexto de una mayor ingesta de alimento y ganancia de peso. Los riesgos de estos efectos metabólicos secundarios son aproximadamente equivalentes a los asociados a la clozapina; mayores que los de la quetiapina, los antipsicóticos típicos de baja potencia y la risperidona, y mucho menores que en los antipsicóticos típicos de alta potencia. Ante la amenaza de estos efectos secundarios, la American Diabetes Association ha desarrollado pautas para el seguimiento de los parámetros metabólicos y cardiovasculares para pacientes que toman antipsicóticos (v. [tabla 51-3](#)).²⁷ La hiperprolactinemia es poco frecuente, pero puede aparecer sobre todo con dosis altas. También son posibles la DT y el SNM, aunque de nuevo raros y menos frecuentes que con los antipsicóticos típicos; las tasas de DT se sitúan en general entre el 0,5 y el 1% al año de tratamiento.⁴² El SNM se manifiesta en la olanzapina con menos síntomas motores que con los antipsicóticos típicos. En torno al 2% de los pacientes sufren elevación de las transaminasas hepáticas, sin progresión a insuficiencia hepática; la olanzapina apenas tiene efecto en la conducción cardíaca. Además, es relativamente segura en caso de sobredosis; el efecto más común observado es el letargo.

Clozapina

La clozapina tiene muchos efectos secundarios iniciales. Son frecuentes los anticolinérgicos, la sedación y la hipotensión ortostática. También lo es la sialorrea, sobre todo por la noche, lo que puede perturbar la vida de los pacientes; para mitigar este síntoma pueden administrarse gotas de clonidina, glucopirrolato o atropina en la lengua. Los pacientes que consumen clozapina pueden tener fiebre y taquicardia inducidas por el fármaco durante los primeros días del tratamiento. Los efectos secundarios a largo plazo son similares a los de la olanzapina, con aumento de peso, desarrollo de diabetes e hiperlipidemia como los más prevalentes; es habitual que los adolescentes que toman clozapina y olanzapina ganen peso. Por suerte, la clozapina no parece producir DT (se han publicado informes sobre mejoría al cambiar a clozapina);⁴³ además, este fármaco parece conservar la prolactina.

Se han descrito varios efectos adversos poco frecuentes, pero graves, asociados a la clozapina. La agranulocitosis es el más conocido; al principio se pensaba que afectaba a entre el 1 y el 2% de los pacientes, pero posteriormente estas cifras se han situado entre aproximadamente el 0,4 y el 0,8%,^{44,45} con la instauración de un hemograma semanal obligatorio durante los primeros 6 meses y seguimiento dos veces al mes durante el resto del tratamiento. La agranulocitosis, cuando se produce, lo hace casi siempre en los primeros 6 meses, y es más probable en mujeres y en personas con ascendencia judía asquenazi; la edad avanzada podría ser un factor de riesgo secundario.⁴⁴ Las pautas específicas ([tabla 51-4](#)) sirven para orientar al facultativo sobre cuándo interrumpir el tratamiento y en qué momento conviene realizar los hemogramas con más frecuencia al observarse un descenso de los valores leucocíticos.⁴⁶ Las convulsiones constituyen otro riesgo asociado al tratamiento con clozapina, que aumenta con la dosis; del 4 al 6% de los pacientes tratados con dosis de 600 mg/día o más sufrirán convulsiones. Si este fármaco se considera necesario, en los

pacientes que padezcan convulsiones puede volverse a administrar una vez iniciado el tratamiento anticonvulsivo adecuado. Raras veces se aprecian complicaciones cardíacas, como miocarditis (caracterizada por dolor torácico, disnea, fatiga y taquicardia, aproximadamente en el 0,2% de los pacientes) y miocardiopatía (el 0,1% con tratamiento a largo plazo). Se han publicado más de 20 casos de SNM con la clozapina, con síntomas clásicos aparte de la falta de rigidez. Aunque muy rara, podría aparecer hepatotoxicidad.⁴⁷ La sobredosis con clozapina puede provocar delirio, letargo, taquicardia, hipotensión e insuficiencia respiratoria. A veces se han observado arritmias cardíacas y convulsiones, y la sobredosis podría llegar a ser fatal. La hemodiálisis no elimina la clozapina, y el abordaje se basa en general en medidas de apoyo y tratamiento de los síntomas.

Tabla 51-4

Pautas de seguimiento de la clozapina

Hemograma	Administración de clozapina	Seguimiento
RL > 3,5 K	Continuar	Obtener HC semanalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después cada 2 semanas durante todo el tratamiento con clozapina
RL entre 3-3,5 K, o disminución de más de 3 K en 3 semanas	Continuar	Repetir el valor; si no cambia, obtener HC dos veces por semana hasta que RL > 3,5 K; vigilar fiebre, inflamación de garganta y otros signos de infección
RL entre 2-3 K o RAN entre 1-2 K	Suspender temporalmente	Obtener HC diariamente hasta que RL > 3 K y RAN > 2 K; comprobar después RL dos veces por semana hasta que RL > 3,5 K; vigilar signos de infección
RL < 2 K o RAN < 1 K	Suspender de forma permanente	HC diario hasta que RL > 3,5 K y RAN > 2 K; vigilar infección

Adaptado de Clozapine (Clozaril) package insert, East Hanover, NJ, January 2003, Novartis.

HC, hemograma completo; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; RL, recuento leucocítico.

Ansiolíticos y somníferos

Benzodiacepinas

Los efectos secundarios iniciales más comunes de las benzodiacepinas son sedación y fatiga diurna asociada; suelen ser transitorios y pueden abordarse con un descenso de la dosis o la toma del fármaco antes de dormir. Otros posibles efectos secundarios son mareo, náuseas, descoordinación, ataxia, amnesia anterógrada y debilidad muscular. Infrecuentes, pero

posibles, entre los efectos psicológicos cabe citar un aumento de la irritabilidad/hostilidad y desinhibición paradójica. Los efectos cognitivos son más acusados en ancianos, personas con demencia y pacientes con delirio. A largo plazo los efectos secundarios son poco frecuentes; en un número minoritario de casos se han descrito síntomas depresivos asociados a las benzodiacepinas, así como pérdida de memoria y descoordinación motora persistentes. Por otra parte, los efectos secundarios iniciales pueden ser más duraderos y llegar a empeorar, sobre todo con los fármacos de acción prolongada (como el diacepam) o en pacientes con insuficiencia hepática u otros problemas del metabolismo en el hígado. Estos efectos son menos notorios si se opta por benzodiacepinas de corta acción y fármacos (loracepam, oxacepam, temacepam) que no son objeto de metabolismo oxidativo en el hígado.

Otro episodio adverso grave asociado con el consumo de benzodiacepinas es el mayor riesgo de caídas en los ancianos; en un estudio se encontró un riesgo incrementado de fractura de cadera en las personas de edad avanzada, sobre todo si consumen dosis altas de benzodiacepinas.⁴⁸ Por otra parte, los pacientes en tratamiento con benzodiacepinas parecen tener un riesgo mayor de lesiones por accidentes automovilísticos y de otros tipos, en este segundo caso sobre todo en el período inicial del tratamiento (de 2 semanas a 1 mes). Finalmente, en el contexto del consumo de benzodiacepinas se ha descrito un efecto de depresión respiratoria, especialmente en pacientes con dolencias respiratorias previas. La sobredosis solo con benzodiacepinas no suele ser mortal y suele producir sedación, disartria, confusión, ataxia y descoordinación; sin embargo, se han observado casos de depresión respiratoria, hipotensión, coma y muerte.

Las benzodiacepinas provocan dependencia fisiológica y un síndrome de abstinencia característico y potencialmente peligroso. Este síndrome suele aparecer en las primeras 12-48 h tras la interrupción del consumo de benzodiacepinas de corta acción (como el loracepam); en cambio, en pacientes que toman modalidades de acción más prolongada (como clonacepam o diacepam) puede no producirse hasta entre 2 y 5 días tras la suspensión del fármaco. A consecuencia de este riesgo, en todos los pacientes conviene retirar las benzodiacepinas poco a poco; en los medicamentos de corta acción esta retirada escalonada debe ser muy cuidadosa y, en ocasiones, es necesario cambiar a un fármaco de acción más prolongada (que se retirará gradualmente) cuando la suspensión del de corta acción resulta problemática.⁴⁹ El síndrome de abstinencia de las benzodiacepinas provoca ansiedad, temblores, diaforesis, náuseas, insomnio e irritabilidad; si no se trata, las constantes vitales – especialmente la presión arterial y la frecuencia cardíaca– están a menudo elevadas. Pueden producirse convulsiones tonicoclónicas generalizadas, en general al principio del curso del síndrome. Si se prolonga la abstinencia, aparece delirio, caracterizado por síntomas más intensos, inestabilidad autónoma evidente, y, con frecuencia, síntomas psicóticos. El delirio por la abstinencia de benzodiacepinas se asocia con un riesgo elevado de caídas, insuficiencia cardíaca congestiva, aspiración, trombosis venosa profunda y otras complicaciones médicas graves. En la inmensa mayoría de los pacientes, el desarrollo de un consumo adictivo de benzodiacepinas es poco frecuente y no suele producirse una escalada de la dosis importante; de hecho, en muchos pacientes que toman benzodiacepinas se observan síntomas residuales que podrían mejorar con tratamiento adicional.⁵⁰ Sin embargo, en los pacientes drogadictos se observan tasas relativamente altas de consumo adictivo de benzodiacepinas,^{51,52} y las personas con este trastorno y otros similares conforman un grupo de mayor riesgo de adicción a las benzodiacepinas prescritas.

Somníferos hipnótico-sedantes de corta acción (zolpidem, zaleplón y eszopiclona)

Los efectos secundarios iniciales de estos fármacos son similares a los de las benzodiacepinas, aunque parecen menos frecuentes. La sedación –su efecto deseado– es común y a veces producen somnolencia o fatiga diurna. Otros efectos iniciales comunes son sequedad de boca y cefalea. Menos habituales con dosis estándar del fármaco en pacientes sin problemas metabólicos son la descoordinación, los problemas de memoria, las náuseas y el mareo. Algunos pacientes han descrito un gusto desagradable al tomar eszopiclona. Los efectos secundarios a largo plazo parecen poco frecuentes, aunque en su mayoría estos fármacos solo se han estudiado en consumo de corta duración. Tampoco son habituales la tolerancia y la escalada de la dosis. En general, cuando se siguen las prescripciones la dependencia fisiológica es poco habitual, pero a veces se han descrito síndromes de abstinencia similares a los observados con las benzodiacepinas al suspender bruscamente su consumo tras un período prolongado; los índices de abandono son muy inferiores a los de las benzodiacepinas de corta acción.⁵³

El principal efecto adverso que se ha comunicado con el consumo de zolpidem tiene que ver con problemas del sueño y la conducta, entre ellos sonambulismo y síndrome de ingesta nocturna. Aunque estos fármacos son relativamente seguros en caso de sobredosis, en algunas ocasiones se producen problemas respiratorios y cardiovasculares. El tratamiento de la sobredosis se basa en general en medidas de apoyo y atención a los síntomas.

Ramelteón

Aunque poco frecuentes, los efectos secundarios iniciales asociados con este agonista del receptor de la melatonina pueden incluir mareo, sedación, náuseas y fatiga. Los efectos graves y a largo plazo parecen raros. No se han descrito casos de sobredosis, aunque en un ensayo de posibilidad de consumo adictivo el ramelteón se administró en dosis individuales de hasta 160 mg, y no se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad. No existe ningún síndrome de abstinencia característico al suspender el tratamiento con esta sustancia.

Buspirona

En general, la buspirona se tolera bien. La cefalea, el mareo y las náuseas figuran como sus efectos secundarios más comunes, a los que pueden sumarse inquietud, insomnio y aumento de la ansiedad. En cambio, no se han descrito efectos de sedación, descoordinación y cognitivos asociados. No se conocen efectos secundarios comunes a largo plazo, y no existe dependencia fisiológica ni síndrome de abstinencia. En casos individuales se ha descrito la inducción⁵⁴ y la desaparición⁵⁵ de psicosis al inicio de un tratamiento con buspirona. La sobredosis con este fármaco parece relativamente segura, y entre sus efectos más frecuentes cabe citar mareo, vómitos y sedación; en el contexto de una sobredosis con buspirona pueden producirse convulsiones.⁵⁶

Gabapentina

La gabapentina es de uso frecuente en el tratamiento de la ansiedad. Sus principales efectos secundarios iniciales son similares a los de otros anticonvulsivos: sedación, mareo, náuseas, ataxia, cefalea, temblores y cambios visuales. En general, estos efectos son relativamente leves y, a menudo, transitorios. A largo plazo puede producirse aumento de peso, aunque con menor frecuencia que con el ácido valproico. La gabapentina experimenta un metabolismo hepático mínimo y, por tanto, no se asocia a hepatotoxicidad; los efectos cardiovasculares son también escasos. En una sobredosis, la gabapentina es relativamente segura, debido en parte a su limitada absorción en el aparato digestivo; no obstante, se ha relacionado con sedación, ataxia y diplopía; en caso necesario puede recurrirse a hemodiálisis.

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos

β -bloqueantes

Entre los efectos secundarios iniciales de los β -bloqueantes se incluye bradicardia, mareo/ortostatismo, fatiga, náuseas, diarrea e insomnio. Los efectos de estos bloqueantes pueden afectar a varias enfermedades ([tabla 51-5](#)), así como agravar o provocar un broncoespasmo en personas vulnerables; en estos pacientes podría necesitarse un fármaco más selectivo en β_1 (como el atenolol o el metoprolol) en lugar de los menos selectivos (como el propranolol y el pindolol), que actúan, asimismo, en los receptores β_1 y β_2 . Los pacientes en tratamiento con β -bloqueantes durante períodos de tiempo extensos pueden desarrollar disfunción sexual o síntomas depresivos. Sin embargo, en un gran metaanálisis que analizó la relación entre los β -bloqueantes y la fatiga, la disfunción sexual y la depresión se determinó que estas asociaciones eran bastante débiles, sin que se encontrara un vínculo importante entre la depresión y el consumo de estos bloqueantes; por otra parte, los índices de fatiga (un informe adicional por 57 años-paciente) y disfunción sexual (un informe por 1.999 años-paciente) fueron muy similares a los de placebo,⁵⁷ lo cual no obsta para que puedan producirse reacciones individuales. La sobredosis con β -bloqueantes es grave y provoca bradicardia, hipotensión y más episodios cardíacos importantes, e incluso parada cardíaca. En esta circunstancia son habituales la somnolencia y el letargo, y el propranolol se ha asociado con convulsiones. La retirada brusca tras un consumo prolongado de β -bloqueantes ha producido en algunas ocasiones angina, infarto de miocardio y, raras veces, la muerte en pacientes con arteriopatía coronaria (diagnosticada o no); por tanto, estos fármacos deben retirarse poco a poco tras un consumo prolongado, especialmente en pacientes con arteriopatía coronaria o factores de riesgo cardíacos.

Tabla 51-5

Problemas médicos en los que el consumo de β -bloqueantes tiene efectos adversos

Problema médico	Efectos de los β -bloqueantes relacionados con la dolencia
Diabetes	Puede degradar la respuesta adrenérgica (taquicardia, diaforesis y temblores) a la hipoglucemia

Problema médico	Efectos de los β -bloqueantes relacionados con la dolencia
	Puede inhibir la movilización de la glucosa después de una hipoglucemia, con lo que impide una recuperación rápida
Enfermedad reactiva de las vías respiratorias (p. ej., asma)	Los β -bloqueantes con actividad β_2 producen broncoespasmo y probablemente hipoxia y dificultad respiratoria
Síndrome de Raynaud	Eleva el riesgo de vasoconstricción periférica
Hipertensión	Puede combinarse con un régimen antihipertensivo para originar efectos aditivos en la conducción cardíaca y la hipotensión (sobre todo en los bloqueantes del canal del calcio)

Clonidina

Los efectos secundarios más frecuentes de la clonidina son sequedad de boca, sedación, fatiga y mareo. A veces aparece hipotensión (y ortostatismo), sobre todo en pacientes que la toman en tratamiento con otros antihipertensivos. Menos comunes son las náuseas, la cefalea, la inquietud y la irritabilidad. Aunque infrecuentes, se han descrito también sueños vívidos, pesadillas y disfunción sexual. En una sobredosis pueden aparecer distintos episodios adversos (como bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y letargo), y en casos más graves se observan defectos en la conducción cardíaca, convulsiones y coma. La retirada brusca de la clonidina se ha asociado a inquietud, agitación, temblores e hipertensión de rebote que, en casos raros, provoca encefalopatía hipertensiva o accidentes cerebrovasculares.

Estimulantes

Los efectos secundarios frecuentes de los psicoestimulantes más utilizados (p. ej., metilfenidato, dextroanfetamina, sales de anfetaminas mixtas) comprenden ansiedad, insomnio, inquietud y pérdida de apetito. La presión arterial y la frecuencia cardíaca pueden aumentar tanto en niños como en adultos, y suelen depender de la dosis. Los estimulantes se han asociado con el desarrollo de tics; sin embargo, según estudios controlados, incluso en niños con trastornos de tics concomitantes no se han encontrado índices elevados de estos tics ligados al consumo de psicoestimulantes.^{58,59} Por otra parte, algunos informes han señalado un retraso en el crecimiento en niños tratados con psicoestimulantes; sin embargo, al igual que con los tics, los estudios controlados no han determinado ninguna vinculación sólida con dicho retraso.⁶⁰ Entre los principales efectos cabe reseñar la psicosis y la desorientación, que son raras salvo en las sobredosis. Estas pueden caracterizarse también por hiperpirexia, arritmias, convulsiones y rabdomiólisis. Aunque no se ha descrito ningún síndrome de abstinencia característico, la suspensión brusca de los estimulantes tras su consumo de larga duración se ha relacionado con letargo, disforia, irritabilidad y enlentecimiento psicomotor de forma similar a lo observado con las anfetaminas.

Modafinilo

Los efectos secundarios más comunes del modafinilo son cefalea, náuseas, ansiedad e insomnio. La hipertensión y la taquicardia, aunque poco frecuentes (en menos del 5% de los pacientes), aparecen más que con placebo. El modafinilo no ha sido objeto de un estudio extenso en pacientes con una cardiopatía importante (p. ej., con antecedentes de infarto de miocardio). Se ha asociado con síndrome de Stevens-Johnson, angioedema e hipersensibilidad multiorgánica. Los síntomas más frecuentes en caso de sobredosis son agitación, síntomas digestivos, desorientación/confusión y síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipertensión y dolor torácico); no se han descrito fallecimientos por sobredosis con esta sustancia en solitario. Tampoco se conoce un síndrome de abstinencia específico.

Atomoxetina

Entre los efectos secundarios iniciales de la atomoxetina pueden citarse los problemas digestivos (pérdida de apetito, náuseas y vómitos) y anticolinérgicos (p. ej., disuria inicial/retención, sequedad de boca, estreñimiento), junto con mareo, palpitaciones e insomnio. En un pequeño porcentaje de los pacientes, la frecuencia cardíaca y la presión arterial están elevadas; en los ensayos previos a la comercialización, aproximadamente el 4% de los pacientes pediátricos mostraron incrementos medios en la frecuencia cardíaca de 25 latidos o más hasta un valor de 110 latidos por minuto. En cuanto a los efectos a largo plazo, la atomoxetina se asocia con disfunción sexual tanto en hombres como en mujeres. Además, en los pacientes pediátricos parece darse una ralentización del crecimiento en los primeros 9 meses, que después se normaliza en el transcurso de los 36 meses de tratamiento. Entre los efectos secundarios poco frecuentes, pero graves, de la atomoxetina se incluyen disfunción hepática, que se ha apreciado al menos en tres pacientes desde su comercialización, todos los cuales se recuperaron tras suspender el tratamiento; no se ha recomendado un seguimiento sistemático con pruebas de la función hepática.⁶¹ Además, en los ensayos previos a la comercialización, en un porcentaje bajo de pacientes (aproximadamente 4 de cada 1.000) se observó la aparición de ideación suicida; no se han producido intentos de suicidio. Tampoco se han referido muertes por sobredosis, y las consecuencias más frecuentes son sedación/agitación, síntomas digestivos y taquicardia. No parece existir un síntoma de abstinencia asociado con la suspensión de la atomoxetina.

Anticolinérgicos

Los efectos secundarios más comunes de los anticolinérgicos (como la benzotropina y la difenhidramina) son sequedad de boca, estreñimiento, disuria inicial, taquicardia, espesamiento de las secreciones y piel seca (relacionados con efectos sobre los receptores colinérgicos muscarínicos). Además, es frecuente la sedación, sobre todo con la difenhidramina y sus compuestos relacionados, debido a su acción sobre los receptores histaminérgicos. A veces se producen mareo, temblores, descoordinación, dispepsia e hipotensión; por otra parte, estos fármacos no deben utilizarse en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o hipertrofia prostática benigna, dado que podrían agudizar estas dolencias. Los efectos a largo plazo suelen ser una prolongación de los iniciales. Los anticolinérgicos pueden producir cansancio diurno, lentitud de pensamiento y un claro delirio, especialmente en personas con factores de riesgo de desarrollo de delirio (p. ej., ancianos y personas con demencia u otro síndrome encefálico orgánico). Las sobredosis de los anticolinérgicos

pueden provocar distintos efectos (como ataxia, desorientación/confusión, psicosis/alucinaciones, agitación, taquicardia, prolongación del intervalo QTc, hipotensión, colapso cardiovascular, convulsiones y coma). En la mayoría de los casos, el tratamiento se basa en medidas de apoyo; pueden utilizarse hipotensores para la hipotensión. En pacientes con síntomas resistentes se administra fisostigmina; a menudo este fármaco es eficaz, aunque puede provocar bradiarritmias, asistolia, convulsiones y efectos digestivos importantes; está contraindicado en pacientes con prolongación de los intervalos PR o QRS. Sin embargo, la fisostigmina es eficaz y, según un estudio, más segura y útil que las benzodiacepinas en el tratamiento de pacientes con delirio en caso de toxicidad de los anticolinérgicos.⁶²

Topiramato

El anticonvulsivo topiramato no es un estabilizador del estado de ánimo establecido, pero se ha utilizado en el tratamiento del alcoholismo y el consumo adictivo de cocaína. Sus efectos secundarios iniciales más destacados son neurológicos (incluidos parestesias, problemas de memoria y atención, mareo, sedación, fatiga, ansiedad y pérdida del gusto); el insomnio y el deterioro visual son menos frecuentes. En hasta un tercio de los pacientes se produce pérdida cognitiva. En cierta medida, los efectos secundarios digestivos (p. ej., náuseas, anorexia, dispepsia, diarrea) son también frecuentes. La mayor parte estos efectos –aparte de la pérdida de apetito, las parestesias y el enlentecimiento cognitivo– suelen mejorar con el tiempo. A largo plazo, los efectos secundarios incluyen pérdida de peso (en torno al 7% de los tratamientos con 200-400 mg/día).⁶³ Aproximadamente en el 1% de los pacientes puede producirse también nefrolitiasis, derivada de la inhibición de la anhidrasa carbónica. Un efecto adverso raro, pero grave, es la miopía aguda con glaucoma secundario de ángulo cerrado; este síndrome provoca dolor ocular bilateral y visión borrosa y es consecuencia de un aumento en la presión intraocular. Suele aparecer en el primer mes y se resuelve al suspender el tratamiento con topiramato. También se ha descrito acidosis metabólica, por lo que se ha recomendado controlar de forma intermitente las concentraciones séricas de bicarbonato. El topiramato no tiene efectos cardíacos importantes y no se ha asociado con insuficiencia hepática cuando se utiliza en solitario. La sobredosis puede producir letargo agudo, confusión, defectos visuales y una acidosis metabólica importante, aunque normalmente no letal; si fuera necesario puede aplicarse hemodiálisis.

Acamprosato

El acamprosato se usa en el tratamiento del alcoholismo para reducir el riesgo de recaídas. Los efectos secundarios más frecuentes que se le asocian son diarrea y malestar digestivo, que lleva a índices de suspensión del tratamiento de hasta el 2%. Con alguna frecuencia se ha descrito también prurito. En los informes de casos se ha observado como complicación un eritema multiforme, aunque como un episodio extremadamente raro. El acamprosato está contraindicado en pacientes con deterioro renal agudo, y, si el problema renal es moderado, deben realizarse ajustes de la dosis. La manifestación más común en caso de sobredosis es la diarrea; en tal caso, el tratamiento suele basarse en la atención a los síntomas y medidas de apoyo.

Naltrexona

La naltrexona se utiliza para tratar los trastornos por consumo de drogas y otras sustancias con el fin de reducir el ansia y mejorar los índices de abstinencia. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareo, astenia y cefalea. La naltrexona está contraindicada en personas con hepatitis aguda o insuficiencia hepática. En algunos pacientes se ha asociado con una elevación de las enzimas hepáticas, y algunos médicos realizan pruebas de función hepática antes del inicio (y, periódicamente, también después). Dado su antagonismo por los receptores de los opioides, puede precipitar una abstinencia aguda si se suministra a pacientes que han consumido opioides en los últimos 7-10 días, por lo que en estos pacientes debe evitarse. La sobredosis se suele abordar con medidas de apoyo.

Buprenorfina

La buprenorfina es un receptor de opioides parcial utilizado en pacientes con trastornos en el consumo de opioides para el abordaje terapéutico de una abstinencia aguda y como un medio de mantenimiento para prevenir las recaídas. Se le suele añadir naloxona en formulación sublingual para tratar el trastorno de consumo de opioides, con lo que se evita la inyección i.v. de este fármaco. Los efectos secundarios de la buprenorfina son semejantes a los de otros opioides –sedación, náuseas, mareo, estreñimiento, efectos cognitivos y retención urinaria–, además de depresión respiratoria, sobre todo en dosis altas. La depresión respiratoria es menos probable que con los agonistas de opioides completos debido a un efecto de límite superior.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Nelson JC, Mazure C, Quinlan DM, et al. Drug-responsive symptoms in melancholia. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(7):663–668.
2. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279(4):287–291.
3. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 2004;45(5):371–377.
4. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*. 2000;108(1):2–8.
5. Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. *Chest*. 2004;125(4):1561–1576.
6. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ*. 1996;155(5):519–527.

7. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):337–344.
8. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1–13.
9. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ.* 2013;346:f288.
10. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(10):502–508.
11. Waring WS, Graham A, Gray J, et al. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(6):881–885.
12. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM.* 2003;96(5):369–374.
13. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* 2001;24(3):183–197.
14. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20(5):327–341.
15. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):686–692.
16. Maramattom BV. Duloxetine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and seizures. *Neurology.* 2006;66(5):773–774.
17. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, et al. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005;89(1–3):207–212.
18. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, et al. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(3):99–104.
19. Nambudiri DE, Mirchandani IC, Young RC. Two more cases of trazodone-related syncope in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1989;2(4):225.
20. Aronson MD, Hafez H. A case of trazodone-induced ventricular tachycardia. *J Clin Psychiatry.* 1986;47(7):388–389.

21. Thompson Jr JW, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(10):430–433.
22. Laughren TP, Gobburu J, Temple RJ, et al. Vilazodone: clinical basis for the US Food and Drug Administration's approval of a new antidepressant. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1166–1173.
23. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1155–1159.
24. Joffe H, Hall JE, Cohen LS, et al. A putative relationship between valproic acid and polycystic ovarian syndrome: implications for treatment of women with seizure and bipolar disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2003;11(2):99–108: PubMed PMID: 12868510.
25. Latimer PR. Tardive dyskinesia: a review. *Can J Psychiatry*. 1995;40(7 Suppl. 2):S49–S54.
26. Khan IA. Twelve-lead electrocardiogram of torsades de pointes. *Tex Heart Inst J*. 2001;28(1):69: Pubmed Central PMCID: 101137.
27. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686–1696.
28. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27(2):596–601, 2004.
29. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013.
30. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934–1943.
31. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2335–2341.
32. Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(4):477–489.
33. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):464–470.

34. Wang SM, Han C, Lee SJ, et al. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. *Clin Drug Investig*. 2012;32(8):497–512.
35. Citrome L. Iloperidone: a clinical overview. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(Suppl. 1):19–23.
36. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63(12):1762–1784.
37. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;145(1–3):101–109.
38. Huffman JC, Stern TA. QTc prolongation and the use of antipsychotics: a case discussion. *Primary care companion to J Clin Psychiatry*. 2003;5(6):278–281.
39. Heinrich TW, Biblo LA, Schneider J. Torsades de pointes associated with ziprasidone. *Psychosomatics*. 2006;47(3):264–268.
40. Schultz SCOS, Kotlyar M. *Olanzapine*. ed 2. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2006.
41. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002;325(7358):243.
42. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346(1):16–22.
43. Larach VW, Zamboni RT, Mancini HR, et al. New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12, 8 and 5 years of video follow-up. *Schizophr Res*. 1997;28(2–3):231–246.
44. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162–167.
45. Honigfeld G. Effects of the clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatr Serv*. 1996;47(1):52–56.
46. Novartis *Clozapine (Clozaril) package insert*. NJ: East Hanover; 2003.
47. Macfarlane B, Davies S, Mannan K, et al. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1707–1709.

48. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):892–898.
49. Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW. The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psycho-pharmacol*. 1987;7(3):175–178.
50. Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, et al. Longitudinal course of panic disorder: findings from the Massachusetts General Hospital Naturalistic Study. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl. A):12–16.
51. Busto UE, Romach MK, Sellers EM. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(1):51–57.
52. Woody GE, O’Brien CP, Greenstein R. Misuse and abuse of diazepam: an increasingly common medical problem. *Int J Addict*. 1975;10(5):843–848.
53. Lader M. Zopiclone: is there any dependence and abuse potential? *J Neurol*. 1997;244(4 Suppl. 1):S18–S22.
54. Trachman SB. Buspirone-induced psychosis in a human immunodeficiency virus-infected man. *Psychosomatics*. 1992;33(3):332–335.
55. Medrano J, Padierna JA. Disappearance of psychosis after buspirone treatment. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):293.
56. Catalano G, Catalano MC, Hanley PF. Seizures associated with buspirone overdose: case report and literature review. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(6):347–350.
57. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288(3):351–357.
58. Law SF, Schachar RJ. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(8):944–951.
59. Tourette’s Syndrome Study G Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2002;58(4):527–536.
60. Lahat E, Weiss M, Ben-Shlomo A, et al. Bone mineral density and turnover in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving methylphenidate. *J Child Neurol*. 2000;15(7):436–439.
61. Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, et al. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatrics*. 2006;148(6):831–834.

62. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, et al. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med.* 2000;35(4):374–381.

63. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 1):S66–S71.

SNC PHARMA