

¿Es pitjor el remei que la malaltia?

L'ús de psicofàrmacs pel tractament de trastorns del comportament: una visió crítica des de la Neurociència



DoCiència

ESCOLA D'ESTIU
El Món del Cervell
7 de Juliol de 2015



Ferran Martínez Garcia, femartin@uji.es

Lab. de Neuroanatomia Funcional - NeuroFun
Unitat Predepartamental de Medicina
Fac. Ciències de la Salut
Universitat Jaume I, Castelló

¿Es peor el remedio que la enfermedad?

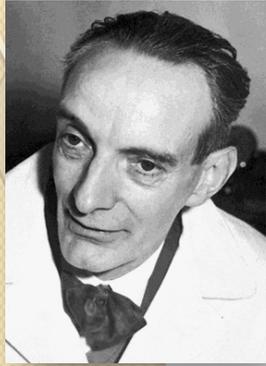
- Objetivo, promover un debate sobre el uso de psicofármacos en niños: ¿es pertinente? ¿tiene riesgos?
- Historia del origen de los psicofármacos
 - Neurolépticos y antidepresivos: riesgos y beneficios
- Los estimulantes anfetamínicos: el metilfenidato
 - Farmacología y usos terapéuticos
 - Uso infantil en el tratamiento del TDAH: riesgos y beneficios a corto plazo
 - Riesgos a largo plazo: estudios en roedores
 - El cerebro infantil: plasticidad = riesgo
- Conclusiones y reflexiones críticas: ¿qué es un trastorno del comportamiento?

Los orígenes Psicofarmacología

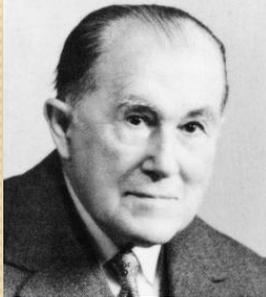
- Los psicofármacos entran en el cerebro
- Alteran el delicado equilibrio del sistema nervioso central
- Modifican la función mental
- Antihistamínicos: Atarax para dormir
- De los antihistamínicos a los antipsicóticos



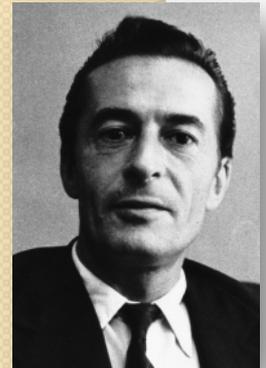
De los antihistamínicos a los antipsicóticos



D Bovet
(1907-1992)



P. Charpentier



H-M Laborit
(1914-1995)

- 1935. Daniel Bovet (Institute Pasteur; Nobel 1957) sintetiza la timoxietildietilamina: un antihistamínico tóxico
- 1951. Paul Charpentier (Rhône Poulenc), intentar mejorarlo sintetizando una fenotiazina, la prometazina o clorpromazina y comprueba que tiene efectos centrales
- 1952. Henrie-Marie Laborit (cirujano del hospital Val de Grâce, Paris) administra clorpromazina para evitar el shock quirúrgico “por hibernación”: tranquiliza sin sedar excesivamente
- Administra el fármaco a un paciente psicótico incontrolable. Objetivo: tranquilizar sin sedar
- Tras 20 días, el paciente es dado de alta sin alucinaciones

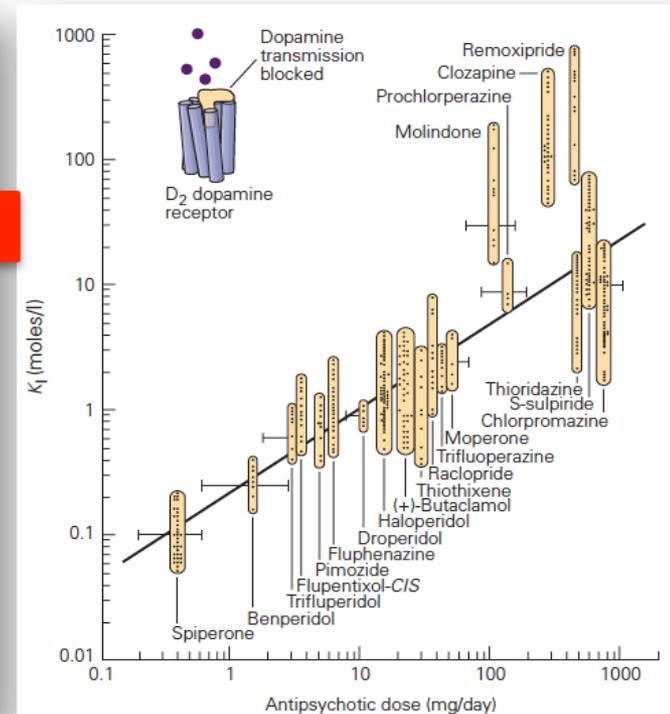
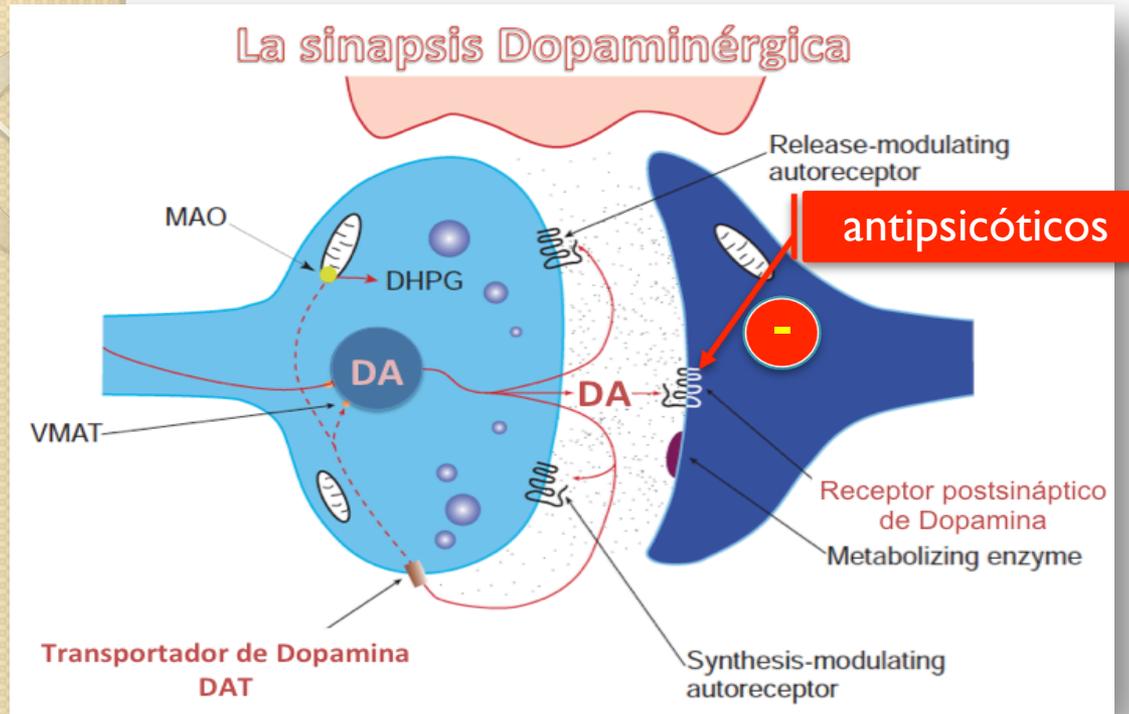
¿Qué hacen los antipsicóticos?

- 1950. Paul Charpentier pide a Simone Courvoisier que pruebe la clorpromazina en ratas
- Las ratas tratadas tardaban más en subir una cuerda para comer (a lo que se las había entrenado): apatía
- Disminuía la actividad espontánea
- Disminuía el vómito inducido por drogas (apomorfina). Primperan
- Disminuía la respuesta de huida condicionada (p. e. a un tono que predice un castigo) pero no la incondicionada (al castigo en sí)
- Estos tests se han gastado para identificar nuevos antipsicóticos

Simone
Courvoisier



¿Qué hacen los antipsicóticos?



- Los antipsicóticos clásicos interfieren con la neurotransmisión mediada por la dopamina (DA)
- Son **antagonistas** del receptor de tipo D₂. A mayor afinidad por el mismo, menor es la dosis que se necesita

Pero, ¿sabemos que es la esquizofrenia?

- Es una enfermedad mental grave, cuyos síntomas son de dos tipos:
 - ✓ Positivos: alucinaciones (auditivas) y delirios o fabulaciones
 - ✓ Negativos: falta de motivación, actividad y habla, anhedonia y falta de reactividad emocional
- Las primeras hipótesis plausibles acerca de la naturaleza de la esquizofrenia proceden de la eficacia de los neurolepticos
- Se trataría de un desequilibrio en los sistemas dopaminérgicos, por exceso o defecto en función de la zona del cerebro

Pero, ¿sabemos que es la esquizofrenia?

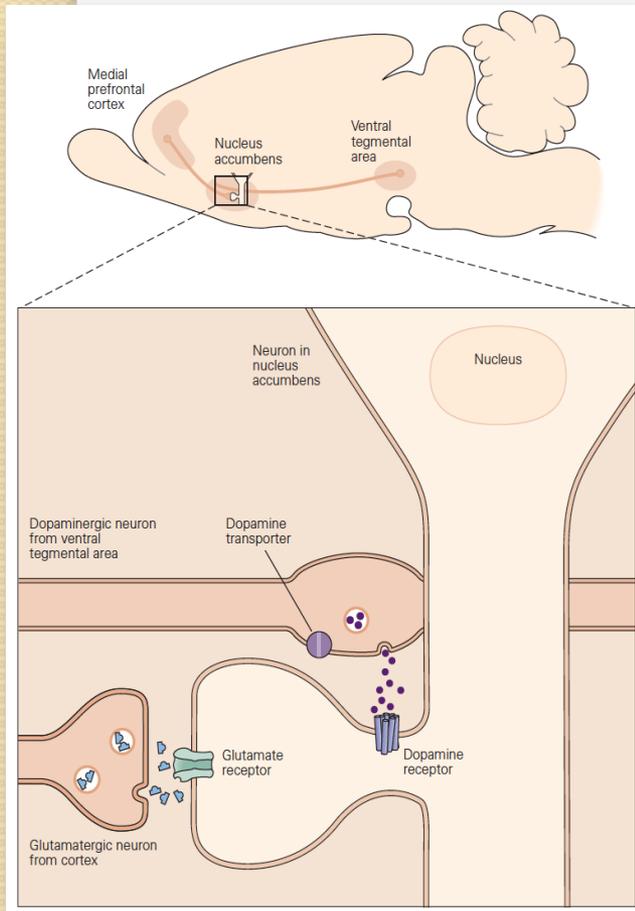
La esquizofrenia es una malformación cerebral visible al comparar dos gemelos, uno esquizofrénico el otro no



Unaffected twin



Schizophrenic twin



- Esta malformación afecta a varios sistemas neuroquímicos
- El poder de la fenciclidina provocando brotes psicóticos, demuestra un papel del glutamato en la génesis de los trastornos psicóticos
- Posiblemente la alteración de la transmisión de dopamina es secundaria a la de glutamato

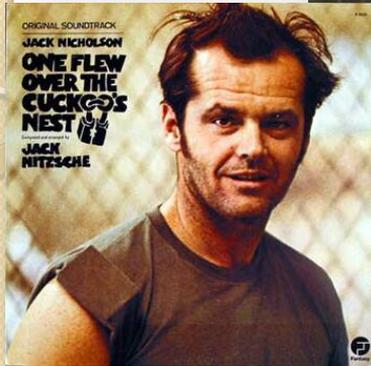
Los neurolepticos

¿Por qué los usamos aun?

- Se descubrieron por casualidad: hoy no sería posible
- La naturaleza de la esquizofrenia se dedujo erróneamente de la efectividad de los neurolepticos: la hipótesis de la dopamina
- Aun no se conoce de verdad el mecanismo de acción de los neurolepticos:
 - ✓ El efecto farmacológico (antagonizar la dopamina) es inmediato
 - ✓ El efecto terapéutico requiere 15-20 días de acción continuada
- Los neurolepticos dan muchos efectos secundarios
 - ✓ **Parkinsonismos:** bradicinesia, rigidez facial
 - ✓ **Disquinesia tardía:** tics o movimientos involuntarios de cara, extremidades o tronco
 - ✓ Los neurolepticos atípicos (clozapina, risperidona...)
- Los neurolepticos no son muy efectivos con los síntomas negativos de la esquizofrenia, sólo con los positivos

CONCLUSIÓN

Los neurolépticos: una historia difícil con final “feliz”



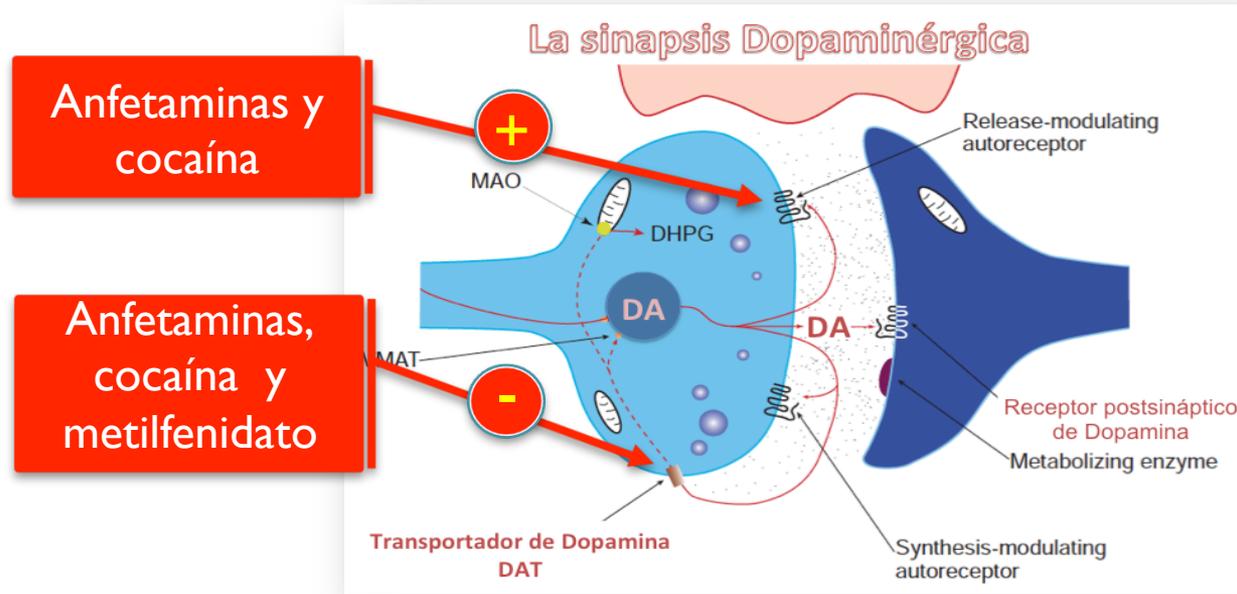
- La esquizofrenia es absolutamente incapacitante: destruye la vida personal y familiar
- Los neurolépticos eran una alternativa a los *frenopáticos* o la lobotomía: permiten “normalizar” la vida personal y familiar del enfermo
- ✓ Los **beneficios** superan a los **riesgos** y los **perjuicios**
- Lo mismo ocurre con los antidepresivos

El uso terapéutico de estimulantes

El estimulante más usado como fármaco es el metilfenidato (MF). Se usa para el tratamiento de:

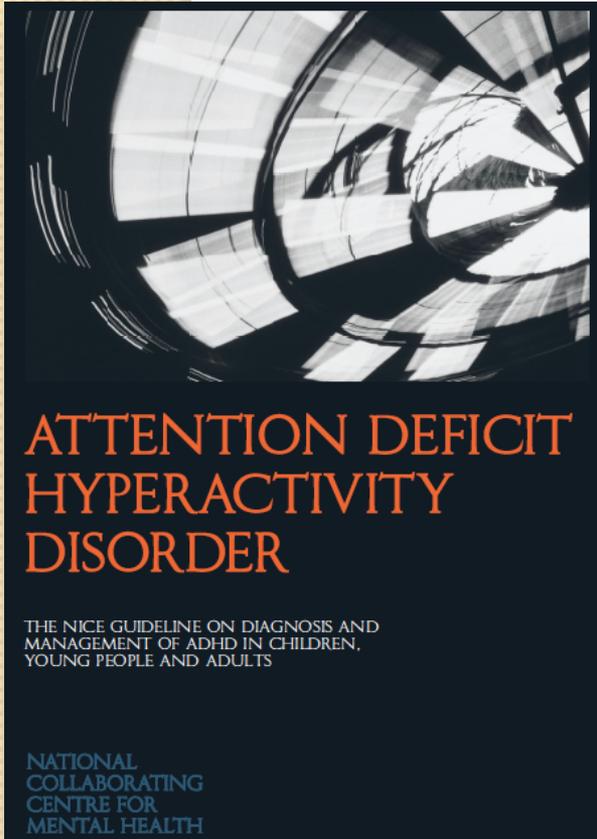
- ✓ Narcolepsia
- ✓ Regulación de la ingesta en situaciones patológicas puntuales
- ✓ Trastorno con déficit de atención y hiperactividad: **población infantil 5-12 años,** ahora también en adultos

El uso terapéutico de estimulantes



- Los estimulantes son agonistas de la dopamina (DA)
- Las anfetaminas estimulan autoreceptores que liberan dopamina a la sinapsis
- Las anfetaminas y el metilfenidato inhiben la recaptación sináptica de este neurotransmisor
- Algunos estimulantes tienen, además, otros efectos farmacológicos

El uso terapéutico de estimulantes



National Institute for Health & Clinical Excellence, NICE (UK)

A. Riesgos a corto plazo, efectos secundarios:

- Pérdida de hambre, de peso, parada del crecimiento
- Insomnio
- Manía, desorden psicopático
- Dependencia del fármaco: las presentaciones de liberación lenta disminuyen este efecto
- Epilepsias

Graves, pero relativamente fáciles de evaluar

Baja frecuencia a las dosis habituales

B. ¿Hay riesgos a largo plazo?

“A pesar de la gran cantidad de bibliografía que indica beneficios a corto plazo de la medicación estimulante en niños con TDAH (Spencer et al., 1996), todavía es incierto si el equilibrio riesgo-beneficio recomienda un tratamiento a largo plazo (Poulton, 2006).”

Estudios en roedores

Las drogas estimulantes tienen efectos a largo plazo

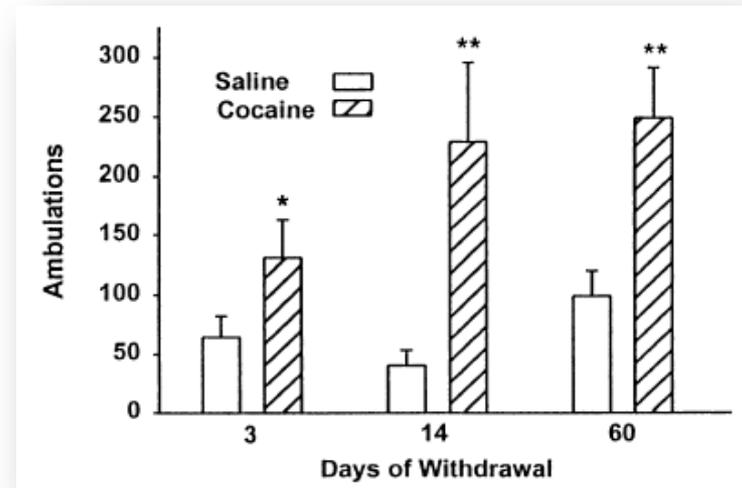
Cocaína 15 mg/Kg
↓
Cocaína 15 mg/Kg
↓
Cocaína 15 mg/Kg
↓
Cocaína 15 mg/Kg
↓
Cocaína 15 mg/Kg
↓

Cocaína 7.5 mg/Kg
↓

Día 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 14 18 19 20

- Los estimulantes provocan hiperlocomoción: **respuesta psicomotora**
- La exposición reiterada a estimulante (5-7 días) provoca **sensibilización**: hiperlocomoción exagerada en respuesta a una dosis de droga
- La sensibilización no remite con la abstinencia: **continúa tras 2 meses**
- Ocurre con cocaína y anfetaminas
- ¿Ocurrirá con metilfenidato?

Sensibilización con cocaína

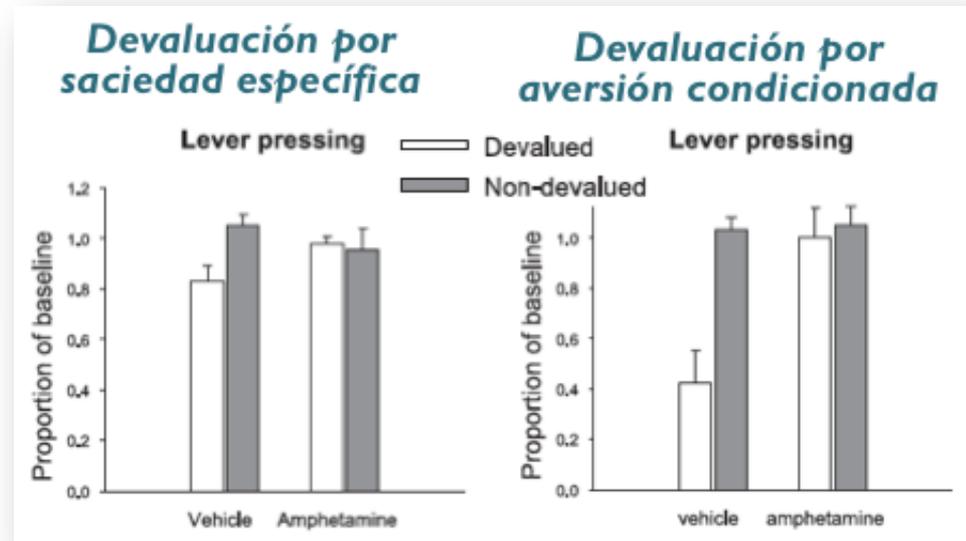


Estudios en roedores

Los anfetamínicos facilitan hábitos inflexibles: ¿TOC, adicción?



Nelson A, Killcross S (2006)
Amphetamine exposure enhances habit formation. *J Neurosci* 26:3805–3812.



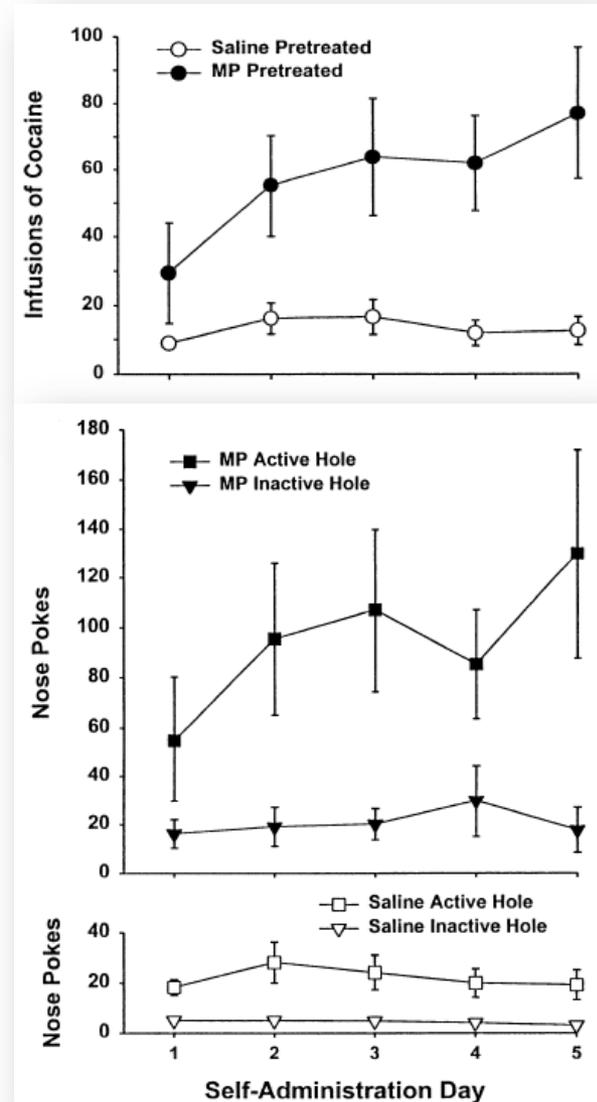
- 15 días de tratamiento con **2.5 mg/Kg** de anfetamina diarios
- Entrenamiento en una tarea instrumental: apretar la palanca es premiado con un líquido dulce y aromático
- Se devalúa el premio por saciedad específica y aversión condicionada con un hemético. Se repite el test
- La devaluación no afecta a la respuesta en ratas sensibilizadas con anfetamina. Su comportamiento ya no busca el premio, se ha transformado en un hábito compulsivo: ¿adicción, TOC?

Estudios en roedores

Dosis bajas de MF facilitan la adicción a la cocaína

- 7 días de tratamiento con **2 mg/Kg** de MF
- Tras **2 semanas** de abstinencia realizamos un test instrumental de autoadministración de cocaína:
 - ✓ Cuando la rata mete la nariz en el **agujero activo** recibe 75 $\mu\text{g/Kg}$ de cocaína intravenosa
 - ✓ En el **agujero inactivo** no recibe nada
- Medimos la cantidad de cocaína que se inyecta y el número de veces que mete la nariz en ambos agujeros

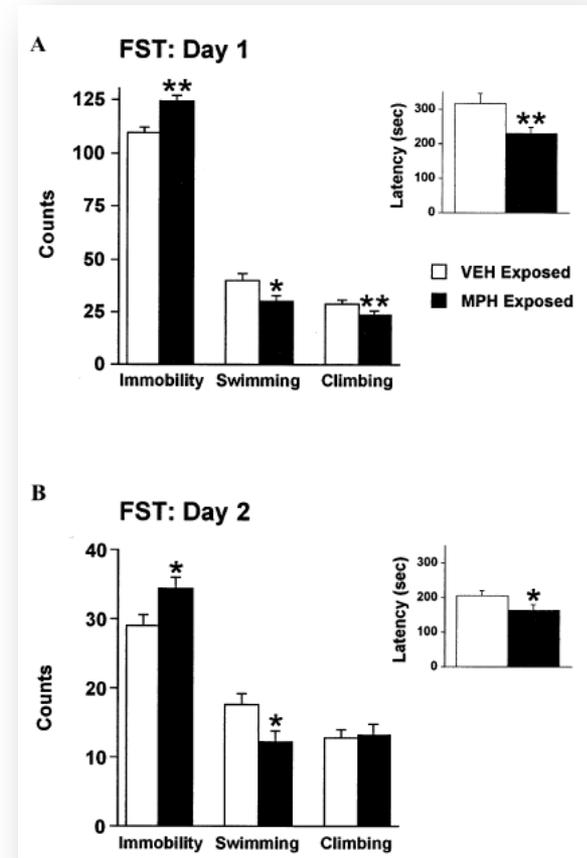
Brandon et al. 2001. **Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats.** Neuropsychopharmacology. 25:651-61.



Estudios en roedores

Efecto pro-depresivo a largo plazo del Metilfenidato

- 15 días de tratamiento con 2 dosis de **2 mg/Kg** de MF durante la **preadolescencia** (P20-35)
- Un mes después (edad adulta) test
- Se realizan dos test de depresión, el *forced swim test* (FST): se echa la rata a agua y se ve cuando se rinde y deja de nadar
- Los antidepresivos alargan la lucha
- El tratamiento preadolescente con MF la acorta: tiene un efecto pro-depresivo a largo plazo



Carlezon WA Jr, Mague SD, Andersen SL. 2003. Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biol Psychiatry* 54(12):1330-7

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES (I)

¿Hemos evaluado bien riesgos-beneficios del uso de MF?

La **evaluación de riesgos** a largo plazo requeriría un complejo seguimiento a ≈ 10 años (durante y tras tratamiento), con un grupo control (preferiblemente placebo; doble ciego) controlando todas las variables socio-educativas.

- ✓ ¿A quien beneficiaría un estudio así?
- ✓ ¿Quién pagaría para hacerlo?

El *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD* (MTA; 2008) analizó a 14, 24 y 36 meses, 579 niños clasificados en 3 grupos:

- ✓ Tratados con MF, terapia comportamental intensiva (TCI), o tratamiento combinado
- ✓ A 14 meses el resultado era mejor con MF (solo o combinado) que sólo con TCI
- ✓ A 24 y 36 meses las diferencias desaparecían: todos habían mejorado por igual

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES (I)

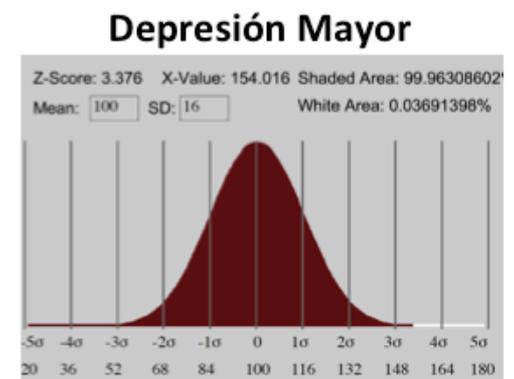
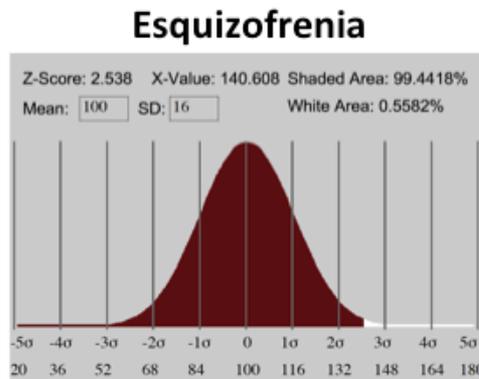
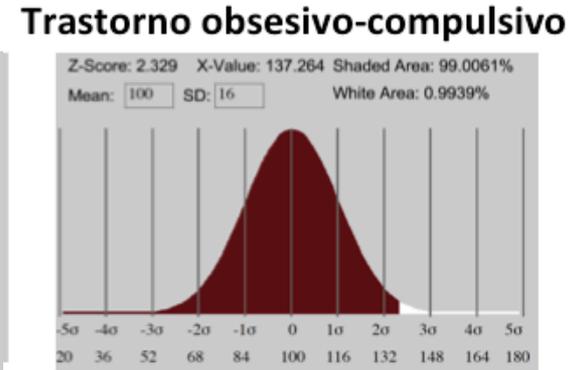
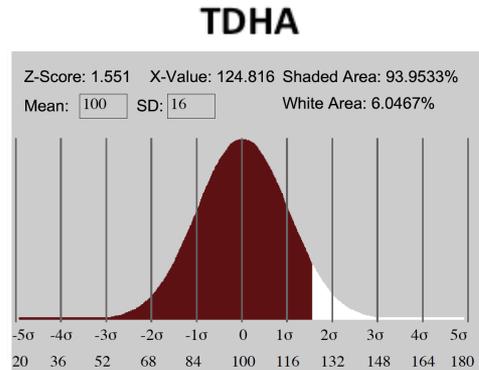
¿Hemos evaluado bien riesgos-beneficios del uso de MF?

- Los estudios de **evaluación de riesgos** a largo plazo fueron revisados en la Guía NICE (*National Institute for Health & Clinical Excellence*) sobre TDAH. A 0.5-4 años vista, los resultados indican:
 - ✓ Pérdida de peso y altura (en algún estudio se ve recuperación tras el tratamiento)
 - ✓ Insomnio
 - ✓ Irritabilidad
 - ✓ Aparición de tics
 - ✓ Aumento de presión arterial sistólica
 - ✓ No parece haber efecto en aparición de delincuencia o en la relación materno-filial.
- Los estudios a más largo plazo, sobre el efecto de la medicación durante la preadolescencia sobre la adolescencia o edad adulta son escasos y no concluyentes

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES (2)

¿Tenemos una epidemia de TDAH?

- Reino Unido: 3.62% en niños y 0.85% en niñas
- La media mundial (OMS) \approx 5,3%
- USA: Afroamericanos (5.65%), hispanos (3.06%), blancos (4.33%)
- En España: 5-7%
- Colombia, México: 15-19%



Parece evidente que:

- Los criterios diagnósticos no son homogéneos
- En algunas culturas se tiende a sobrediagnosticar ¿Y aquí?
- La guía NICE discute esto en relación con la naturaleza del TDAH

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES (3)

¿Por qué se tiende a sobrediagnosticar TDAH?

I. Los criterios diagnósticos son subjetivables y no son cuantificables: todo se basa en un “no suele” o “suele” DSM.IV)

A-I) Presenta seis o más de los siguientes síntomas de falta de atención durante al menos 6 meses **con una intensidad superior a la que normalmente manifiestan las personas de su misma edad:**

Desatención

- No **suele** prestar atención a los detalles. Comete errores frecuentemente en el colegio, el trabajo u otras actividades.
- **Le cuesta** mantener la atención en tareas o actividades de tipo lúdico.
- **Parece** que no escucha cuando se le habla.
- **No suele** finalizar las tareas o encargos que empieza y **no suele** seguir las instrucciones que se le mandan, sin ser por un comportamiento negativista o por una incapacidad para comprender las instrucciones.
- **Le resulta complicado** organizar tareas y actividades.
- Intenta evitar realizar tareas que le suponen un esfuerzo mental sostenido (actividades escolares o tareas domésticas).
- Pierde objetos frecuentemente (ejercicios, lápices, libros, juguetes...)
- Se distrae con cualquier estímulo irrelevante.
- Es descuidado en las actividades de la vida diaria

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES (3)

¿Por qué se tiende a sobrediagnosticar TDAH?

2. No hay correlatos fisiológicos del TDAH, más allá de los meramente comportamentales: pruebas bioquímicas, neuroimagen...
3. El diagnóstico se suele realizar vicariamente, a través del informe de los padres y/o los maestros: ¿son observadores imparciales?
4. Hay una presión creciente sobre el médico por diagnosticar TDAH:
 - Por parte de los padres: si el niño tiene TDAH los padres sienten el alivio de no sentirse responsables. Se descarta un problema de errores en la educación
 - Los maestros: el diagnóstico del niño con problemas de comportamiento en clase ayuda a conseguir apoyo
 - Los padres de los compañeros: los problemas de comportamiento escuela repercuten en los compañeros y se espera que el MF cambie la situación
5. Evidentemente, el MF es un gran negocio para las compañías farmacéuticas

Todos se benefician: excepto, quizás, el niño



Gràcies per la vostra atenció

Ferran Martínez García
femartin@uji.es

<http://neurofunuji.blogspot.com.es>