

Avances en la farmacoterapia del trastorno por estrés postraumático

Dr. Charles R. Marmar, Dr. Thomas C. Neylan y Dr. Frank B. Schoenfeld

RESUMEN

¿Qué medicamentos son los indicados para el tratamiento de casos agudos y crónicos de trastorno por estrés postraumático (TEPT)? Este trabajo presenta los avances en la psicofarmacología del TEPT, con especial atención en los antiadrenérgicos, antidepresivos, ansiolíticos y estabilizadores del estado de ánimo, así como recomendaciones sobre tratamiento derivadas de un conocimiento cada vez mayor de la biología del TEPT. Se examina la farmacoterapia adecuada para una sintomatología específica que incluye enojo, irritabilidad, insomnio y pesadillas. También se presentan los resultados de estudios clínicos controlados, aleatorios y multicéntricos, recientemente realizados con inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina. Asimismo, se analiza la farmacoterapia del TEPT en niños y adolescentes, y se incluyen recomendaciones sobre dosificación. Además, se presenta un modelo por etapas, con recomendaciones sobre la farmacoterapia adecuada para las primeras horas, días, semanas, meses, años y décadas posteriores al evento traumatizante. Por último, se mencionan algunas orientaciones futuras para la investigación en torno a la psicofarmacología del TEPT.

RESUMO

Avanços na farmacoterapia para o transtorno de estresse pós-traumático

Quais são os remédios indicados para o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) agudo e crônico? Apresentam-se os avanços na farmacologia do TEPT, dando especial atenção aos agentes adrenergéticos, antidepressivos e ansiolíticos, e aos estabilizadores do humor. As recomendações para o tratamento estão associadas com o crescente conhecimento da biologia do TEPT. É revisada a farmacoterapia de sintomas específicos, incluídos a ira, a irritabilidade, a insônia e os pesadelos. São apresentados também os resultados conseguidos nos recentes ensaios controlados e randomizados, realizados em diferentes lugares, de inibidores seletivos de recaptura de serotonina. Comenta-se a farmacoterapia do TEPT em crianças e adolescentes, assim como as doses recomendadas. Mostra-se um modelo de fases com a farmacoterapia recomendada para as pessoas que sofreram algum trauma nas primeiras horas, dias, semanas, meses, anos e décadas depois dos eventos traumáticos. Da mesma forma, são comentadas as diretrizes para o futuro da pesquisa psicofarmacológica para o TEPT.

ABSTRACT

Advances in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder

What medications are indicated for the treatment of acute and chronic posttraumatic stress disorder (PTSD)? Advances in the psychopharmacology of PTSD are presented focusing on adrenergic agents, antidepressants, antianxiety agents, and mood stabilizers. Treatment recommendations are linked to an emerging understanding of the biology of PTSD. Pharmacotherapy of specific symptoms including anger, irritability, insomnia and nightmares are reviewed. Results of recent multisite, randomized, controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors are also presented. Pharmacotherapy of PTSD in children and adolescents is discussed, including recommended dose ranges. A stage model is presented with recommendations for pharmacotherapy of trauma survivors in the first hours, days to weeks, months, years, and decades following traumatic events. Future directions in psychopharmacology research for PTSD are also addressed.

Introducción

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por la exposición a un evento traumatizante generador de un sufrimiento acusado, la reexperimentación de los síntomas, la evitación y el embotamiento de la reactividad emocional, y el aumento en los niveles de activación. Los estudios aleatorios controlados de gran alcance sobre el manejo del trastorno son escasos, y no empezaron a realizarse sino hasta hace muy poco. Buena parte de los datos de que se dispone al respecto se han derivado de estudios clínicos abiertos (sin ocultación), de alcance limitado. Esta revisión se propone poner de relieve

los principales hallazgos de los estudios farmacológicos, así como analizar las directrices establecidas y orientaciones futuras en materia de tratamiento farmacológico del TEPT. Se incluye una tabla en la que se sintetizan las dosis adecuadas y los posibles efectos colaterales de los medicamentos para el manejo del estrés postraumático.

Antiadrenérgicos

El TEPT se caracteriza por una desregulación adrenérgica.¹ Al normalizar la actividad adrenérgica central y periférica, los bloqueadores beta-adrenérgicos y los agonistas

El Dr. Marmar es profesor, vicepresidente y jefe adjunto de personal del área de salud mental, el Dr. Neylan es profesor ayudante en residencia y director médico del programa sobre TEPT, y el Dr. Schoenfeld es director del programa sobre TEPT y jefe adjunto de personal del área de salud mental, todos en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de California, en San Francisco, y en el Centro Médico del Departamento de Veteranos (Department of Veterans Affairs Medical Center), en San Francisco, CA

Enfoque clínico

Tabla 1
Dosis recomendadas y efectos colaterales más comunes de los fármacos utilizados en el tratamiento del TEPT

Fármaco	Dosis habitual para adultos/ Dosis pediátrica (mg/día)	Efectos colaterales más comunes
Agentes antiadrenérgicos		
Propranolol	40–160/20–160	Bradycardia, hipotensión, fatiga
Clonidina	0.2–0.6/0.5–0.6	Sequedad de boca, somnolencia, mareo
Guanfacina	0.5–3/0.5–6.0	Sequedad de boca, somnolencia, mareo por la noche
Benzodiacepinas		
Alprazolam	0.25–6	Somnolencia, aturdimiento, dependencia
Ansiolíticos		
Bupiróna	30–60	Mareo, náusea, dolor de cabeza
Estabilizadores del estado de ánimo y antiepilépticos		
Carbamacepina	500–1,000/200–1,000	Mareo, somnolencia, náusea Riesgos: depresión de la médula ósea, disfunciones hepáticas y renales
Ácido valproico	250–2,000/125–1,750	Náusea, vómito, fluctuaciones en el peso, sedación Riesgos: disfunción hepática
Carbonato de litio	600–1,800/300–1,500	Temblores, poliuria, náusea, vómito
Antagonistas de los receptores de opioides		
Naltrexona	25–50	Insomnio, ansiedad, náusea, baja energía
ISRS		
Fluoxetina	20–80	Nerviosismo, inquietud, ansiedad, insomnio
Sertralina*	50–200	Náusea y vómito
Paroxetina	20–50	Náusea y vómito, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación
Fluvoxamina	100–250	Náusea y vómito, dolor de cabeza, sequedad de boca, sedación

* Único medicamento aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para el tratamiento del TEPT. Todos los demás medicamentos se prescriben sin aprobación oficial estadounidense. Nota: Las recomendaciones de dosis corresponden al consenso clínico.

TEPT=: trastorno por estrés posttraumático; ISRS=inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina.

Marmor CR, Neylan TC, Schoenfeld FB. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 2. Núm. 3, 2002.

α_2 -adrenérgicos pueden reducir la activación de la ansiedad en pacientes con TEPT. El propranolol es un betabloqueante no selectivo de vida media relativamente corta que, al inhibir los receptores adrenérgicos, reduce la activación autónoma periférica. De acuerdo con los resultados de Famularo y colegas, el propranolol redujo los síntomas de TEPT en 11 niños maltratados.² Por su parte, dos estudios clínicos de corto alcance evaluaron la eficacia del propranolol en adultos con estrés posttraumático y encontraron que la sustancia resultó ser un tratamiento adecuado para el TEPT en veteranos de Vietnam, pero no en refugiados camboyanos.³ Asimismo, la capacidad del propranolol para reducir la consolidación de los recuerdos emotivos⁴ sugiere que el tratamiento inmediato con antiadrenérgicos puede estar justificado.

Los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos, tales como la clonidina y la guanfacina, actúan centralmente en los autoreceptores de las neuronas noradrenérgicas para inhibir la activación celular propagada en el locus coeruleus y para reducir la liberación de norepinefrina.⁵ Al inhibir la liberación de norepinefrina, los agonistas α_2 -adrenérgicos pueden interrumpir la cadena de respuestas adrenérgicas, glucocorticoides, inmunitarias y de otra índole que suele activarse ante factores estresantes agudos. Los estudios clínicos abiertos que se han realizado con clonidina sugieren que este fármaco puede resultar de utilidad para pacientes con

TEPT. En el caso de niños preescolares víctimas de situaciones graves de abuso físico y abandono, el tratamiento con clonidina (0.1–0.2 mg/día) redujo la agresión, los estallidos emocionales, la hipervigilancia y las pesadillas.⁶ Kinzie y Leung informaron que la combinación de clonidina con el antidepressivo tricíclico imipramina redujo los síntomas globales del TEPT, así como los trastornos del sueño y las pesadillas, en pacientes camboyanos con TEPT por traumas graves.⁷ La guanfacina, otro agonista α_2 -adrenérgico, produce menores efectos sedantes y de hipotensión que la clonidina y es un medicamento con buena tolerabilidad, prometedor para el tratamiento efectivo de la disregulación adrenérgica asociada al TEPT. La guanfacina elimina las pesadillas relacionadas con el trauma en niños que padecen el trastorno.⁸ Diversos estudios clínicos están en marcha con el propósito de investigar la eficacia de la guanfacina en el tratamiento de adultos con TEPT.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas inhiben la transducción de señales en el sistema nervioso central gracias a que se ligan a y provocan la activación de un centro regulador en el receptor GABA_A. Si bien en el ámbito de la atención primaria prevalece el tratamiento del TEPT con benzodiacepinas, la información de que se dispone sugiere que el valor de tales sustancias en el

manejo de este trastorno puede ser limitado, además de que se les asocia con el riesgo de generar dependencia.⁹ En un estudio clínico no aleatorio Gelpin y colegas compararon la intervención temprana con alprazolam o clonacepam con un tratamiento convencional con fármacos distintos de las benzodiacepinas en sobrevivientes de accidentes y de actos terroristas en Israel.¹⁰ En el seguimiento realizado a los seis meses, los pacientes tratados con benzodiacepinas registraron una tendencia hacia mayores índices de estrés postraumático. En un estudio clínico con grupos cruzados y ocultación doble, Braun y colegas analizaron la capacidad del alprazolam para reducir los síntomas de ansiedad y de TEPT en 10 pacientes con estrés postraumático.¹¹ Tras cinco semanas de tratamiento con alprazolam, los síntomas de ansiedad mostraron una ligera disminución en comparación con los efectos del placebo; sin embargo, la sintomatología específica del TEPT no registró reducción significativa. Las benzodiacepinas pueden interferir con la capacidad de desensibilización de las respuestas de miedo condicionado ante recordatorios del evento traumatizante. Otro aspecto de especial preocupación es el desarrollo de síntomas acusados de abstinencia al intempestivo uso de alprazolam en pacientes con TEPT.¹²

Buspirona

La bupirona es un agonista de los receptores 5-HT_{1A} comúnmente utilizado para el tratamiento de trastornos de la ansiedad. A diferencia de las benzodiacepinas, la bupirona se caracteriza porque prácticamente no provoca dependencia ni síntomas de abstinencia.³ Los resultados de un estudio clínico abierto de corto alcance demostraron que la bupirona redujo considerablemente los síntomas de TEPT y depresión en pacientes con estrés postraumático.¹³ La bupirona es un fármaco prometedor como alternativa segura y efectiva frente a las benzodiacepinas.

Estabilizadores del estado de ánimo y antiepilépticos

La sensibilización nerviosa y la activación neuronal propagada han sido propuestas como modelo para el TEPT.¹⁴ El término "sensibilización" se refiere al desarrollo de una respuesta fisiológica incrementada tras la exposición repetida a un estímulo; la activación propagada ocurre cuando la sensibilización produce actividad epiléptica. Tanto la activación propagada como la sensibilización de los núcleos límbicos, por ejemplo la amígdala y el hipocampo, pueden aumentar el estrés y las respuestas de sobresalto en pacientes con TEPT. Ambas pueden, también, dar lugar a la aparición espontánea de imágenes o recuerdos intrusos luego de la activación repetida de recuerdos de miedo condicionados.¹⁴

En los primates, la exposición prolongada a glucocorticoides da como resultado un deterioro del hipocampo.¹⁵ En congruencia con estos resultados de la investigación con animales, diversos estudios con tomografía por resonancia magnética han mostrado posibles lesiones en el hipocampo en pacientes con TEPT.¹⁶⁻¹⁹ Un estudio reciente con tomografía por resonancia magnética indicó una disminución en el N-acetil-aspartato (NAA) del hipocampo,

lo que corresponde a alteraciones metabólicas del hipocampo o a una proliferación neuroglial secundaria.²⁰ Debellis y colaboradores encontraron una disminución del NAA del cíngulo anterior en ausencia de cambios de volumen en niños con TEPT.²¹ Si bien no han sido del todo estudiadas las comorbilidades de la depresión y el abuso de alcohol, estos resultados plantean preocupaciones en torno a los efectos del estrés psicológico traumático en la estructura y el funcionamiento cerebrales.

Los efectos neuroprotectores de los antiepilépticos y los estabilizadores del estado de ánimo sugieren que una intervención temprana luego de la exposición a un evento traumatizante puede desempeñar un papel relevante para prevenir la neurotoxicidad relacionada con el estrés. A menudo estos fármacos resultan útiles como tratamiento complementario al uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y otros tratamientos de primera línea para TEPT. En diversos estudios clínicos se han examinado los efectos de la carbamacepina, el ácido valproico, la lamotrigina, el topiramato y el litio.

La carbamacepina es un anticonvulsivo con fuertes propiedades antiepilépticas. En estudios clínicos abiertos, se encontró que la carbamacepina disminuyó los pensamientos intrusos, los recuerdos traumáticos de aparición súbita (*flashbacks*), el insomnio, la irritabilidad, la impulsividad y el comportamiento violento.²²⁻²⁴ El ácido valproico, por su parte, presenta una acción antiepiléptica menos potente que la carbamacepina. Fesler realizó un estudio clínico abierto en el que administró ácido valproico a 16 veteranos de la guerra de Vietnam con TEPT.²⁵ Diez de los pacientes registraron una notable mejoría, sobre todo en lo que se refiere a los síntomas de hiperactivación/hiperreactividad y evitación. Los resultados de un estudio clínico abierto de Berlant señalan que el topiramato en dosis bajas, sólo o como tratamiento complementario, redujo los síntomas de TEPT, incluidas las pesadillas graves en casos crónicos que no habían respondido a farmacoterapias previas.²⁶

El carbonato de litio es un estabilizador del estado de ánimo que altera el transporte de serotonina, aunque se desconoce su mecanismo terapéutico de acción. Estudios clínicos y de caso sugieren que el incorporar litio a los tratamientos habituales puede contribuir a reducir el enojo y la irritabilidad en pacientes con cuadros de TEPT que no responden al tratamiento.²⁷

Antagonistas de los receptores de opiodes

El TEPT está asociado con un aumento en la liberación de opiodes endógenos durante la exposición a los impulsos traumáticos.^{28,29} De hecho, la explicación al adormecimiento emocional que algunos pacientes con TEPT experimentan puede encontrarse en los mecanismos de la actividad opioidea. En un estudio clínico abierto preliminar, el nalmefeno, un antagonista de los receptores opioideos, de acción prolongada, redujo la evitación en 8 de 18 veteranos de guerra con TEPT, aunque algunos pacientes se quejaron de un aumento en la ansiedad.³⁰

Antisicóticos

Los antisicóticos resultan particularmente útiles en el tratamiento del TEPT con comorbilidad de psicosis, aunque por lo general no suelen usarse para tratar a pacientes con estrés postraumático. En casos muy graves de TEPT caracterizados por un comportamiento desorganizado y síntomas disociativos, la administración de dosis bajas de antisicóticos puede ser un buen complemento al tratamiento habitual.

Antidepresivos

Hoy día, los antidepresivos son el pilar del tratamiento del TEPT. Entre las principales clases de antidepresivos se incluyen los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), los antidepresivos tricíclicos (ATC), los ISRS y otros antidepresivos nuevos (por ejemplo, nefazodona y trazodona). Si bien los efectos de los antidepresivos en los sistemas adrenérgico y serotoninérgico son variables, los tratamientos continuos con antidepresivos tienden a regular los receptores beta-adrenérgicos del cerebro a la baja,^{31,32} y es posible que sea en este mecanismo común donde radica la eficacia terapéutica de los antidepresivos en casos de TEPT.

Eficacia de distintas clases de antidepresivos en el tratamiento del TEPT

Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamina oxidasa

Southwick y colegas revisaron 15 estudios para determinar las eficacias relativas de los ATC y los IMAO en el tratamiento del TEPT.³³ Si bien los IMAO son ya por lo general poco utilizados para el tratamiento de cuadros depresivos, dada su frecuente asociación con efectos de hipotensión y, más raramente, crisis de hipertensión, al parecer se trata de agentes muy eficaces en el tratamiento del TEPT. El desarrollo de IMAO reversibles con menor capacidad para provocar crisis de hipertensión puede fomentar un interés renovado en esta clase de antidepresivo. Neal et al informaron que la moclobemida, un inhibidor MAO-A reversible, redujo los pensamientos y recuerdos intrusos, la evitación y la hiperactivación en pacientes con TEPT.³⁴

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Aun cuando en el tratamiento del TEPT se suelen utilizar distintos antidepresivos, y en particular los ISRS, la sertralina se distingue por ser el único de estos fármacos que ha sido evaluado en estudios clínicos controlados, aleatorios y multicéntricos, e investigado en estudios de uso continuo y discontinuo, y actualmente es el único medicamento autorizado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del TEPT. Por lo tanto, en este apartado se da más peso al uso de la sertralina, no obstante que otros ISRS, incluidas la fluvoxamina,^{35,36} la fluoxetina³⁷ y la paroxetina,³⁸ han demostrado su efectividad en estudios clínicos tanto abiertos como con ocultación doble. En el tratamiento de pacientes con TEPT, los ISRS suelen administrarse en dosis normales de efecto antidepresivo; sin embargo, es importante ajustar la dosis

poco a poco y con cuidado, pues existe el riesgo de agravar la ansiedad y la activación. Los ISRS suelen ser bastante bien tolerados por los pacientes, y combaten una amplia gama de síntomas de TEPT. Lo común es que sus efectos empiecen a mostrarse luego de 4 a 6 semanas, y en algunos casos los efectos totales no se consiguen sino hasta las 10 ó 12 semanas, e incluso después. En un estudio sobre el uso continuo de sertralina en el tratamiento del TEPT, Londborg y colaboradores informaron que algunos pacientes pueden requerir 24 semanas o más con dosis completa de ISRS para obtener el máximo beneficio.³⁹

Cabe señalar que se detecta una tendencia a una sobrerepresentación de mujeres de entre 20 y 50 años de edad y veteranos de guerra varones en estudios clínicos controlados, aleatorios y multicéntricos, en los que las dosis iniciales fueron bajas y luego aumentaron hasta los niveles habituales de efecto antidepresivo o antipánico. En un estudio clínico con ocultación doble, Amital y colegas demostraron la eficacia de la sertralina para el tratamiento de veteranos de guerra israelíes, de sexo tanto masculino como femenino, con TEPT.⁴⁰ Mediante estudios clínicos aleatorios y multicéntricos, Davidson, Brady y colaboradores investigaron la seguridad y la efectividad de la sertralina en pacientes con TEPT,^{41,42} y demostraron su eficacia en el tratamiento de pacientes de ambos sexos con distintas experiencias traumáticas, aunque los efectos registrados fueron mayores para las mujeres. Davidson y colegas⁴¹ dieron a conocer resultados similares, pero de menor magnitud. Estos estudios atribuyeron una ventaja estadísticamente significativa a la sertralina sobre el placebo para prácticamente todos los 17 síntomas del TEPT.

Friedman y colegas analizaron los resultados de diversos estudios clínicos con sertralina a efecto de determinar las diferencias—si existen—en la forma en que varones y mujeres con TEPT responden a la sustancia, y para establecer si los efectos del fármaco en pacientes de sexo masculino son estadísticamente significativos.²⁹ Al analizar los datos por género, tomando en consideración las diferencias entre fármaco y placebo en los resultados de la Escala Global de Impresiones Clínicas (Clinical Global Impression-Improvement [GGI-I]), se encontró que la sertralina producía una diferencia estadísticamente significativa en las mujeres y una tendencia sin significación en el caso de los varones. Las diferencias entre ambos géneros pueden deberse a la deficiente potencia estadística asociada a una muestra de tamaño reducido en el caso de los pacientes varones; a una mayor renuencia de los veteranos de guerra varones en servicio a reportar mejorías; a los efectos mediadores de las hormonas sexuales en la respuesta a los ISRS, o a otros factores.

Estudios clínicos también señalan que la paroxetina es eficaz en el tratamiento de pacientes con TEPT. Marshall et al realizaron un estudio clínico abierto de 12 semanas en el que administraron paroxetina a pacientes con TEPT crónico, no relacionado con eventos de guerra.³⁸ Los sujetos de estudio experimentaron una mejoría en los principales síntomas de TEPT, ansiedad y depresión. En un estudio clínico

multicéntrico con ocultación doble en el que participaron personas de ambos sexos con estrés postraumático “de índole civil,” así como veteranos de guerra varones con TEPT, quienes ya no estaban en el servicio militar, Beebe y colegas demostraron que la paroxetina es eficaz en el tratamiento del TEPT.⁴³ A diferencia de los estudios sobre sertralina, los resultados de los estudios clínicos realizados con paroxetina no registran diferencias de género.

Con la posible excepción de los veteranos de guerra varones en servicio militar, se ha encontrado que los ISRS son fármacos eficaces en el tratamiento de pacientes de ambos sexos con TEPT provocado por diversos eventos traumatizantes. Un aspecto clínico importante es el que se refiere a la duración óptima del tratamiento para pacientes con estrés postraumático. Un estudio reciente con sertralina sugiere la posibilidad de que se requiera un tratamiento de largo plazo a fin de lograr y mantener un efecto máximo del fármaco.

Londborg y colegas llevaron a cabo un estudio clínico abierto de 24 semanas en el que se administró sertralina a 249 pacientes que con anterioridad habían completado un estudio clínico comparativo aleatorio por el que se examinó el uso de sertralina y de un placebo.⁴⁴ Los pacientes que habían recibido el placebo durante la fase aleatoria de 12 semanas experimentaron una disminución adicional de 40% en los síntomas de TEPT durante las subsiguientes 24 semanas, correspondientes al estudio abierto de uso continuado de sertralina. Los pacientes a los que se administró sertralina durante el estudio clínico aleatorio de 12 semanas experimentaron una disminución adicional de 31% durante el estudio de continuidad. De este grupo (al que se administró sertralina), un elevado porcentaje de los pacientes que en el estudio inicial respondieron positivamente al fármaco, mantuvo su respuesta; además, 58% de los pacientes que no habían presentado respuesta al medicamento respondió positivamente durante las 24 semanas subsiguientes. Estas observaciones sugieren que prolongar el uso de ISRS puede resultar benéfico para algunos pacientes con TEPT. Aparte, en un estudio clínico de 28 semanas sobre interrupción del tratamiento con sertralina, Davidson dio a conocer una tasa de recaída de 26.1% en comparación con 5.3% correspondiente a pacientes que continuaron con la sertralina durante el mismo periodo.⁴⁵

Nuevos antidepresivos

Los nuevos antidepresivos difieren estructuralmente y farmacológicamente de los IMAO, ATC e ISRS. Dos de ellos, la nefazodona y la trazodona, se recetan con frecuencia y pueden beneficiar a los pacientes con TEPT. La nefazodona es un antagonista de los receptores 5-HT₂ y α_1 -adrenérgicos que se caracteriza por tener un menor efecto sedante que muchos otros antidepresivos y producir menos efectos sexuales colaterales que los ISRS. Los datos obtenidos en estudios clínicos abiertos sugieren que la nefazodona puede ser eficaz en el tratamiento de los síntomas de TEPT. Hidalgo y colegas resumieron los resultados de seis estudios abiertos⁴⁶ en los que la nefazodona redujo la incidencia de pesadillas, la ansiedad

generalizada y los indicadores generales de TEPT, y encontraron que la respuesta a la nefazodona fue mayor entre los pacientes civiles que entre los veteranos de guerra. Davis y colegas realizaron recientemente un estudio clínico abierto de 8 semanas en el que administraron nefazodona a 36 veteranos con TEPT, y de acuerdo con sus resultados, los pacientes experimentaron una considerable disminución de los síntomas de reexperimentación, evitación e hiperactivación, registrándose las mejorías más notables durante las cuatro primeras semanas.

La trazodona es un antagonista de los receptores 5-HT₂ de elevado efecto sedante. Si bien en dosis habituales de efecto antidepresivo la trazodona al parecer no es particularmente eficaz para el tratamiento del TEPT, administrada en dosis bajas a la hora de dormir puede ayudar a pacientes con insomnio. De hecho, en el tratamiento de cuadros graves de TEPT crónico suelen combinarse ISRS en dosis habituales con una dosis baja de trazodona antes de ir a la cama. Hertzberg y colegas realizaron un estudio clínico basal múltiple por el que administraron trazodona a 6 pacientes con TEPT derivado de eventos de guerra.⁴⁸ Los pacientes recibieron una dosis inicial de trazodona (50 mg/día) que fue incrementada a 400 mg/día, hasta que presentaron una respuesta terapéutica máxima. El fármaco redujo los pensamientos y recuerdos intrusos, así como la evitación, en cuatro de los pacientes, pero no dio señales de mejorar en forma considerable la depresión o el funcionamiento social y laboral de los participantes. Es importante señalar que la trazodona atenuó las alteraciones del sueño en todos los casos. Así pues, deberá determinarse la capacidad de la trazodona para mejorar problemas relacionados con el sueño en estudios con ocultación doble de mayor amplitud.

Por otra parte, la brofaromina es una sustancia en investigación que combina propiedades de los ISRS con otras de IMAO reversibles. Dos estudios clínicos multicéntricos que investigaron la capacidad de la brofaromina para reducir los síntomas de TEPT arrojaron resultados negativos al intentar demostrar la eficacia del fármaco frente a un placebo.^{49,50} Asimismo, un estudio de caso describió mejorías en pacientes con TEPT a los que se administró venlafaxina, un nuevo antidepresivo que inhibe la recaptura de serotonina, norepinefrina y dopamina.⁵¹ A la fecha no se han publicado todavía los resultados de estudios clínicos aleatorios sobre el uso de bupropión, venlafaxina o mirtazapina, aunque tales estudios están en curso.

Tratamiento farmacológico de las pesadillas

Los pacientes con TEPT frecuentemente padecen de pesadillas crónicas e intensas relacionadas con la experiencia traumática que afectan considerablemente la calidad de su sueño y que pueden alterar en extremo su funcionamiento. Como se señaló arriba, la administración de dosis bajas de trazodona antes de dormir puede contribuir a mejorar el sueño. En un estudio de 6 semanas realizado con 11 pacientes con TEPT, el tratamiento con nefazodona aumentó el número de horas de sueño y redujo la intensidad y la nitidez de los recuerdos oníricos.⁵² Asimismo, como se discutió arriba, la

combinación de clonidina e imipramina redujo las pesadillas en refugiados camboyanos con estrés postraumático⁷ y la guanfacina suprimió las pesadillas relacionadas con el evento traumatizante en niños con TEPT.⁸ Los informes de algunos casos clínicos describen una disminución de las pesadillas en niños⁵³ y adultos⁵⁴ con TEPT después del tratamiento con el antihistamínico ciproheptadina.

En un estudio clínico abierto realizado con 21 veteranos con TEPT, Neylan y colaboradores informaron que la fluvoxamina redujo las quejas sobre dificultades para conciliar el sueño, interrupciones del sueño a media noche y pesadillas, y mejoró la calidad global del sueño de los participantes.⁵⁶ Por último, los resultados de un estudio reciente sugieren que el prazosin, un antagonista de los receptores α_1 -adrenérgicos, puede ser útil para combatir las pesadillas.⁵⁵ Pacientes tratados con este fármaco reportan que las pesadillas adquirieron una calidad “como de caricatura” y que su percepción de ellas les resultó menos perturbadora.

Farmacoterapia para niños y adolescentes con TEPT

El conocimiento clínico sobre la farmacoterapia para niños y adolescentes con TEPT ha sido en buena medida extrapolado a partir de estudios realizados con adultos.⁵⁶ Robert y colegas dieron a conocer la eficacia de la imipramina en el tratamiento de niños con trastorno de estrés agudo.⁵⁷ Al parecer, los agentes adrenérgicos y los ISRS en dosis pediátricas (incluidas en la tabla 1) representan una opción prometedora para el tratamiento de niños y adolescentes que no responden a abordajes no farmacológicos.

Orientaciones futuras

Friedman y colegas hicieron una revisión de las posibles estrategias terapéuticas para el manejo del TEPT.²⁹ El conocimiento cada vez mejor que se tiene sobre el papel de la hipereactividad adrenérgica en el TEPT puede conducir en el futuro a un mayor énfasis en los antagonistas adrenérgicos. Quizás los médicos y terapeutas administrarán estos medicamentos a los pacientes apenas ocurrido el evento traumatizante, a efecto de minimizar o evitar el desarrollo del TEPT. La hormona liberadora de la corticotropina, (HLC) inicia la cascada de catecolaminas y glucocorticoides, y respuestas inmunitarias ante el estrés. A la fecha no se cuenta con antagonistas de los receptores HLC, pero éstos podrían llegar a utilizarse para modular la respuesta de estrés fisiológico que tiene lugar en cuadros agudos y crónicos de TEPT. Los fármacos que aumentan la liberación de neuropeptidos-Y pueden resultar de utilidad para el tratamiento del TEPT, ya que estos neurotransmisores tienen una acción semejante a la de los antagonistas de los receptores HLC. Un estudio reciente encontró que la tolerancia al estrés de militares en campaña y en entrenamiento era mejor cuanto más elevados fueran sus niveles de neuropeptidos-Y.⁵⁸ Asimismo, los antagonistas de los receptores de sustancia P pueden también ser útiles gracias a su frecuente colocalización presináptica en neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas, y también debido a su concentración en las

regiones del cerebro que regulan el estrés. Por último, la disociación en pacientes con TEPT es parecida a la que producen los antagonistas de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), por lo que los fármacos que facilitan la transmisión de NMDA pueden reducir la disociación en pacientes con TEPT.

Farmacoterapia por etapas para el tratamiento del TEPT

Shalev recomendó una serie de directrices para una farmacoterapia por etapas para el tratamiento del TEPT.⁵⁹ Durante las primeras horas posteriores al evento traumatizante, la principal meta clínica es reducir el terror y la huella neuronal, para lo cual pueden administrarse bloqueadores adrenérgicos. Una posibilidad para reducir la activación de la respuesta de terror es reubicar a la víctima de manera que se encuentre en condiciones de seguridad. En los siguientes días, la administración de bloqueadores adrenérgicos y estabilizadores del estado de ánimo puede ayudar a disminuir la sensibilización y minimizar la consolidación del recuerdo del evento traumatizante. Se puede utilizar la terapia cognitivo-conductual (TCC) breve para reducir el condicionamiento del miedo asociado con un terror prolongado y facilitar el procesamiento cognitivo del evento. En esta etapa, pueden también resultar de utilidad algunos recursos educativos y de apoyo.

Si el paciente desarrolla un cuadro de TEPT entonces deberá recurrirse a una combinación de intervenciones psicosociales (es decir, entre 12 y 20 sesiones de TCC) y farmacológicas para optimizar los resultados del tratamiento. Es sumamente importante que el médico o terapeuta establezca una relación de confianza con el paciente. Durante los primeros meses, la administración de ISRS y de trazodona en dosis bajas para regularizar el sueño puede ayudar a disminuir los síntomas de TEPT, y durante los periodos de mucho estrés puede ser conveniente realizar sesiones adicionales de TCC como refuerzo para controlar la sintomatología. Transcurrido el primer año del evento traumatizante, la meta clínica se centra en la reducción de los síntomas y la comorbilidad del TEPT; para lo cual los ISRS, antiadrenérgicos y estabilizadores del ánimo pueden resultar eficaces.

Conclusiones

Los avances en los conocimientos de la biología del TEPT han inducido a médicos y terapeutas a investigar el potencial de diversas clases de fármacos en el tratamiento de este trastorno. Dada la hiperreactividad adrenérgica característica del TEPT, los medicamentos que inhiben la actividad adrenérgica parecen ser prometedoros, aunque es preciso realizar estudios clínicos aleatorios para determinar su eficacia. Numerosos estudios clínicos recientes se han centrado en el uso de antidepresivos, sobre todo ISRS, y sus resultados sugieren que los antidepresivos mejoran los síntomas de pacientes con TEPT crónico. Sin embargo, la farmacoterapia por sí sola rara vez elimina todos los síntomas; lo ideal es combinar farmacoterapia y psicoterapia para el óptimo manejo de pacientes con estrés postraumático. **PSI**

Referencias

1. Southwick S, Paige S, Morgan C, Bremner J, Krystal JH, Charney DS. Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999;4:242-248.
2. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study. *Am J Dis Child*. 1988;142:1244-1247.
3. Friedman MJ, Southwick SM. Towards pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. In: Friedman MJ, ed. *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to Post-Traumatic Stress Disorder*. Philadelphia, PA; Lippincott-Raven Publishers, 1995:465-481.
4. Cahill L, Prins B, Weber M. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*. 1994;371:702-704.
5. Kaplan HI, Sadock B. *Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
6. Hamon RJ, Riggs P. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1247-1249.
7. Kinzie JD, Leung P. Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177:546-550.
8. Honigan JP, Barnhill LJ. The suppression of nightmares with guanfacine. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:371.
9. Viola J, Ditzler T, Batzer W, et al. Pharmacological management of post-traumatic stress disorder: clinical summary of a five-year retrospective study, 1990-1995. *Milit Med*. 1997;162:616-619.
10. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev A. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:390-394.
11. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:236-238.
12. Risse SC, Whitters A, Burke J, Chen S, Scurfield RM, Raskind MA. Severe withdrawal symptoms after discontinuation of alprazolam in eight patients with combat-induced posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:206-209.
13. Duffy JD, Malloy PF. Efficacy of buspirone in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open trial. *Am Clin Psychiatry*. 1994;6:33-37.
14. Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, et al. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 1996;64:169-178.
15. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*. 1990;10:2897-2902.
16. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:973-981.
17. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1996;40:1091-1099.
18. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Functional neuroanatomical correlates of the effects of stress on memory. *J Trauma Stress*. 1995;8:527-553.
19. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*. 1997;27:951-959.
20. Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al. Decreased N-acetyl aspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;50:952-9.
21. DeBellis MD, Chrousos GP, Dorn LD, Burke L, Halmers K, Kling MA. Hypothalamic pituitary adrenal dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:249-255.
22. Lipper S, Davidson JR, Grady TA, et al. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics*. 1986;27:849-854.
23. Keck PE Jr, McElroy SL, Friedman LM. Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12:36S-41S.
24. Looff D, Grimley P, Kuller F, Martin A, Shonfield L. Carbamazepine for PTSD [letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:703-704.
25. Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:361-364.
26. Berlant JL. Topiramate in posttraumatic stress disorder: preliminary clinical observations. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 17):60-63.
27. Forster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 1995;8:143-149.
28. Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:295-305.
29. Friedman M, Marmar C, Clary CM, Farfel G. Effects of sertraline and placebo in men with posttraumatic stress disorder (PTSD) [poster]. Paper presented at: American Psychiatric Association; 2000; Chicago, IL.
30. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Israel J Psychiatry Related Sci*. 1993;30:255-263.
31. Vetulani J. Complex action of antidepressant treatment on central adrenergic system: possible relevance to clinical effects. *Pharmacopsychiatry*. 1984;17:16-21.
32. Doogan DP, Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatry*. 1988;49(suppl):46-51.
33. Southwick SM, Bremner D, Krystal JH, Charney DS. Psychobiologic research in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1994;17:251-264.
34. Neal LA, Shapland W, Fox C. An open trial of moclobemide in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:231-237.
35. Marmar CR, Schoenfeld FB, Weiss DS, et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(suppl 8):66-72.
36. Neylan TC, Metzler TJ, Schoenfeld FB, et al. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2001;14(3):461-467.
37. van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:517-522.
38. Marshall RD, Schneier FR, Fallon BA, et al. An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:10-18.
39. Lundborg PD, Hegel MT, Goldstein S, et al. Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatments. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):325-331.