

Farmacoterapia para el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT)

Christopher P. Alderman¹; Linda C. McCarthy²; Anita C. Marwood³

¹Director de Farmacia y Farmacéutico Clínico Senior (Psiquiatría) Hospital General de Repatriación; Daw Park, 5041 Australia del Sur, Australia; Profesor Asociado, Farmacia Práctica, Uso Racional de Medicamentos y Centro de Investigación Farmacéutica, Universidad del Australia del Sur, 5041 Australia del Sur, Australia

²Especialista Senior de Psiquiatría, Directora de la Unidad del Trastorno por estrés postraumático

³Farmacéutica Clínica Senior, Hospital General de Repatriación; Daw Park, 5041 Australia del Sur, Australia

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una seria enfermedad mental de considerable importancia desde la perspectiva de la salud pública. El manejo del TEPT puede implicar el uso de varias modalidades de tratamiento, incluyendo tanto los tratamientos no farmacológicos como la farmacoterapia. El tratamiento no farmacológico se considera como la opción de primera línea para el TEPT y debería incorporarse rutinariamente en los planes de manejo de los pacientes con TEPT. Sin embargo, algunos pacientes no responden suficientemente a los tratamientos no farmacológicos o son dejados de tratar a pesar de tener síntomas residuales que lo incapacitan en una o más áreas. Actualmente, los fármacos preferidos para el TEPT son los antidepresivos, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina los que tiene más evidencias sustanciales que respaldan su uso. Muchos pacientes con TEPT tienen síntomas que son resistentes al tratamiento farmacológico inicial, lo que significa que, a menudo, es necesario explorar opciones farmacoterapéuticas adicionales para alcanzar un control óptimo de los síntomas: antipsicóticos, fármacos antiadrenérgicos, ansiolíticos y anticonvulsivos han sido recomendados como tratamientos para el TEPT. Adicionalmente al manejo de los síntomas principales del TEPT, los clínicos también deben tratar las importantes comorbida-

des asociadas, en especial, los trastornos por consumo de drogas y las alteraciones del estado de ánimo. A menudo es difícil la interpretación de los estudios de investigación sobre la eficacia y la seguridad de la farmacoterapia para el TEPT debido a las limitaciones metodológicas y a factores tales como el sesgo en la inclusión. En el futuro, más investigación en neurociencias fundamentales y en farmacogenómica puede ayudar a obtener opciones farmacoterapéuticas óptimas para el TEPT.

Trastorno por Estrés Postraumático

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una enfermedad mental relativamente común y seria. Los pacientes con TEPT desarrollan síntomas tras una exposición personal a un trauma que implica amenaza de muerte o lesión grave, tras presenciar un acontecimiento que implica muerte, después de una lesión o amenaza para la integridad física de otra persona o después de conocer una muerte inesperada o violenta, tras una lesión grave o amenaza de muerte o lesión experimentada por un miembro de la familia o alguien cercano a la misma.⁽¹⁾ La exposición a los acontecimientos traumáticos crea una respuesta personal que implica

miedo intenso, desamparo u horror.⁽¹⁾ Aproximadamente un 20% de las mujeres y un 8% de los hombres que han estado expuestos a acontecimientos traumáticos importantes desarrollarán finalmente síntomas de TEPT, con una prevalencia a lo largo de la vida para este trastorno del 10-14% para las mujeres y del 5-6% para los hombres.^(2,3) Las formas comunes de trauma que causan TEPT incluyen la participación en conflictos militares, (particularmente combates o funciones médicas), crímenes violentos, violación y otros asaltos sexuales, tortura, desastres naturales y lesiones graves o enfermedades.^(1,3) Hay información que indica que algunas personas tienen más probabilidad que otras de desarrollar TEPT tras un hecho traumático: los factores de riesgo incluyen traumas graves o prolongados, trauma/abuso en la infancia, historia previa de enfermedad psiquiátrica, consumo comórbido de drogas, pobres ayudas sociales y género femenino.⁽⁴⁾

La neurobiología del TEPT es compleja y aún debe de ser aclarada completamente, pero es posible que a medida que evolucionen nuestros conocimientos acerca de los procesos psicológicos y neurológicos subyacentes, esto conlleve al desarrollo de nuevas y eficaces opciones de tratamiento. La evidencia actual sugiere que la fisiología subyacente al TEPT implica probablemente la desregulación de múltiples sistemas neuroquímicos, incluyendo aquellos regulados por la noradrenalina, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), la tiroides y los sistemas opioides endógenos.⁽⁵⁾ El TEPT se asocia con la liberación de hormonas de respuesta al estrés, incluyendo cortisol, adrenalina, noradrenalina, vasopresina, oxitocina y opioides endógenos.⁽⁵⁾ La investigación sugiere que los pacientes con TEPT desarrollan receptores adrenérgicos regulados negativamente en respuesta al aumento de las concentraciones circulantes de noradrenalina.⁽⁵⁾ Los sistemas serotoninérgicos son también importantes y juegan un papel en la modulación de la respuesta a la activación (arousal) (la investigación animal sugiere que la infra expresión de la transmisión serotoninérgica se relaciona con una capacidad reducida para modular la activación).⁽⁵⁾ Conjuntamente con los marcadores neurobiológicos comentados anteriormente, se cree

igualmente que ciertas anomalías neuroanatómicas pueden estar también relacionadas con el TEPT; estas incluyen un hipocampo de volumen reducido y la presencia de un *cavum septum pellucidum* anormal.⁽⁶⁾

Farmacoterapia versus Tratamiento no farmacológico para el TEPT

No se puede completar una exposición sobre la farmacoterapia para el TEPT sin explorar primero la utilidad de las estrategias no farmacológicas que han probado su eficacia y que son ampliamente consideradas como las opciones de primera línea para esta condición. Diversas fuentes autorizadas coinciden en que el uso de tratamiento no farmacológico debe contemplarse como la estrategia de primera línea para el TEPT.⁽⁷⁻⁹⁾ El Departamento de Asuntos de los Veteranos de USA ha desarrollado un grupo de opciones de manejo no farmacológico y las ha resumido en una hoja informativa.⁽¹²⁹⁾ La elección del tratamiento a usar se determina en base a diversos factores, incluyendo factores específicos del paciente, efectos secundarios y efectos negativos potenciales, coste, duración del tratamiento, adecuación cultural, los recursos y habilidades del terapeuta, los recursos del paciente y los factores estresantes, la comorbilidad de otros síntomas psiquiátricos y aspectos forenses.⁽¹²⁹⁾ Las estrategias de tratamiento que tienen apoyo empírico y han demostrado resultados prometedores incluyen la terapia cognitivo-conductual, desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular, terapia psicodinámica, terapia grupal, terapia marital y familiar, terapias de rehabilitación social, hipnosis y otras.⁽¹²⁹⁾ La evidencia que apoya la eficacia del uso combinado de la terapia no farmacológica y la farmacoterapia aún no es muy convincente,⁽¹⁰⁾ aunque alguna investigación ha mostrado resultados esperanzadores.⁽¹¹⁾ Aún así, en el entorno del mundo real, donde el TEPT es a menudo refractario a la terapia no farmacológica sola, el uso de farmacoterapia en combinación con estrategias tales como la terapia cognitiva-conductual y la terapia focalizada en el trauma se lleva a cabo ampliamente.⁽⁹⁾

Objetivos de la Farmacoterapia para el TEPT

Cuando se diseña e implementa farmacoterapia para pacientes con TEPT hay diversos principios claves a considerar. Obviamente, la farmacoterapia debe dirigirse a los síntomas principales del TEPT, intentando reducir la frecuencia e intensidad de los síntomas y la discapacidad que ocasionan. La farmacoterapia puede usarse para tratar recuerdos recurrentes y molestos del hecho traumático, tales como recuerdos traumáticos y sueños recurrentes. La farmacoterapia puede ayudar asimismo a reducir el intenso malestar que experimentan algunos pacientes cuando se exponen a situaciones que se parecen o simbolizan el suceso y reducen el alcance de la conducta de evitación que puede ser maladaptativa. Otros síntomas primarios objetivo para la farmacoterapia incluyen las dificultades con el sueño, la hipervigilancia, la respuesta de sobresalto exagerada, la irritabilidad o estallidos de ira y la dificultad de concentración o de finalizar tareas.⁽¹⁾ Como el TEPT se asocia frecuentemente con tasas aumentadas de enfermedades psiquiátricas y médicas comórbidas, es también importante que el régimen de tratamiento general se diseñe de manera que minimice el impacto de aspectos tales como la depresión, el consumo de drogas y las secuelas físicas de aspectos del estilo de vida relevantes para los pacientes con TEPT. Entre los pacientes con TEPT son frecuentes las enfermedades médicas serias: por ejemplo, en una gran cohorte de veteranos de Vietnam examinados aproximadamente 20 años después de sus experiencias en combate, había una mayor prevalencia, a lo largo de la vida, de enfermedades circulatorias, digestivas, musculoesqueléticas, endocrinas, del sistema nervioso, respiratorias e infecciones de transmisión no sexual entre los veteranos con TEPT; un efecto que persistió incluso tras controlar el sesgo de selección, los factores de conductas de riesgo, y asuntos médicos o psiquiátricos preexistentes que estaban documentados en las historias militares.⁽¹²⁾ El consumo de drogas también es mucho más frecuente entre los pacientes con TEPT,⁽¹³⁾ y conjuntamente con esto, se dan un conjunto de secuelas psiquiátricas y médicas que pueden requerir farmacoterapia.

La farmacoterapia debería seleccionarse e implementarse de forma que tuviera más probabilidades de complementar los tratamientos no farmacológicos y de esta manera obtener el máximo beneficio de ambas intervenciones.⁽⁹⁾ Por ejemplo, continuar con el uso de sedación fuerte, que puede haber sido inicialmente apropiada durante un periodo de crisis severa y de agitación, puede, finalmente, ser contraproducente si la duración de la terapia se prolonga durante la implementación de intervenciones conductuales complejas que requieren una atención y una cognición intactas. Por el contrario, si un paciente permanece muy agitado debido a que no se sigue el tratamiento médico apropiado, esto puede comprometer la efectividad de las intervenciones conductuales.

En el diseño de la farmacoterapia a emplear para el manejo del TEPT, es importante adoptar un método que reconozca que estos pacientes tienen un riesgo importante de tener problemas relacionados con las drogas,⁽¹⁴⁾ que puede relacionarse con reacciones farmacológicas adversas, con interacciones farmacológicas y con cuestiones relacionadas con la dosis de los medicamentos. En vistas de las extensas comorbilidades a las que nos hemos referido anteriormente, los pacientes con TEPT toman a menudo diversos fármacos concomitantemente y los regímenes de medicación implican fármacos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que tienen un potencial considerable de interactuar con otros fármacos usados para el manejo de condiciones psiquiátricas y médicas.⁽¹⁵⁾ Teniendo en cuenta estos factores, es básico que los pacientes que reciben farmacoterapia para el TEPT sean monitorizados cuidadosamente para asegurar que se minimiza la morbilidad relacionada con el tratamiento y se optimizan los resultados clínicos.

Terapia Farmacológica Específica para el TEPT

Antidepresivos

La investigación acerca de la eficacia de los antidepresivos para la farmacoterapia del TEPT parece que

vuelve a la década de los 80, con los primeros ejemplos que incluían la investigación sobre la posible eficacia del inhibidor no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO), fenelcina.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Como las limitaciones de los fármacos IMAO, a causa de sus interacciones farmacológicas y con la dieta, restringen el uso clínico de estos agentes, la investigación se dirigió rápidamente hacia los antidepresivos tricíclicos (ADTs). Kosten y col., compararon el ADT, imipramina, con fenelcina y con placebo, hallando que ambos fármacos reducían significativamente los síntomas del TEPT hacia la semana 5 (aunque se observó un mayor efecto con fenelcina).⁽²⁰⁾ Otra investigación ha demostrado que los ADTs producen beneficio como tratamiento para el TEPT y aunque estos fármacos tienen la desventaja de la toxicidad en caso de sobredosis (con evidencias que indican que los pacientes con TEPT tienen un alto riesgo de intento de suicidio por sobredosis), estos agentes todavía tienen un lugar como una opción antidepresiva de segunda línea en el manejo del TEPT.⁽²¹⁻²⁵⁾ Cuando se usan ADTs en pacientes con TEPT sigue siendo importante recordar los aspectos relacionados con el perfil de efectos adversos de estos agentes: los efectos anticolinérgicos pueden ser especialmente problemáticos para aquellos pacientes con historia de cardiopatía isquémica comórbida, trastornos cognitivos, hipertrofia prostática benigna y otras importantes condiciones médicas.

Los informes sobre el uso de ISRS para el manejo de TEPT empiezan a surgir a inicios de los 90.⁽²⁶⁻³³⁾ En los años siguientes, estos agentes llegaron a ser ampliamente promocionados como primera línea para el tratamiento del TEPT.^(9,34,35) Desde entonces se ha acumulado evidencia, en distintas cantidades, de cada uno de los ISRS prescritos comúnmente incluyendo sertralina,^(32,36-41) fluoxetina,⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ fluvoxamina,⁽⁴⁵⁾ paroxetina,⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾ y citalopram/escitalopram.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ Por otra parte, algunos estudios han fracasado en demostrar la eficacia de los ISRS en el tratamiento del TEPT y se cree que el TEPT relacionado con traumas de combate puede ser más refractario al tratamiento con ISRS.^(40,53,54) Como balance, los ISRS deberían contemplarse como la primera línea farmacoterapéutica en el tratamiento del TEPT: aunque se puede precisar la adición de otros medicamentos para tratar aspectos específicos del espectro de

síntomas, en base a la evidencia actual, el tratamiento con ISRS se contemplaría en muchos casos como la elección más apropiada. Es importante observar que los ISRS están implicados en muchas interacciones farmacológicas y este punto debe ser considerado y tenido en cuenta cuando se diseña un régimen de tratamiento que incluye otros agentes que pueden emplearse para condiciones psiquiátricas y médicas comórbidas.⁽¹⁵⁾

Se ha examinado la seguridad y la eficacia de otros varios fármacos antidepresivos para el tratamiento del TEPT. Un estudio controlado, aleatorizado, de 6 meses de duración, demostró el beneficio de venlafaxina para el tratamiento del TEPT⁽⁵⁵⁾ y fue apoyado adicionalmente con posterioridad por investigación que indicaba que venlafaxina era superior a placebo y similar en eficacia y seguridad a sertralina.⁽⁵⁶⁾ Aunque la investigación inicial sugería un papel prometedor para la nefazodona, la seguridad en relación con la hepatotoxicidad ha hecho que este producto haya sido retirado del mercado en muchos países; por tanto, este fármaco no debe considerarse como una opción para el manejo rutinario del TEPT. El reversible y selectivo IMAO, moclobemida ha mostrado alguna promesa para el tratamiento del TEPT, aunque se requieren ensayos más potentes para replicar los hallazgos de la investigación inicial.^(57,58) El bupropion no parece ser una opción útil para el tratamiento del TEPT,⁽⁵⁹⁾ y la única investigación disponible actualmente sobre reboxetina sugiere que aunque este fármaco produjo una respuesta al tratamiento en muchos pacientes con TEPT, hubo una alta tasa de abandonos asociada con los efectos adversos (posiblemente debido al mecanismo de acción noradrenérgico de este fármaco).⁽⁶⁰⁾

Quizás, el desarrollo reciente más interesante en el manejo del TEPT con antidepresivos se relaciona con el bloqueador de los receptores 5HT_{2/3}, mirtazapina, que ofrece otras ventajas relacionadas con un modesto potencial para interacciones farmacológicas y a un efecto favorable sobre el sueño. Un estudio previo en 1999 demostró algún grado de beneficio para TEPT⁽⁶¹⁾ y la posterior investigación en un grupo de pacientes con TEPT replicó estos hallazgos.⁽⁶²⁾

Posteriormente, el mismo grupo de investigadores reportaron un estudio de seguimiento que evaluó a 12 de los 15 miembros de la cohorte original en una valoración a largo plazo (24 semanas) que demostró eficacia a largo plazo y ausencia de efectos adversos graves relacionados con mirtazapina.⁽⁶³⁾ Davidson y col. reportaron un estudio, doble-ciego, controlado con placebo de mirtazapina para TEPT no relacionado con combate, encontrando una tasa de respuesta del 67% para el fármaco activo en comparación con el 20% para placebo.⁽⁶⁴⁾ En el 2002, Lewish publicó observaciones empíricas de la eficacia de mirtazapina en el alivio de las pesadillas y el insomnio asociado en una población de pacientes refugiados con TEPT, reportando mitigación de las pesadillas en aproximadamente el 75% de una gran cohorte.⁽⁶⁵⁾ Otro estudio comparó la utilidad de la mirtazapina y la sertralina para el manejo del TEPT relacionado con el combate, descubriendo que ambos fármacos eran eficaces y bien tolerados para el manejo del TEPT en veteranos coreanos.⁽⁶⁶⁾ Los efectos adversos con mirtazapina incluyeron sedación, estreñimiento y ganancia de peso. Dado que mirtazapina tiene un mecanismo de acción diferente al de los ISRS y como algunos expertos sostienen la opinión de que los ISRSs pueden ser relativamente de menor ayuda para el TEPT relacionado con el combate que en el TEPT no relacionado con el combate, es útil la exploración de estrategias alternativas de tratamiento farmacológico.^(67,68)

En resumen, el estado actual de evidencias sugiere que los ISRSs permanecen como el tratamiento de primera elección para la mayoría de pacientes que requieren farmacoterapia para el TEPT. Aunque actualmente parece haber poca evidencia convincente para apoyar el uso de un ISRS concreto, las diferencias en el perfil farmacocinético, la tolerabilidad individual, y el potencial de interacciones farmacológicas pueden ayudar a guiar la selección del ISRS apropiado para cada paciente. En el caso de que el tratamiento con ISRS no proporcione un beneficio adecuado, o en caso de que los efectos adversos o las interacciones farmacológicas no permitan el tratamiento con un ISRS, la mirtazapina o la venlafaxina pueden contemplarse como alternativas razonables.

Antipsicóticos

La investigación de finales de los 80 (antes de la extensa introducción del tratamiento antidepresivo para el TEPT) halló que se prescribieron dosis bajas de neurolepticos a un 16% de una cohorte de 105 veteranos en una clínica.⁽⁶⁹⁾ Más recientemente, Dierperink y col. han comparado las medicaciones usadas en el tratamiento del TEPT en tres clínicas distintas especializadas en el manejo de TEPT, encontrando que la incidencia de uso de ISRS estaba entre el 30 y el 54%.⁽⁷⁰⁾ Los antipsicóticos convencionales no se prescribían en dos de los centros y la tasa de prescripción del tercer centro era del 4%. En contraste, la tasa de prescripción de los antipsicóticos atípicos para los tres centros era del 8, 2 y 4% respectivamente.⁽⁷⁰⁾ A ello se debe la falta de guías concretas en relación con el lugar real de los antipsicóticos en el manejo del TEPT. La opinión reciente de un experto recomienda un lugar para estos fármacos en el manejo del TEPT, destacando en particular que la mayoría de la escasa literatura disponible hasta hoy parece focalizarse al uso de los agentes atípicos en el contexto del TEPT relacionado con el combate.⁽⁷¹⁾ Varias guías recientes para el manejo del TEPT indican que los fármacos antipsicóticos tienen un lugar en el manejo del TEPT, aunque no como primera línea de tratamiento.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ Estos agentes se recomiendan con mayor frecuencia para pacientes con síntomas refractarios a intervenciones simples, o cuando hay TEPT y psicosis comórbidas. Seedar y col. han trabajado aspectos inherentes al diagnóstico del TEPT y psicosis, sugiriendo que hay evidencia de una conexión entre los dos que puede proporcionar las bases para un papel racional de los antipsicóticos en este contexto.⁽⁷⁵⁾ Estos autores señalan que la hiper reactividad de los sistemas centrales dopaminérgicos puede contribuir tanto a la psicosis (paranoia, delusiones, alucinaciones) como al TEPT (hipervigilancia, sobresalto exagerado y agitación), por tanto parece defendible el uso de fármacos antipsicóticos. En una revisión del tratamiento farmacológico del TEPT que se centra en el uso de antipsicóticos atípicos, Aheam y col., destacaron diversos puntos principales.⁽⁷⁶⁾ Destacaron que los pacientes afectados por TEPT tienen también frecuentemente otras condiciones psiquiátricas comórbidas, algunas de las cuales pueden tener manifestaciones psicóticas. Segundo, observaron que

aunque la evidencia en la que se basa el uso de antipsicóticos convencionales es modesta, estos fármacos se han usado durante años para el manejo del TEPT. Posteriormente completaron la evidencia emergente para el uso de antipsicóticos en el manejo del TEPT, citando publicaciones que proporcionan apoyo para el uso de, o por lo menos más información sobre el papel de, olanzapina, risperidona, y quetiapina. Aunque la revisión también incluye al menos una referencia para el uso de clozapina, la mayoría de los clínicos estarían de acuerdo que el empleo de este fármaco es difícil de justificar en condiciones clínicas normales en vista del particular perfil de efectos adversos graves del mismo.

Teniendo en cuenta las importantes ventajas en seguridad y tolerabilidad, es comprensible que la atención se haya puesto actualmente en los antipsicóticos atípicos para el manejo del TEPT. En la actualidad, la calidad de la evidencia disponible para apoyar a estos fármacos es probablemente mejor para risperidona,⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾ aunque también se ha hecho pequeños estudios que indican que olanzapina^(81, 82) y quetiapina^(83, 84) también ofrecer algún beneficio.

Anticonvulsiantes

Se ha examinado un conjunto de agentes anticonvulsiantes como posible terapia de base y adyuvante para el TEPT, con el racional de explorar el empleo de estos fármacos basado en sus conocidos efectos sobre la estabilización del estado de ánimo, la modulación de la ira/agresión y antikingling. La carbamacepina^(85, 86) y el valproato^(87,88) fueron los primeros agentes de esta categoría que recibieron atención como posibles tratamientos para el TEPT y más recientemente, ha habido estudios que indican posibles papeles para la lamotrigina⁽⁸⁹⁾ y gabapentina⁽⁹⁰⁾ aunque en ambos casos se precisa de investigación más completa para validar los hallazgos iniciales.

La posible utilidad de tiagabina para TEPT fue descrita inicialmente en una serie de casos⁽⁹¹⁾ y posteriormente se evaluó sistemáticamente mediante más investigación. Connor y col. realizaron un estudio abierto con una fase de discontinuación y seguimiento doble ciego, observando que tiagabina producía benefi-

cios significativos en un grupo de síntomas dominantes.⁽⁹²⁾ Contrariamente, un posterior estudio doble ciego controlado con placebo no halló que tiagabina proporcionara beneficio significativo para el TEPT y la utilidad clínica de este agente no está clara.⁽⁹³⁾

El desarrollo reciente más prometedor en el uso de agentes anticonvulsiantes para los síntomas de TEPT es la aparente utilidad de topiramato. Diversos informes sobre los efectos clínicos de topiramato han surgido como series de casos así como de estudios abiertos en TEPT civil. Otros informes sobre topiramato en TEPT civil también han demostrado eficacia como tratamiento para el TEPT.⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ Tucker y col. estudiaron el topiramato para TEPT civil en un estudio doble ciego que halló que este agente proporciona reducciones significativas en la re-experimentación del fenómeno.⁽⁹⁷⁾ Otro estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, comparó topiramato con placebo en veteranos de la guerra de Iran-Irak, a dosis de hasta 500mg/día.⁽⁹⁸⁾ Los sujetos tratados con topiramato reportaron reducciones significativas en los recuerdos intrusivos, pesadillas, recuerdos traumáticos (*flashback*), problemas del sueño, irritabilidad e ira y reacciones de sobresalto comparado con aquellos que recibieron placebo.⁽⁹⁸⁾ Un beneficio adicional de topiramato para el TEPT es la posible reducción del uso perjudicial de alcohol, el cual se ha demostrado en otros contextos.⁽⁹⁹⁾

En general, los desarrollos recientes en relación con el uso de anticonvulsiantes para el manejo de TEPT indican un posible papel para algunos fármacos que potencian los efectos del GABA. Los agentes tales como el topiramato o la lamotrigina deberían ser considerados para los pacientes con síntomas refractarios que no han respondido adecuadamente a los agentes de primera línea. Actualmente, ningún anticonvulsiante ha recibido autorización de comercialización para su uso en el tratamiento del TEPT, por tanto se precisa de más información en esta área.

Benzodiazepinas

En común con otras áreas en las que se han usado benzodiazepinas, el uso de estos agentes para el manejo de los síntomas del TEPT sigue siendo controvertido.

A pesar del amplio uso de estos fármacos para pacientes con TEPT, no hay evidencias específicas disponibles de su efectividad. Investigación previa que examinaba los efectos de alprazolam no reveló un beneficio significativo para los síntomas de TEPT⁽¹⁰⁰⁾ y un estudio más reciente de tratamiento con clonazepam reveló que los efectos de este fármaco sobre los síntomas de TEPT relacionados con el sueño fueron insignificantes.⁽¹⁰¹⁾ Gelpin y col. teorizaron que el tratamiento precoz con benzodiazepinas de alta eficacia (alprazolam y clonazepam) en supervivientes de un trauma puede prevenir el desarrollo posterior de TEPT, pero el pequeño ensayo abierto que emplearon estos investigadores para valorar este fármaco fracasó en demostrar un beneficio.⁽¹⁰²⁾ Los pacientes con TEPT son particularmente propensos a trastornos comórbidos por consumo de drogas y por esta razón se debe garantizar una precaución particular si se utilizan benzodiazepinas.⁽¹⁰³⁾ Curiosamente, en una evidencia contradictoria, Kosten y col. hallaron que entre los pacientes con TEPT y consumo de drogas comórbido, el uso de benzodiazepinas no se asoció con efectos adversos en los resultados sobre la salud, pero puede en realidad reducir su uso en la asistencia médica.⁽¹⁰⁴⁾ Sin embargo, el consenso actual indica que, si es posible, las benzodiazepinas deberían evitarse en pacientes con TEPT.^(8, 9, 76, 105)

Aunque aún deben ser evaluados sistemáticamente, para los trastornos asociados con el sueño en el TEPT se emplean los sedantes hipnóticos tales como zopiclona y zolpidem,⁽¹⁰⁶⁾ y en vista del bajo potencial de abuso, tolerancia y dependencia con estos agentes,^(107, 108) esta terapia puede ser más útil que el tratamiento con benzodiazepinas. Por ejemplo, *Hajak y col.* han examinado específicamente el asunto del potencial para la dependencia de los hipnóticos sedantes no benzodiazepínicos más populares, zolpidem y zopiclona, con un estudio fármaco epidemiológico.⁽¹⁰⁷⁾ Estos investigadores fueron capaces de localizar 22 casos reportados de dependencia de zopiclona y comentan que, en vistas del extenso uso de este fármaco (incluyendo el estatus de fármaco sin receta en países tales como Alemania y Rumania), el riesgo de dependencia y abuso no es sólo extremadamente bajo, si no que también es menor que el de las benzodiazepinas.⁽¹⁰⁷⁾ *Hajak*

y col. también comentaron datos alemanes que indican que la tasa aproximada de informes de abuso de zopiclona es del orden de 4.5 casos por cada 10.000 dosis diarias definidas, en comparación muy favorable con la tasa reportada para benzodiazepinas (106.7 casos por cada 10.000 dosis diarias definidas).⁽¹⁰⁷⁾

Moduladores adrenérgicos

Hay una considerable evidencia que indica que los mecanismos noradrenérgicos juegan un papel fundamental en la neurofisiología subyacente al TEPT, en particular con respecto a las alteraciones de la respuesta a la activación (arousal) y la función de memoria.⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ Investigación posterior ha confirmado que el antagonista α -adrenoreceptor, prazosina, tiene un lugar en el tratamiento del TEPT, especialmente en conexión con los trastornos del sueño y las pesadillas.⁽¹¹²⁻¹¹⁷⁾ *Kinzie y Leung* describen algún beneficio en el uso de clonidina en el manejo del TEP entre refugiados camboyanos traumatizados,⁽¹¹⁸⁾ aunque el pobre perfil de tolerabilidad de este fármaco ha contribuido a la falta de investigación en este campo. Los bloqueadores β -adrenérgicos también han sido considerados como una opción para el tratamiento del TEPT,^(119, 120) siendo los desarrollos recientes más interesantes en este área los estudios que indican que el tratamiento precoz con propranolol tras un trauma grave puede reducir la probabilidad de desarrollo posterior de TEPT.^(121, 122) En este punto, aunque las evidencias preliminares para el uso de modulación noradrenérgica como estrategia de tratamiento para el manejo del TEPT parece prometedora, se deben realizar más investigaciones antes de que esta opción de tratamiento pueda ser promovida para su uso en la práctica clínica rutinaria.

Conclusión

Aunque se han empleado diversos fármacos para el manejo del TEPT, los resultados hasta la fecha no han sido concluyentes y se precisa con urgencia más investigación. Muchos pacientes no alcanzan la remisión completa de los síntomas con las intervenciones psicológicas y a menudo se precisan múltiples ensayos de medicación hasta determinar que terapia farmacológica

es la más adecuada para cada paciente. El actual clima bélico internacional, el malestar civil y el terrorismo, indican que se precisará encontrar nuevas y eficaces intervenciones farmacológicas y esto requerirá importantes inversiones por los gobiernos así como de la ayuda de la industria farmacéutica.

Visión de 5 años

Los próximos 5 años prometen tanto desarrollos como nuevas decepciones en el campo de la investigación de la farmacoterapia y el tratamiento del TEPT. Probablemente se publicarán más investigaciones para sumar a la base de conocimiento en relación con el tratamiento farmacológico del TEPT, aunque no es difícil imaginar que mucha de esta investigación estará afectada por los mismos tipos de inconvenientes metodológicos de los estudios previos. Aún así, están surgiendo prometedoras dianas neurobiológicas para investigación, principalmente en relación con la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica y también para el neurotransmisor inhibidor GABA.

Quizás, la vía más prometedora para la investigación en la farmacoterapia del TEPT es la relacionada con la farmacogenómica: a medida que se expanda la investigación en esta área será posible conocer las influencias de las variaciones genéticas sobre la respuesta terapéutica a los fármacos. Una exploración de los polimorfismos que afectan a los transportadores neuronales de serotonina o al metabolismo del fármaco puede ayudar a explicar la ampliamente reconocida variabilidad interpersonal en la respuesta a la terapia farmacológica para el TEPT, abriendo, posiblemente, el camino para una estrategia más dirigida para el tratamiento farmacológico, implicando que puede ser posible mejorar la eficacia del manejo individual del paciente y al mismo tiempo minimizar la toxicidad de los fármacos. Además, con una comprensión más completa de los farmacogenómicos implicados puede ser posible diseñar estrategias más informadas para la combinación de fármacos, hecha a medida para tratar los síntomas de cada paciente.

Dados los decepcionantes resultados en relación con la intervención de *debriefing* para la prevención

del TEPT tras el incidente traumático, otra área que puede llegar a ser un foco creciente de atención clínica es el uso de farmacoterapia dirigida en el periodo inmediato a la exposición al trauma, siendo el objetivo una reducción de la probabilidad de una progresión individual de desarrollo de TEPT, o posiblemente dirigida a reducir la severidad de los síntomas de TEPT en los casos en los que se desarrolla el TEPT. Los resultados de la investigación inicial con propranolol parecen prometedores,^(121, 122) aunque un estudio fracasó en demostrar que la administración precoz de este fármaco, o el tratamiento con otro candidato potencial (gabapentina), ofrecía beneficios superiores a placebo.⁽¹²³⁾ Friedman ha revisado recientemente las posibilidades farmacoterapéuticas para la prevención del TEPT, sugiriendo que en el futuro, los tratamientos farmacológicos se diseñarán para tratar el patrón único de anomalías psicobiológicas observadas en los pacientes.⁽¹²⁴⁾ Además, Friedman sugiere que el aclarar las bases para la resiliencia y la vulnerabilidad para el desarrollo del TEPT orientará el desarrollo de profilaxis farmacológica para el TEPT.⁽¹²⁴⁾ La respuesta humana al estrés se ha desarrollado para la preservación de las especies e implica a los sistemas nerviosos central y periférico, al sistema endocrino y al sistema inmunológico.⁽¹²⁴⁾ Los contribuyentes más importantes para la respuesta al estrés son el sistema HHA y el sistema locus ceruleus /noradrenalina simpática (LC/NA) ambos activados por el factor de liberación de la corticotropina (CRF), y se cree que muchos otros componentes de la respuesta al estrés también se activan por el CRF. Se postula que la desregulación de HHA, LC/NA y los mecanismos inmunes producen anomalías secundarias que persisten en el TEPT crónico, causando cambios neurohormonales crónicos e incluso remodelación anatómica del cerebro.⁽¹²⁴⁾

Durante el estrés, el CRF moviliza rápidamente los mecanismos HHA y LC/NE pero una vez el estrés ha pasado, se cree que la recuperación de la función normal está mediada por glucocorticoides, neuropéptido y opioides. Aquellas personas con más probabilidad de desarrollar TEPT son las que producen una activación más intensa HHA y/o LC/NE, así como las

que son incapaces de alcanzar una recuperación normal debido a una movilización menguada de glucocorticoides, neuropéptido y/o opioides.⁽¹²⁴⁾ En base a esto, Friedman aboga por posibles estrategias farmacoterapéuticas preventivas basadas en antagonistas del CRF, glucocorticoides, agonistas opioides selectivos y otros agentes.⁽¹²⁴⁾ Ya hay alguna evidencia que sugiere que los corticoesteroides pueden ejercer un efecto protector contra el desarrollo de TEPT en pacientes críticamente enfermos y esta estrategia justifica más valoración sistemática.⁽¹²⁵⁻¹²⁸⁾

La Bibliografía y las tablas de los artículos las pueden pedir a:
avellanedaguri@gmail.com.