

Psicofarmacología Práctica

Psicofarmacología Práctica

Trasladando los hallazgos de los estudios basados en la evidencia a la práctica clínica del mundo real

Joseph F. Goldberg, M.D., M.S.

Profesor Clínico de Psiquiatría, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York

Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D., D.Sc. (Hon)

Profesor de Psiquiatría y Neurociencia, Universidad de California Riverside y Universidad de California San Diego

Prólogo de Alan F. Schatzberg, M.D.

No hemos escatimado esfuerzos a la hora de preparar este libro en aras de ofrecer la información más exacta y actualizada, acorde con los estándares y la práctica aceptados en el momento de la publicación. Aunque algunas historias de casos están tomadas de casos reales, hemos procurado proteger la identidad de los sujetos implicados. En todo caso, el autor, los editores y la casa editorial no pueden asegurar que la información aquí presentada esté totalmente libre de error, mucho menos teniendo en cuenta que los estándares clínicos están continuamente cambiando por la investigación y la regulación. Por lo tanto, los autores, editores y la casa editorial declinan toda responsabilidad por daños directos o indirectos resultantes del uso de la información contenida en este libro. Se recomienda encarecidamente a los lectores que presten especial atención a la información proporcionada por los fabricantes de cualquier fármaco o equipo que piensen utilizar.

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

University Printing House, Cambridge CB2 8BS, United Kingdom.

Cambridge University Press is part of the University of Cambridge.

Título original: Practical Psychopharmacology

Translating Findings from Evidence-Based Trials

into Real-World Clinical Practice. Joseph F. Goldberg and Stephen M. Stahl

© Joseph F. Goldberg y Stephen M. Stahl 2021

Esta publicación tiene copyright. Está sujeta a licencia y no se puede reproducir ninguna parte de la obra sin el permiso escrito de Cambridge University Press.

Traducción:

Luis Rodríguez Padial

Licenciado y Doctor en Medicina y Cirugía

Toledo. España.



Edición española de

Grupo Aula Médica, S. L.

Sede Central Madrid

C/Gandía, 1. 28007 Madrid

Delegación y almacén

C/Río Jarama, 132. Nave 3.06. 45007 Toledo

aulamedica@aulamedica.es

www.aulamedica.es

ISBN: 978-84-7885-704-3

Depósito legal: M-2622-2023

Copyright 2023 edición española de GRUPO AULA MÉDICA, S. L.

Todos los derechos reservados

Impreso en España

A mi esposa, mejor amiga, fuente confiable y la crítica más amada, Carrie; y a Joshua, Brian, Hannah y Jonah por su apoyo ilimitado, paciencia y aliento a lo largo de la concepción, gestación y parto de este trabajo.

- J.F.G.

En memoria del Dr. Daniel X. Freedman, mentor, colega y padre científico;

a Shakila Marie.

- SMS.

Contenido

<i>Prólogo</i>	ix
<i>Prefacio</i>	xi
<i>Abreviaturas</i>	xiv
Parte I Principios generales	1
1. Conceptos básicos de una buena psicofarmacología	3
2. Objetivos del tratamiento: Categorías <i>versus</i> dimensiones de la psicopatología	25
3. Interpretación y uso de la literatura: Integración de los ensayos basados en la evidencia con la práctica del mundo real	47
4. Efectos placebo y nocebo	73
5. Adaptando el ajuste: Moderadores y mediadores del resultado del tratamiento	89
6. Regímenes complejos y combinación de terapias farmacológicas basadas en razones	107
7. Valores de laboratorio y síntomas psiquiátricos: qué medir, qué no medir y qué hacer con los resultados	129
8. Farmacogenética: cuándo es relevante y cuándo no	149
9. Reducción cruzada y logística de la discontinuación de medicamentos	169
10. Tratamiento de los efectos adversos importantes. Efectos de los fármacos: cuándo evitar, cambiar o continuar el tratamiento	192
11. Nuevas terapias farmacológicas: nutracéuticos, esteroides, probióticos y otros suplementos dietéticos	221
12. Diversidad humana y consideraciones en poblaciones especiales	244
Parte II Objetivos de la farmacoterapia	279
13. Alteración del estado de ánimo y del afecto	281
14. Trastornos de impulsividad, compulsividad y agresión	333
15. Psicosis	353
16. Estados de déficit y síntomas negativos	389
17. Ansiedad	400
18. Adicción y circuito de recompensa	425
19. Trauma y trastorno de estrés postraumático	447
20. Trastornos y rasgos de la personalidad	465
21. Cognición	485
22. Poniéndolo todo junto	500
<i>Referencias</i>	508
<i>Índice analítico</i>	568

Prólogo

Durante las últimas cuatro décadas, la psicofarmacología se ha convertido en una herramienta importante en el arsenal terapéutico para pacientes con trastornos psiquiátricos. Los primeros días giraba en torno a los antipsicóticos de primera generación y los antidepresivos. Desde entonces hemos visto la introducción de una serie de fármacos con diferentes mecanismos de acción, de forma que hoy tenemos muchas más herramientas en nuestro arsenal. Aún así, tenemos muchos pacientes con los llamados trastornos refractarios, que tienen la necesidad de más agentes con mecanismos de acción únicos. Tales esfuerzos ofrecen una esperanza considerable tanto a los médicos como a los pacientes. Pero a medida que desarrollamos nuevos agentes, necesitamos poder evaluar los datos que se han utilizado para respaldar su aprobación. Esto es aún más importante hoy, dado que estamos viendo medicamentos aprobados con menos del estándar previo de dos ensayos positivos de fase III. Tanto los académicos como los médicos deben tener una base de conocimientos para evaluar estos nuevos datos, de forma que puedan orientar su toma de decisiones. ¿Dónde vamos a conseguir esto? Ahora tenemos un manual —*Psicofarmacología Práctica*— que puede ayudar a orientar a los lectores a través de esta área y potencialmente en otros temas que afectan a la investigación y el tratamiento. El libro de Goldberg y Stahl es un recurso excelente para potenciar el cuidado psicofarmacológico basado en la evidencia.

El texto une elegantemente los aspectos clave de los estudios preclínicos y clínicos de farmacología, la bioestadística, la farmacogenética y la práctica clínica, de forma que esta unión permitirá al lector comprender las cuestiones clave en la investigación y evaluación de fármacos que determina si un agente o una prueba de laboratorio es aceptada en la práctica clínica y, en última instancia, es utilizada en la práctica diaria. El libro consta de dos secciones principales (Principios generales y Objetivos de farmacoterapia). La primera sección —Principios generales— contiene 12 capítulos que incluyen, entre otros: Objetivos de tratamiento; Categorías *versus* dimensiones de la psicopatología; Efectos placebo y nocebo; Adaptar el tratamiento: moderadores y mediadores del resultado del tratamiento; Farmacogenética: Cuándo es relevante y cuándo no, etc. La segunda sección sobre los objetivos de la farmacoterapia contiene 10 capítulos y tiene una cobertura más tradicional, incluyendo, entre otros: Desorden de los estados de ánimo y del afecto; Psicosis; Cognición, etc.

La sección de Principios generales es lo hace a este libro diferente. Construye un puente desde la investigación a la mejoría de la práctica clínica. Aclara cuestiones en cada una de estas áreas clave y los explica de manera inteligible para que el lector pueda comprenderlas. Facilita entender

por qué estas áreas son importantes para el médico clínico. No es una tarea fácil y me encontré recibiendo un relevante curso de actualización en áreas clave de investigación relacionadas con la psicofarmacología y aprendiendo mucho sobre algunos dominios que probablemente debería haber conocido mejor.

Permítanme dar algunos ejemplos de áreas clave tratadas en el libro. Goldberg y Stahl van más allá del uso de simples valores p para juzgar la eficacia y darnos un resumen sobre el tamaño del efecto. Los tamaños del efecto son medidas de relevancia clínica de una diferencia fármaco-placebo que son independientes del valor de la p y del tamaño del estudio. Este libro explica de una manera inteligible qué es un tamaño de efecto, cómo se determina y la relevancia para el efecto clínico. Entonces da ejemplos de tamaños de efecto de agentes conocidos —p. ej., memantina para la depresión, esketamina, etc. El lector se sorprenderá un poco al conocer que agentes que recetamos con frecuencia (p. ej., algunos antidepresivos) en realidad ejercen un efecto pequeño. Llevado al extremo al evaluar algunos fármacos en tipos específicos de pacientes (p. ej., algunos antidepresivos en pacientes depresivos más leves), los investigadores han argumentado que los agentes no son eficaces. Los autores revisan esta literatura en suficiente detalle y de una manera clara para que el lector pueda entonces juzgar la importancia clínica de ensayos clínicos. Y esa es la peculiaridad de este libro. Da al clínico la información de la literatura científica para seleccionar mejor un tratamiento concreto para un paciente en particular, haciendo que la medicina personalizada sea finalmente alcanzable.

Otro ejemplo de cómo ayudar a pasar de los estudios a la práctica es el capítulo sobre mediadores y moderadores. Este trabajo fue iniciado por mi colega en Stanford —Helena Kraemer—, quien desarrolló un método de análisis que va más allá de la comparación de fármaco *versus* placebo para intentar descubrir los moderadores de la respuesta a un agente en particular, como la edad, el sexo o alguna otra característica clínica o biológica. Eso ayuda al médico a determinar cuál es el paciente más adecuado para un agente en particular. Los mediadores son esas variables que cambian con un tratamiento particular e indican los parámetros clave que se ven afectados en el curso de la respuesta, ya sea positiva o negativa. Por ejemplo, un cambio en las catecolaminas plasmáticas podría mediar la respuesta a clozapina o un cambio de peso en un paciente atípico mediar en el desarrollo de resistencia a la insulina o diabetes. De nuevo, los autores hacen un buen trabajo enseñándonos cómo aplicar estos tipos de análisis.

Un tercer ejemplo es el desarrollo de la farmacogenética para predecir la eficacia o los efectos secundarios. De alguna

manera, variantes genéticas específicas son moderadoras de respuesta. Estas pruebas están siendo cada vez más utilizadas por médicos, aunque diversos investigadores cuestionan su utilidad clínica. Los autores hacen un excelente trabajo explicando qué es un gen, qué es un alelo, qué son los SNP, cómo se realizan los estudios y cómo deben interpretarse los resultados hasta la fecha. El capítulo es claro y revisa una serie de marcadores de respuesta y efectos secundarios importantes. Y hay muchos otros ejemplos en los nueve capítulos restantes de esta sección.

Pasando a tipos específicos de agentes y trastornos, Goldberg y Stahl ofrecen los datos sobre agentes específicos en el contexto en el que nos han sido presentados

brillantemente en la Parte I sobre Principios generales. Ahora vemos cuáles son los problemas con los agentes disponibles y los que se están desarrollando, lo que ayudará a la práctica hoy y en el futuro. Este es un libro que cualquier médico clínico o estudiante de psicofarmacología clínica merece la pena que posea. Felicitaciones a Goldberg y Stahl por mejorar la literatura en esta importante área.

Alan F. Schatzberg, MD

**Kenneth T. Norris, Jr. Profesor de Psiquiatría
y Ciencias del Comportamiento**

*Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford
Stanford, CA*

Prefacio

El impulso para este libro proviene de nuestra percepción de que existe una clara necesidad insatisfecha en el mundo de la psicofarmacología clínica, la de un matrimonio entre la neurociencia clínica y los ensayos basados en la evidencia, gestionados por el casamentero del pragmatismo. Hay, por un lado, una literatura cada vez mayor de ensayos aleatorizados controlados, ensayos cruzados, series de casos abiertos, estudios de prueba de concepto e informes de casos que prestan diversos grados de apoyo a estrategias terapéuticas innovadoras; por otro lado, existe una realidad clínica en la que los pacientes inician y suspenden los fármacos con frecuencia, no siempre por motivos justificados, donde los médicos de todos los días tratan a los pacientes con extensos regímenes de polifarmacia que a veces pueden parecer como ensamblajes aleatorios, los fundamentos farmacodinámicos no siempre tienen un propósito, los mecanismos de acción pueden ser involuntariamente redundantes o contradictorios, y los tratamientos ineficaces pueden ser retenidos sin sentido (a veces quizás incluso acaparados) en lugar de ser suspendidos.

Simultáneamente, a menudo hay un desajuste entre las entidades diagnósticas nítidas incluidas en los grandes ensayos aleatorizados desarrollados por la industria y las, a menudo, mucho menos definidas presentaciones clínicas de los pacientes que muchos médicos encuentran en entornos de tratamiento más reales y no especializados. Mientras que los investigadores clínicos se preocupan excesivamente sobre si todos y cada uno de los posibles sujetos de investigación cumplen completamente con los criterios de síntomas de diagnóstico y duración del cuadro clínico de DSM-5 o ICD-10 basados en una entrevista clínica estructurada detallada —a menudo teniendo que explicar la presencia de muchos trastornos concurrentes—, los clínicos del mundo real generalmente carecen de tiempo, recursos y, a menudo, la formación para aplicar criterios de diagnóstico rigurosos para confirmar o descartar trastornos categóricos bien definidos.

Para hacer las cosas más oscuras, el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) optó en 2013 por descartar globalmente las categorías diagnósticas del DSM-5 y sus criterios de inclusión o exclusión, favoreciendo, por el contrario, un marco categórico más dimensional que categórico destinado a reflejar los procesos neurobiológicos subyacentes sospechosos. Hacer diagnósticos “precisos” nunca ha sido más difícil, ya que el campo evoluciona en su pensamiento sobre lo que constituye una verdadera entidad clínica y sus consiguientes dianas terapéuticas. En una especie de extraño proceso paralelo, la nomenclatura tradicional para la clasificación de los fármacos psicotrópicos ha sido objeto de una gran crítica basada en los resultados de estudios de tratamiento tanto controlados como observacional (como STAR*D y CATIE), y la hipótesis

en evolución sobre los procesos de la enfermedad y los mecanismos de los fármacos que hacen arcaicas y obsoletas las teorías simplistas sobre los “desequilibrios” de neurotransmisores. Los medicamentos alguna vez llamados antidepresivos parecen no tratar la depresión de manera confiable y robusta, medicamentos llamados antipsicóticos tratan más que la psicosis, ciertos medicamentos para la presión arterial han encontrado una nueva vida en el tratamiento de los síntomas de ansiedad y trastorno de estrés postraumático, y (al menos algunos) los anticonvulsivos poseen variadas propiedades psicotrópicas no relacionadas con su eficacia anticonvulsiva. Se están reconociendo nuevas propiedades psicotrópicas en fármacos antiguos (tales como prazosina, ketamina, isradipina, escopolamina, antiinflamatorios e inmunomoduladores), mientras que nuevas terapias han despertado un creciente interés en nuevos mecanismos de acción potenciales (tales como la modulación del receptor de opioides para la depresión (p. ej., buprenorfina), el bloqueo de $5HT_{2A}$ para la psicosis (p. ej., pimavanserina), la modulación GABA y los neuroesteroides de segunda generación para la depresión posparto (p. ej., brexanolona) y la inhibición de VMAT2 para los trastornos del movimiento (p. ej., valbenazina, deutetrabenazina), entre otras estrategias de tratamiento innovadoras.

A los profesionales ocupados a menudo les resulta difícil mantenerse al día con la literatura. Pueden estar menos familiarizados con los datos para apoyar o refutar selecciones particulares de fármacos en entornos particulares, y pueden elegir medicamentos por sus efectos previstos o esperados sobre síntomas específicos (como falta de atención, agresión impulsiva o ansiedad, o insomnio) más que en constelaciones coherentes de signos y síntomas que forman una entidad distintiva reconocible. Cuando las presentaciones clínicas son diagnósticamente ambiguas, a menudo existe la necesidad de meter con calzador o ajustar a la fuerza una etiqueta diagnóstica general (y reembolsable) a los pacientes cuyos problemas pueden simplemente no ser bien captados por la nomenclatura existente. Mientras tanto, los neurocientíficos clínicos se preocupan por supuestos mecanismos de acción de los fármacos, circuitos cerebrales relevantes a fenotipos clínicos y posibles consideraciones farmacogenéticas que algún día podrían ayudar significativamente a refinar la medicina de precisión con una estrategia de caso a caso.

Este libro busca cerrar las muchas brechas que ahora existen entre las actividades de la práctica clínica diaria y los hallazgos de ensayos clínicos basados en la evidencia, entre el lenguaje de la neurofarmacología y el lenguaje de las intervenciones dirigidas a los síntomas, entre enfoques sistemáticos para farmacoterapias iterativas y sinérgicas y la

acumulación de polifarmacias irracionales y excesivamente numerosas. En las páginas siguientes, nuestro objetivo es articular un enfoque informado de la psicofarmacología clínica, extraer información generalizable de ensayos clínicos en maneras que podrían ayudar al proceso de extrapolación de la base de datos de ensayos clínicos a la práctica diaria. En cierto modo, esta fusión conceptual invita al médico a asumir el rol del investigador clínico, viendo a cada paciente como un sujeto en el que se han objetivado los síntomas diana, se siguen los resultados y la toma de decisiones sobre terapias farmacológicas basadas en razones.

También esperamos reorientar la atención del médico lejos del concepto no basado en la ciencia de que un fármaco está o no aprobado por la FDA para una enfermedad particular como un principio organizador de la toma de decisiones farmacológicas. Mientras que el fármaco aprobado por el proceso regulatorio proporciona un servicio público para el aseguramiento de la calidad de la fabricación de medicamentos y su seguridad, es fundamentalmente una empresa impulsada más por intereses comerciales que por la neurociencia. En el mejor de los casos, se aplican conceptos neurocientíficos con el fin de fundamentar una justificación farmacodinámica o farmacocinética para la relevancia de un compuesto dado para un determinado uso. La aprobación reglamentaria significa que los fabricantes de productos farmacéuticos tienen permiso legal para anunciar un compuesto patentado; no se construye sobre el avance del conocimiento por el bien del conocimiento acerca de cómo funciona el cerebro. Muchos compuestos genéricos y no patentados tienen justificaciones plausibles para su despliegue en situaciones clínicas particulares, pero tal estado “fuera de ficha técnica” no significa nada sobre si existe o no una base de datos científica. El carbono de litio y la hormona tiroidea son ejemplos de estrategias complementarias altamente basadas en la evidencia para el tratamiento de la depresión resistente, pero ninguno ha recibido, o probablemente nunca lo hará, la aprobación de la agencia reguladora para ese propósito a menos que algún interés comercial invente una nueva formulación propietaria o modo de administración que pudiera justificar el retorno de la considerable inversión necesaria para el desarrollo del producto. La industria se enfoca en agentes patentados para los que se prevé una cuota de mercado lucrativa; los clínicos, con suerte, estudian si una molécula ejerce o no un importante efecto farmacodinámico o farmacocinético en un conjunto definible de signos y síntomas.

Existe una noción popular en algunos círculos de que la toma de decisiones de farmacoterapia es en gran medida un proceso de ensayo-error, con poca o ninguna guía de parámetros científicamente significativos para informar las opciones de tratamiento. Los clínicos a menudo señalan la relativa ausencia de medidas de laboratorio para comparar el éxito del tratamiento; no hay equivalente de una carga viral, recuento de leucocitos, carga tumoral o fracción de eyección para rastrear el impacto de un tratamiento dado en

la trayectoria de un proceso de enfermedad. Sin embargo, los criterios clínicos para medir el éxito no son diferentes de los usados en otras especialidades para enfermedades que carecen de biomarcadores para medir el cambio longitudinal, como cuando los neurólogos juzgan la mejora de las cefaleas crónicas (o alivio del dolor en general), o los especialistas en sueño juzgan la eficacia en el tratamiento de la narcolepsia, o los otorrinolaringólogos tratan de mejorar el tinnitus. Incluso los oftalmólogos confían en el autoinforme del paciente de la percepción de agudeza visual al refractar para lentes correctivas. La salud mental no es menos tangible que otras funciones cerebrales.

Si se insiste en que la psicofarmacología iterativa es una empresa de prueba y error, responderíamos que la noción de “conjeturas educadas” se acerca más a la verdadera naturaleza de la toma de decisiones informada (en lugar de aleatoria). Como el juego de mesa Battleship®, en el que los sucesivos movimientos contra un oponente se hacen en base al conocimiento obtenido del resultado de maniobras anteriores, las decisiones sobre “qué medicamento probar a continuación” después de una respuesta inadecuada a una intervención en particular debe involucrar análisis bayesiano, es decir, reflejar la sabiduría obtenida de los esfuerzos previos y las posibles razones de los malos resultados (p. ej., intolerancia a fármacos, falta de adherencia, mala focalización de los síntomas o una amplitud de espectro demasiado estrecha, etc.). Y, como un buen jugador de ajedrez, uno siempre está pensando en las implicaciones del movimiento actual frente al siguiente.

El libro se divide en dos secciones principales. La primera aborda conceptos fundamentales amplios que informan la toma de decisiones en psicofarmacología, incluyendo:

- definición de principios basados en la evidencia
- cómo leer e interpretar la literatura de ensayos clínicos, incluyendo cómo entender los diseños de estudio, los tamaños del efecto, los efectos placebo y las formas de extrapolar resultados del ensayo clínico a la práctica habitual
- comprensión de las dimensiones frente a las categorías de la psicopatología como los “verdaderos” objetivos de farmacoterapia, como se describe en los Criterios de Dominio de Investigación de NIMH (RDoC)
- comprensión de los efectos farmacodinámicos descritos en la evolución de la nomenclatura basada en la neurociencia (Nbn)
- dar cuenta de las interacciones farmacológicas y las estrategias de reducción cruzada
- reconocer cuándo es clínicamente relevante la monitorización mediante el laboratorio o cualquier otro tipo de monitorización
- reconocer moderadores específicos de pacientes y mediadores del resultado del tratamiento que pueden ayudar a adaptar regímenes individualizados

- elaboración de regímenes medicamentosos combinados lógicos y estratégicos
- conocer las fortalezas y limitaciones de las pruebas farmacogenéticas

Cuando se trata de farmacoterapia, nuestro sentido es que con demasiada frecuencia existe una tendencia en las prácticas clínicas ocupadas a disparar primero y preguntar después —es decir, un ímpetu para formular impresiones diagnósticas rápidas y luego soltar cualquier estrategia de medicación que parezca más conveniente para controlar los síntomas más ofensivos—. Estamos a favor de un enfoque más pausado y calculado cuando se lucha contra la psicopatología, una en la que el cazador evalúa más sigilosamente a su presa, se familiariza con sus hábitos, comportamientos y características relevantes, asegura que el objetivo ha sido identificado de manera efectiva, elige el armamento apropiado para la tarea en cuestión, alinea con cuidado el punto de mira antes de tirar de cualquier gatillo, y luego inflige un asalto quirúrgicamente preciso con el mínimo daño colateral posible. El adagio de Sir Francis Bacon, “cura la enfermedad y mata al paciente” no tiene cabida en nuestro concepto de sofisticada psicofarmacología. Aunque nuestro conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y de los efectos del tratamiento en muchos sentidos sigue siendo primitivo, la máxima *primum non nocere* sigue siendo primordial.

Es imposible para cualquier psiquiatra, independientemente de lo devoto y astuto que sea, captar el siempre en expansión cuerpo de hallazgos relevantes de investigación. Con cientos, si no miles, de artículos clínicamente relevantes revisados por pares que aparecen en la literatura cada año, junto con el desafío de juzgar la calidad, relevancia, credibilidad y distinguir lo convincente de lo espurio, el volumen de información es aplastante. Desde nuestra perspectiva, es más útil saber dónde encontrar información y cómo aplicar nuevos conocimientos a medida que surgen, en lugar de imaginar que el corpus de información relevante puede ser encontrado en un solo repositorio. Este libro de ninguna manera pretende capturar cada bocado posible de conocimiento actual (cuya vida media es una proposición dudosa en sí misma), sino más bien se esfuerza por fomentar en el lector un sentido de cómo mantenerse al día y poner los principios básicos de la medicina basada en la evidencia en la práctica diaria. La frase “Yo no sé, pero puedo buscarlo” es una declaración favorita y fortalecedora para decirles a los pacientes, aprendices y, especialmente, a nosotros mismos; más que transmitir humildad, imparte un desdén por las conjeturas. Saber dónde y cómo encontrar y aplicar información precisa es uno de los muchos ya no-secretos guardados de la psicofarmacología que hemos tratado de compartir en las páginas siguientes.

La Parte II de este libro proporciona detalles específicos e información sobre la base de pruebas y las razones para intervenciones específicas. Buscamos enfocarnos en los

objetivos del tratamiento como se describe en la Parte I apoyándonos en su clínica y bases neurocientíficas, dibujando las dimensiones de la psicopatología como fenómenos que atraviesan los diagnósticos (p. ej., problemas de atención, control de impulsos, estado de ánimo, motivación, percepción, ansiedad y autolesiones). En todo momento, nuestro objetivo es tomar como punto de partida la evidencia basada en la literatura de ensayos clínicos y traducir los hallazgos a lecciones pragmáticas para el clínico diariamente ocupado. A menudo, esto ha resultado ser más difícil de lo que deseáramos, sobre todo cuando las características de nuestros pacientes solo se asemejan levemente a las de los sujetos de estudio de investigación. De la misma forma en la que los genetistas que intentan reconstruir el genoma de las especies extinguidas a veces deben “rellenar” los tramos de ADN que faltan con datos de la siguiente especie más cercana, tratamos de usar la lógica y la extrapolación para incrementar nuestro alcance en el ámbito clínico, aplicando conocimientos de lo conocido a lo desconocido para tomar decisiones juiciosas en el tratamiento de presentaciones psiquiátricas complejas.

¿Cuál es la mejor manera de presentar toda la información de este texto de una forma fácil de leer y clínicamente pragmática? No hay manera de evitar los detalles al discutir la base de la evidencia para una determinada dolencia psiquiátrica. Nuestra estrategia ha sido hacer que el proceso para el lector sea atractivo e indoloro como sea posible a través de texto animado, casos ilustrativos, figuras, muchos dibujos, muchos cuadros de “consejos” y hechos interesantes a lo largo del camino. Al final de cada capítulo aparecen deliberadamente tablas detalladas que resumen grandes franjas de información en lugar de estar dispersas dentro —permitiendo a aquellos que quieren una inmersión más profunda hacerlo sin romper el sentido del flujo narrativo y para aquellos que en cambio pueden preferir más de una visión global—. Estamos profundamente comprometidos con la forma en que los médicos aprenden y *qué* es lo que aprenden. La capacidad de mantenerse comprometido con material complejo no es tarea fácil. Esperamos que nuestro enfoque estimule con éxito los circuitos paralímbico y “¡oh, guau!” de “razonamiento clínico” dentro de todos los estudiantes.

Hemos tenido la suerte de conocer y trabajar con muchos colegas, mentores, aprendices y pacientes, que de diversas maneras nos proporcionaron la curiosidad, la inspiración y el estímulo para emprender este proyecto. Estamos especialmente agradecidos a muchos colegas que amablemente han leído fragmentos de este libro como un trabajo en progreso y nos han dado una retroalimentación útil. Por último, no podemos dejar de expresar un especial agradecimiento a nuestras familias, que tan amable y desinteresadamente han apoyado nuestros esfuerzos profesionales y el impulso inherente para educar, promover el conocimiento y ofrecer a nuestros pacientes la mejor atención posible.

Abreviaturas

α_7 nAChR	α_7 -receptor nicotínico de acetilcolina	BID	dos veces al día
5HT	serotonina	BMJ	British Medical Journal
5HTP	5-hidroxitriptófano	BNDP	factor neurotrófico derivado del cerebro
AA	Alcohólicos Anónimos	BPDSI	Índice de Gravedad del Trastorno Límite de la Personalidad
AAc	núcleo accumbens	BPRS	Escala Breve de Calificación Psiquiátrica
ABC	área bajo la curva	BSPS	Escala Breve de Fobia Social
ABM	atención basada en la medición	CAET	cambio afectivo emergente del tratamiento
ACh	acetilcolina	CAG	comportamiento autoagresivo
ACN	ajuste clínico necesario	CANMAT	Red Canadiense para el Estado de Ánimo y Tratamientos de ansiedad
ACS	contenido de alcohol en sangre	CAPS	Escala de TEPT administrada por un médico
ADN	ácido desoxirribonucleico	CaSR	receptor de detección de calcio
AF	anisotropía fraccional	CATIE-AD	Eficacia de la Intervención del Tratamiento Antipsicótico Clínico-Enfermedad de Alzheimer
AHV	ácido homovanílico	CATIE	Eficacia de la Intervención del Tratamiento Antipsicótico Clínico
AIMS	Escala de movimiento involuntario anormal	CBD	cannabidiol
AINE	medicamento antiinflamatorio no esteroideo	CCA	corteza cingulada anterior
ALNS	autolesiones no suicidas	CCK	colecistoquinina
ALT	alanina transaminasa	CCPGQ	Cuestionario de Criterios para el Control de Enfermedades de juegos de azar
AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolpropiónico	CDI	Criterios Diagnóstico de Investigación
ANA	anticuerpo antinuclear	CDP	citidina-5'-difosfato
ANOVA	análisis de varianza	CE	componentes de excitación
ANyES	antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos	cis	cisteína
APB	afecto pseudobulbar	CIWA-Ar	Evaluación de la Abstinencia del Instituto Clínico para el Alcohol Revisado
APG	antipsicótico de primera generación	CK	creatina quinasa
ARN	ácido ribonucleico	Clint	aclaramiento intrínseco
ASG	antipsicótico de segunda generación	CMH	complejo mayor de histocompatibilidad
ASHP	Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospitales	COF	combinación olanzapina/fluoxetina
asp	aspartato	COMT	catecol-O-metiltransferasa
AST	aspartato aminotransferasa	CONSORT	Normas consolidadas de información Ensayos
ATC	antidepresivo tricíclico	CoQ	coenzima Q
ATP	trifosfato de adenosina	COWS	Escala clínica de abstinencia de opiáceos
ATV	área tegmentaria ventral		
AUSE	alimentos de uso especial sanitario		
BHE	barrera hematoencefálica		

CPF	corteza prefrontal	DTs	<i>delerium tremens</i>
CPFDL	corteza prefrontal dorsolateral	EC	enlace de consulta
CPFDM	corteza prefrontal dorsomedial	ECA	ensayo controlado aleatorizado
CPFVL	corteza prefrontal ventrolateral	ECA	enzima convertidora de angiotensina
CPFVM	corteza prefrontal ventromedial	ECG	electrocardiograma
CPIC	Consortio de Implementación Farmacogenética Clínica	ECNP	Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología
CR	cociente de riesgos instantáneos	ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica
CRD	Centro para Revisiones y Difusión	EDM	episodio depresivo mayor
CRF	factor liberador de corticotropina	EE	emoción expresada
CSI	investigación de la escena del crimen	EEG	ecuaciones de estimación generalizadas
CSTC	cortico-estriatal-tálamo-cortical	EEG	electroencefalografía
CV	coeficiente de variación	EHW	equilibrio de Hardy-Weinberg
DA	dopamina	EIE	Escala de Impacto de Eventos
DAAA	descarboxilasa de aminoácidos aromáticos	EMER	Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos
DAAO	oxidasa D-aminoácido	EN	intranasal
DARE	Base de datos de resúmenes de revisiones de Efectos	ENV	estimulación del nervio vago
DEN	duración de la enfermedad no tratada	EPA	ácido eicosopentanoico
DFU	difosfato de uridina	EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
DHA	ácido docosahexanoico	ERC	enfermedad renal crónica
DHEA	dehidroepiandrosterona	ESE	estado socioeconómico
DIN	diabetes insípida nefrogénica	ESE	efectos secundarios extrapiramidales
DIR	dosis infantil relativa	ESRD	enfermedad renal en etapa terminal
DL	desequilibrio de ligamiento	EV	extrasístoles ventriculares
DME	diferencia media estándar	FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.
DOPAC	ácido 3,4-dihidroxifenilacético	FE	fenciclidina
DORA	antagonista dual del receptor de orexina	fe	fracción excretada sin cambios
DPP	depresión posparto	FEWP	Free and Easy Wanderer Plus
DRESS	reacción fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos	FG	farmacogenética
DRMO	desensibilización y reprocesado de movimientos oculares	FK	farmacocinética
DRT	depresión resistente al tratamiento	G-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos
DSHEA	Acta de Salud y Educación de Suplementos Dietéticos	GABA	ácido gamma aminobutírico
DSM-IVTR	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4.ª edición, texto revisión	GC	gestión de contingencias
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales	GENDEP	Proyecto de Drogas Terapéuticas para la Depresión Basadas en el Genoma
DT	discinesia tardía	GGT	gamma-glutamil transpeptidasa
		GI	gastrointestinal
		GLP-1	péptido similar al glucagón 1
		glu	glutamato

LISTA DE ABREVIATURAS

gly	glicina	ISBD-IGSLi	Grupo Internacional de Trastornos Bipolares para el estudio de pacientes tratados con litio
GR	glóbulo rojo	iSPOT-D	Estudio Internacional para Predecir la Optimización del Tratamiento en Depresión
GSAS	Escala de Evaluación de Síntomas de Juego	ISRS	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
GSH	glutación	ITD	imágenes de tensor de difusión
GWAS	estudios de asociación del genoma completo	ITT	por intención de tratar
HAART	terapia antirretroviral de gran actividad	LCR	líquido cefalorraquídeo
HAM-A	Escala de Calificaciones de Hamilton para la Ansiedad	LCT	lesión cerebral traumática
HAM-D	Escala de Calificaciones de Hamilton para la Depresión	LHH	probabilidad de ser ayudado o perjudicado
HAM-D17	Escala de calificación de Hamilton de 17 ítems para la Depresión	LI	liberación inmediata
HaM	hombre a mujer	LP	liberación prolongada
hGH	hormona de crecimiento humana	LSAS	Escala de Ansiedad Social Liebowitz
HLA	antígeno leucocitario humano	LSD	dietilamida del ácido D-lisérgico
HPPRN	hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido	MA	mecanismo de acción
IACH	inhibidor de la acetilcolinesterasa	MADRS	Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg
IAP	inyectable de acción prolongada	MaH	mujer a hombre
IC	intervalo de confianza	MAO-A	monoaminoxidasa A
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva	MAO-B	monoaminoxidasa B
ICCI	intervención conductual combinada	MAO	monoaminoxidasa
ICD	Clasificación Internacional de Enfermedades de la CIE	MBE	medicina basada en la evidencia
ICG	impresiones clínicas globales	MCT-1	transporte de monocarbilasa tipo 1
ICGDA	Grupo de Consenso Internacional sobre Depresión y Ansiedad	MDMA	3,4-metilendioxi-metanfetamina
ICr	Intervalo de credibilidad	MDT	monitorización de drogas terapéuticas
IFF	interacción fármaco-fármaco	ME	metabolizador extensivo
IL	interleucina	Met	metionina
IM	infarto de miocardio	MFQ	Cuestionario de Miedo de Mark
IM	intramuscular	MGH	Hospital General de Massachusetts
IMAO	inhibidor de la monoaminoxidasa	mGluR	receptores metabotrópicos de glutamato
IMC	índice de masa corporal	MMMR	modelos mixtos para medidas repetidas
IRAS	inhibidor de la recaptación y antagonista de serotonina	MMSE	Mini-Mental Status Exam
IRMAO	inhibidor reversible de MAO-A	MoCA	Evaluación Cognitiva de Montreal
IRNE	inhibidor de la recaptación de noradrenalina	MP	metabolizador pobre
IRNS	inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina	MPI	medicación potencialmente inapropiada
		MSP	macheado por <i>score</i> de propensión
		MSRE	modulador selectivo del receptor de estrógeno
		MTHFR	metileno tetrahidrofolato reductasa

MUR	metabolizador ultrarrápido	PDE	fosfodiesterasa
NAC	N-acetilcisteína	PDRS	Escala de Calificación del Trastorno de Pánico
NADH	nicotinamida adenina dinucleótido	PET	tomografía por emisión de positrones
NbN	nomenclatura basada en la neurociencia	PG-GGI	Escala de Impresiones Globales Clínica de Juego patológico
NE	norepinefrina	PG-YBOCS	modificación para la ludopatía de la Escala de Yale-Brow Obsesivo Compulsiva
NEB	neutropenia étnica benigna	PKC	proteína quinasa C
NEE	nivel de emoción expresada	PO	por la boca
NEQ	nueva entidad química	POVL	núcleo preóptico ventrolateral
NeT	necrólisis epidérmica tóxica	PRE	potencial relacionado con eventos
NIAAA	Instituto Nacional sobre Abuso de Alcohol y Alcoholismo	PRISMA	Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis
NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental	PRN	según sea necesario
NMDA	N-metil-D-aspartato	Pro	prolina
NNH	número necesario para dañar	PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas
NNT	número necesario a tratar	PSD	prueba de supresión de dexametasona
NPP	núcleos pedunculopontinos	PTH	hormona paratiroidea
NSDUH	Encuesta Nacional sobre el Consumo de Drogas y Salud	QD	una vez al día
NVRT	número variable de repetición en tándem	qEEG	electroencefalografía cuantitativa
OFC	corteza orbitofrontal	qHS	todas las noches a la hora de acostarse
ON	óxido nítrico	QID	cuatro veces al día
ORA	orexina A	QTc	intervalo QT corregido
ORB	orexina B	RAN	recuento absoluto de neutrófilos
OROS	sistema de administración oral de liberación osmótica	RAS	régimen activado por síntomas
p-SAPK	proteína quinasa activada por estrés fosforilada	Razón M/P	proporción de leche materna a plasma
PAA	perdido al azar	RDFRG	régimen de dosis fija de reducción gradual
PAD	presión arterial diastólica	RDoC	Criterios de Dominio de Investigación NIMH
pANCA	anticuerpos perinuclear antineutrófilo citoplasmático	RE	receptor de estrógeno
PANSS	Escala de Síndrome Positivo y Negativo	RM	resonancia magnética
PAPS	3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato	RMf	resonancia magnética funcional
PAS	presión arterial sistólica	ROC	característica de funcionamiento del receptor
PAS	Escala de Pánico y Agorafobia	RP (OR)	razón de probabilidades
Pb	par de bases	RR	riesgo relativo
PCA	falta completamente al azar	rTMS	estimulación magnética transcraneal repetitiva
PCL-C	Lista de verificación de TEPT-Versión civil	SAH	S-adenosilhomocisteína
PCL-M	Lista de verificación de TEPT-Versión militar	SAMe	S-adenosilmetionina
PCR	proteína C reactiva		
PCRas	proteína C reactiva de alta sensibilidad		

LISTA DE ABREVIATURAS

SAMSHA	Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental	TDA	transportador de dopamina
SANS	Calendario para la Evaluación de Síntomas Negativos	TDA	trastorno por déficit de atención
SAPK	proteína quinasa activada por estrés	TDAH	trastorno por déficit de atención e hiperactividad
SCIP	Cribado para Deterioro Cognitivo para Psiquiatría	TDC	transferrina deficiente en carbohidratos
ser	serina	TDC	trastorno dismórfico corporal
SHI	Inventario de Autolesiones	TDC	tratamiento del duelo complicado
SIADH	síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	TDF	tasa de descubrimiento falso
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida	TDM-CM	trastorno depresivo mayor con características mixtas
SII	síndrome del intestino irritable	TdM	teoría de la mente
SMI	síntomas médicamente inexplicables	TDM	trastorno depresivo mayor
SMVT	transportador de multivitamínico dependiente de sodio	TDPM	trastorno disfórico premenstrual
SNC	sistema nervioso central	TE	tamaño del efecto
SNM	síndrome neuroléptico maligno	TEA	trastornos del espectro autista
SNP	polimorfismo de un solo nucleótido	TEC	terapia electroconvulsiva
SoP	síndrome de ovario poliquístico	TEF	tasa de error de la familia
SPAI	Inventario de Ansiedad y Fobia Social	TEI	trastorno explosivo intermitente
SPECT	tomografía computarizada de emisión de fotón único	TEPT-c	trastorno de estrés postraumático complejo
SPIN	Inventario de Fobias Sociales	TEPT	trastorno de estrés postraumático
SQ	esquizofrenia	TFG	tasa de filtración glomerular
STAI	Inventario de Estado-Rasgo de Ansiedad	TFGe	tasa de filtración glomerular estimada
STAXI	Inventario de Estado-Rasgo de Expresión de Ira	TFH	ácido tetrahidrofólico
sTNF-R2	receptor soluble del factor de necrosis tumoral 2	TGO	triéster de glicerol oxigenado
SUCRA	superficie bajo la curva de clasificación acumulada	THC	tetrahidrocannabinol
T3	triyodotironina	TID	tres veces al día
T4	tiroxina	TID	trastorno de identidad disociativo
TAAR1	receptor 1 asociado a trazas de aminas	TIME	tiempo hasta la necesidad de intervención para un episodio de estado de ánimo emergente
TAG	trastorno de ansiedad generalizada	TLD	núcleos tegmentales laterodorsales
TAS	trastorno de ansiedad social	TLP	trastorno límite de la personalidad
TB	trastorno bipolar	TNE	transportador de norepinefrina
TCC	tratamiento como de costumbre	TNF	factor de necrosis tumoral
TCC	terapia cognitiva conductual	TOC	trastorno obsesivo-compulsivo
TCD	terapia conductual dialéctica	TOD	trastorno de oposición desafiante
TCI	Inventario de Carácter y Temperamento	TPF	trastorno del pensamiento formal
		TPN	trastorno de la personalidad narcisista
		TPO	peroxidasa tiroidea
		TPQ	Cuestionario de Personalidad Tridimensional
		TRSE	transportador de recaptación de serotonina

TSH	hormona estimulante de la tiroides	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
TSSD	Tarea de Sustitución de Símbolo de Dígito	VMAT2	transportador vesicular de monoaminas
TUS	trastorno por uso de sustancias	VPN	valor predictivo negativo
UCI	unidad de cuidados intensivos	VPP	valor predictivo positivo
UGT	UDP-glucuronosil transferasa	VSG	velocidad de sedimentación globular
UI	unidad internacional	WCA	Consejo Mundial de Ansiedad
UOT	última observación trasladada	YBOCS	Escala de Yale–Brown Obsesivo Compulsivo
VA	Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU.	YMRS	Escala de Calificación de Manía Joven
VCM	volumen corpuscular medio	ZAN-BPD	Escala de Calificación de Zanarini para el Trastorno Límite de la Personalidad
Vd	volumen de distribución		

