
Fármacos que imitan o exacerban trastornos psiquiátricos

CARLOS A. PALACIO, LUIS C. MEJÍA

Muchas sustancias pueden producir efectos sobre el sistema nervioso central, incluso las que se usan primariamente por sus acciones periféricas; además, los agentes cuyo beneficio terapéutico se basa en una acción central, se prescriben comúnmente para tratar algunos trastornos psiquiátricos. A lo anterior se agrega que millones de personas se automedican con sustancias fáciles de adquirir y favorecedoras centrales de la adicción. Es importante recordar que los efectos de un fármaco dependen tanto de la dosis como del estado biológico de quien lo recibe. Por lo tanto, no es de extrañar que inesperadamente una droga administrada a la dosis estándar, produzca excitación o depresión del sistema nervioso central. De esta forma se puede entender por qué es común el desarrollo de síntomas psiquiátricos en las personas que utilizan una variedad de fármacos sean prescritos, de venta libre o ilícita. Estos efectos pueden aparecer con las dosis terapéuticas y a niveles plasmáticos dentro de la ventana terapéutica, reflejando tal vez una reacción de hiperreactividad. Un médico consciente de este hecho, puede ser capaz de diferenciar si cuadros como el delirio, las alucinaciones, la ansiedad y la agresión son de origen endógeno o debidos a una acción exotóxica. Se discuten casos clínicos relacionados con ansiedad, agresión y

delirio inducidos por medicamentos y que demuestran la importancia de una historia clínica y farmacológica completa en la evaluación de cada paciente que se presente con síntomas psiquiátricos.

PALABRAS CLAVE
XENOBIÓTICOS
DELIRIO
PSICOSIS
ALUCINACIONES
MANÍA
DEPRESIÓN
ESQUIZOFRENIA

INTRODUCCIÓN

La administración o supresión de un agente terapéutico pueden generar síndromes psiquiátricos sea por extensión de acciones farmacológicas benéficas conocidas (delirio asociado con

DOCTOR CARLOS ALBERTO PALACIO, Médico psiquiatra, Docente Especial, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; DOCTOR LUIS CARLOS MEJÍA RIVERA Médico, Profesor de Cátedra, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

fármacos antiparkinsonianos anticolinérgicos), de acciones farmacológicas no terapéuticas (acción anti-ácido fólico de la fenitoína) o como resultado de una reacción idiosincrática (¿farmacogenética?) (delirio asociado con digitálicos). Muchos fármacos utilizados comúnmente cruzan la barrera hematoencefálica por lo que no es improbable que haya ocasionalmente reacciones adversas que afectan las funciones mentales o el estado de ánimo. Por otra parte, estos efectos colaterales tienden en general a ser informados como casos aislados o raros y no se someten a un estudio sistemático y controlado. En la mayoría de los casos no se conocen criterios que permitan prever los pacientes con riesgo potencial de desarrollar un síndrome psiquiátrico por fármacos. Muchas relaciones son aún controvertidas, tales como la asociación de depresión con sedantes y anticonceptivos orales. Por otro lado, la descripción de varios síndromes psiquiátricos varía, por lo que es difícil estar seguros de si lo que se está reportando en programas de farmacovigilancia es un delirio o una psicosis.

SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO (SCA)

La reacción psiquiátrica adversa más frecuente a fármacos es el SCA también conocido como delirio. Los pacientes geriátricos son especialmente susceptibles a estos trastornos. El síndrome se caracteriza por compromiso de funciones mentales superiores como conciencia, orientación, atención y memoria.

El grupo farmacológico más comúnmente involucrado en el SCA inducido por fármacos es el de los anticolinérgicos centrales que incluyen los agentes antiparkinsonianos, antidepresivos y anti-tetospasmódicos.

El uso diseminado de cimetidina para prevenir las úlceras por estrés en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos se ha asociado con una frecuencia moderada de SCA. La mayoría de estos pacientes tienen compromiso renal o hepático concomitante, que puede conducir a una depuración alterada del medicamento. Las concentraciones plasmáticas son usualmente altas, lo que indica que en este caso la manifestación es dependiente de la dosis.

Con la edad declinan en el cerebro la acetilcolina y la enzima para su síntesis. La "reserva colinérgica" disminuida puede tornar a estos pacientes más pre-

dispuestos a los efectos confusionales de los anticolinérgicos. Cuando haya que administrar tales medicamentos a pacientes geriátricos se debe recomendar la menor dosis posible. Dado que el SCA es autolimitado al suspender el fármaco causal, no se necesita un tratamiento específico. Sólo en casos severos se requiere sedación con diazepam o con pequeñas dosis de antipsicóticos con poca acción anticolinérgica como el haloperidol.

CASO Nº 1

Un hombre blanco de 56 años había sido sometido a un reemplazo de la válvula aórtica; fue dado de alta 24 días después de la intervención en buen estado y apirético, sin evidencias de insuficiencia cardíaca y mentalmente normal. El tratamiento en el momento del alta fue con beta-metildigoxina, furosemida, espironolactona y warfarina. Dos semanas después del retorno al hogar comenzó a volverse progresivamente más confuso y desorientado, en particular por la noche, con alucinaciones visuales típicas de un estado confusional agudo. Estaba inquieto, paranoide y muy agitado y presentaba un marcado deterioro intelectual. Fue reinternado; en vista de que no tenía insuficiencia cardíaca congestiva se suspendieron la digoxina y el diurético. En 24 a 48 horas la agitación y la confusión disminuyeron y el paciente comenzó a tomar conciencia de su conducta anormal. Después de una semana había vuelto a la total normalidad.

Los glucósidos cardíacos son una de las causas comunes, pero con frecuencia pasadas por alto, de efectos tóxicos sobre la conducta (delirio digitálico), especialmente en los pacientes de mayor edad.

Es posible que el SCA se presente por la supresión súbita de un xenobiótico (término que designa cualquier sustancia química que ingrese al organismo) con efectos sobre el SNC, que se ingiere periódica y continuamente. Esto sucede con los depresores del SNC (alcohol, benzodiacepinas, opioides y barbitúricos), cuya particularidad es producir dependencia física y psíquica (neuroadaptación) y al suprimir su administración se desencadena la sintomatología de este síndrome.

CASO Nº 2

Hombre joven, tecnólogo agropecuario de 27 años de edad, soltero quien desde hace dos años

ingere una botella de licor por día; en los últimos días, a raíz de los problemas laborales y familiares que le produjo el consumo, lo detiene súbitamente; a los tres días inicia temblor, inquietud, inestabilidad, insomnio, taquicardia, hipertensión, diaforesis profusa, desorientación, trastorno en la atención y alucinaciones visuales. Se hospitaliza con impresión diagnóstica de *delirium tremens* (SCA) y se inicia tratamiento con hidratación, clonidina y lorazepam; mejora en un lapso de 8 días.

TABLA Nº 1

FÁRMACOS ASOCIADOS CON SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

Anticolinérgicos: escopolamina, atropina, antihistamínicos, midriáticos.

Antidepresivos: tricíclicos.

Antiparkinsonianos: trihexifenidilo, benzotropina, levodopa, amantadina, bromocriptina.

Gastrointestinales: cimetidina, ranitidina, famotidina, metoclopramida.

Social: alcohol, sedantes hipnóticos, alucinógenos, cannabis, óxido nitroso.

Opioides.

Cardíacos: antiarrítmicos (disopiramida, lidocaína, procainamida), inotrópicos positivos, antihipertensivos (clonidina, propranolol, captopril, calcio antagonistas), teofilina.

Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas.

REACCIONES ESQUIZOFRENIFORMES

Es improbable que un fármaco pueda imitar completamente la esquizofrenia con su comienzo insidioso y su curso progresivo, pero sí hay drogas que pueden evocar estados psicóticos caracterizados por sensorio relativamente claro, pensamiento paranoide y conductas extrañas que pudieran caracterizarse como de esquizofrenia.

El uso de alucinógenos y otras drogas sociales es la causa principal de reacciones esquizofreniformes. Se consideró que el LSD proveía un modelo de la esquizofrenia, pero han resultado mejores modelos el estado paranoide que sigue al abuso crónico de estimulantes como la cocaína y las amfetaminas o la sicosis engendrada por la feniliclidina (PCP). Las drogas que incrementan la actividad dopaminérgica también pueden inducir tales reacciones o agravar la

esquizofrenia pre-existente. Así, han sido implicadas la levodopa, la bromocriptina y la apomorfina. El uso de la marihuana, que raramente evoca tales reacciones en sujetos sin esquizofrenia previa, exagera el trastorno en aquéllos que ya lo tienen.

Los síndromes farmacológicos esquizofreniformes pueden deberse a una predisposición hacia la enfermedad. Cualquier paciente que experimente un "mal viaje" con una droga social deberá ser prevenido activamente sobre el uso ulterior de tales xenobióticos. Aun así, es probable que algunos pacientes experimenten una reacción mental adversa sin tener historia previa de psicosis. Sólo se requiere tratamiento por corto tiempo (benzodicepinas o en algunos casos antipsicóticos), dado que en general la remoción del xenobiótico causal conduce a la pronta remisión.

CASO Nº 3

Un hombre de 52 años, sin antecedentes de enfermedad mental, fue internado en el servicio de psiquiatría. Desde cuatro días antes no quería hablar con nadie y comenzó a mirar fijo hacia el espacio. Murmuraba consigo mismo acerca de "ir a la cárcel, ir a tirarse al río". Su familia describió la aparente ideación paranoide; el paciente hablaba acerca de "alguien que viene a quemar mi casa" y, a pesar de las frases tranquilizadoras, estaba convencido de que eran sus enemigos. La familia refirió que había estado tomando 80 mg/día de propranolol durante muchas semanas hasta unos pocos días antes del cambio de conducta, cuando bruscamente suspendió la medicación después de "quedarse sin pastillas".

En el momento del ingreso, el paciente refirió que veía insectos arrastrándose por su cuerpo y por el del médico examinador. Su estado de ánimo era de sospecha, hostilidad y perplejidad. El examen físico sólo reveló leve aumento de la presión arterial (144/100). El equipo de interconsulta neurológica consideró que los hallazgos normales de la TAC cerebral no podían explicar la sintomatología aguda del paciente, cuyo estado mental comenzó a mejorar en forma notable aproximadamente 12 horas después de reanudar el propranolol. Hacia el décimo día había retornado por completo a su estado basal.

Repetidamente se ha vinculado la suspensión brusca del propranolol con cambios de la conducta, como lo ilustra este caso.

TABLA N° 2

FÁRMACOS ASOCIADOS CON REACCIONES ESQUIZOFRENIFORMES

Social: PCP, LSD y otras; simpaticomiméticos (anfetaminas, fenmetrazina), cannabis.

Dopaminomiméticos: levodopa, bromocriptina, baclofen, ketamina.

AINES: indometacina, sulindac.

Corticosteroides.

Cardíacos: procainamida, lidocaína, tocainida, propranolol, clonidina.

Anticonvulsivantes: fenitoína, primidona, carbamazepina.

Miscelánea: fenfluramina, metisergida, disulfiram, isoniacida.

MANÍA

Muchos de los fármacos que producen reacciones esquizofreniformes también precipitan cuadros maníacos.

Los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los IMAO, producen manía en cerca del 10% de los pacientes deprimidos. Se ha debatido mucho acerca de si estos fármacos precipitan trastornos maníaco-depresivos ocultos o si sus efectos directos producen manía "secundaria". Debe evaluarse primero la respuesta al retirar la medicación sospechosa, antes de considerar cualquier tratamiento específico con antipsicóticos o litio.

CASO N° 4

Mujer anciana de 74 años de edad, viuda, con 8 hijos, llevada a consulta porque desde 2 meses atrás viene con síntomas de insomnio, anorexia, adinamia, sentimientos de tristeza, llanto, ideas de minusvalía y automenosprecio; no se encuentran antecedentes de alteración mental y su funcionamiento previo había sido adecuado. Se inicia tratamiento con fluoxetina 20 mg; a los 20 días es llevada nuevamente a consulta con agitación psicomotora, locuacidad, irritabilidad, insomnio y exaltación afectiva por lo que se le suspende la medicación.

TABLA N° 3

FÁRMACOS ASOCIADOS CON REACCIONES MANÍACAS

Dopaminomiméticos: levodopa, bromocriptina, metoclopramida.

Simpaticomiméticos: fenilefrina, teofilina, yohimbina, reserpina.

Antidepresivos: tricíclicos, IMAO, de segunda generación.

Gastrointestinales: cimetidina.

Corticosteroides.

Miscelánea: fenfluramina, antimaláricos, relajantes musculares, carbamazepina, indometacina, AZT (azidotimidina), penicilina IV.

DEPRESIÓN

La depresión es una experiencia humana tan común que es posible su asociación fortuita con la administración de cualquier fármaco. No obstante, algunos de ellos se han asociado con depresión más frecuentemente de lo esperado por el azar.

La reserpina fue el primer medicamento que se asoció al desarrollo de un cuadro depresivo. La depresión clínica producida por ella sentó las bases para la llamada hipótesis aminérgica de la depresión (la depresión está asociada con una depleción de las aminas biógenas, serotonina o noradrenalina). Otros fármacos desarrollados posteriormente, con acción sobre los neurotransmisores aminérgicos o sus receptores, también se asocian a menudo con depresión.

También se ha evaluado la asociación de depresión con el uso de anticonceptivos orales. Se piensa, pero esto es controvertido, que se debe a los progestágenos presentes en la mezcla.

La aparición de un episodio depresivo durante la administración de cualquier medicamento es indicación para su retiro a menos que sea indispensable para la vida o no tenga alternativa de cambio. En muchos casos la remoción de esa farmacoterapia sospechosa aliviará la depresión sin necesidad de tratamiento farmacológico ulterior.

CASO N° 5

Hombre de 42 años, soltero, sin ocupación, quien desde hace 10 años desarrolló adicción a ingerir lorazepam diariamente. En el último mes su dosis ha

alcanzado 15 mg/día. Es llevado a consulta por cuadro de insomnio, anorexia, falta de placer en sus actividades diarias, tristeza, ideas de culpa y automenosprecio. Se inicia tratamiento para su desintoxicación y se medica con un antidepresivo tricíclico.

La historia de un episodio depresivo se puede considerar una contraindicación para cualquiera de los fármacos mencionados a continuación:

TABLA Nº 4

FÁRMACOS ASOCIADOS CON DEPRESIÓN

Antihipertensivos: reserpina, guanetidina, metildopa, propranolol, clonidina.

Anticonceptivos orales.

Estimulantes: fenfluramina.

Sedantes: fenotiazinas, benzodiazepinas.

Gastrointestinales: cimetidina.

Miscelánea: levodopa, corticosteroides, primaquina, teofilina, anticonvulsivantes, cicloserina, isoniazida, ácido nalidíxico, vinblastina.

ANSIEDAD

Los síndromes de ansiedad están entre los trastornos más comunes en la población general. La ansiedad es una reacción frecuente a la enfermedad, de tal manera que es difícil determinar si se debe a un fármaco, a una coincidencia o a una reacción a la enfermedad. Algunos fármacos pueden causar un episodio de ansiedad, derivado de sus propias acciones farmacológicas.

Los agentes simpaticomiméticos son los más comúnmente asociados con reacciones de ansiedad. El estado causado por la cafeína usada crónicamente puede imitar un verdadero cuadro de ansiedad. También pueden producirlo los estimulantes y los supresores del apetito con actividad simpaticomimética, tales como las amfetaminas.

Se han presentado ataques de pánico en personas que usan alucinógenos como el LSD; en ocasiones también con altas dosis de marihuana. Estos ataques son breves debido a la corta acción de estas drogas.

CASO Nº 6

Un teniente coronel de 37 años, muy ambicioso, fue remitido de una clínica médica a una unidad

psiquiátrica ambulatoria debido al antecedente de "ansiedad crónica" de 2 años de duración. Los síntomas aparecían casi a diario e incluían mareos, temblor, aprensión acerca del rendimiento laboral, "mariposas en el estómago", desasosiego, episodios frecuentes de diarrea y dificultad persistente para conciliar y mantener el sueño.

Tres evaluaciones médicas completas habían sido negativas. En respuesta a las preguntas del psiquiatra el paciente refirió el consumo de por lo menos 10 tazas diarias de café; con frecuencia tomaba chocolate al acostarse y su bebida no alcohólica preferida eran exclusivamente las "colas" (4 al día). Por tanto, la ingesta total de metilxantinas era 1.200 mg/día.

Se redujo la ingesta diaria y 4 semanas después de su visita inicial refirió una clara mejoría de todo su cuadro.

TABLA Nº 5

FÁRMACOS ASOCIADOS CON ANSIEDAD

Estimulantes: cafeína, teofilina, cocaína, anfetaminas y análogos (anorexígenos), efedrina, metilfenidato.

Anestésicos: lidocaína, procaína.

Antidepresivos: tricíclicos, sertralina, fluoxetina.

Ansiolíticos: benzodiazepinas, beta-carbolinas.

Otros: lactato (I.V.).

DISCUSIÓN

Estos informes de casos y la lista de fármacos que es aún mayor y creciente, demuestran la dificultad práctica de recordar la totalidad de los efectos potenciales de todos los xenobióticos sobre la conducta.

Es necesario establecer los principios y reglas que se deben seguir en la evaluación de cada paciente que se presente con un síntoma psiquiátrico. Sin duda, los fármacos pueden producir con frecuencia delirio, demencia, psicosis, ansiedad, alucinaciones, agresión y paranoia.

Es esencial conocer en cada paciente que acuda a los servicios de urgencia con una conducta inusitada, los antecedentes actualizados de todas las sustancias que venga consumiendo o haya suspen-

dido recientemente, sean ellas fármacos prescritos o de venta libre u otras sustancias.

Para el manejo y el tratamiento de cualquier condición psiquiátrica o de la conducta hay que realizar todos los esfuerzos necesarios para suspender y evitar los fármacos, si es posible, durante la evaluación inicial. Puede aconsejarse la evaluación periódica lo que puede incluir suspender la medicación prescrita.

SUMMARY

DRUGS THAT MIMIC OR EXACERBATE PSYCHIATRIC DISORDERS

Many substances can produce effects on the central nervous system, even those primarily used for its peripheral effects. Agents with therapeutic action at the central level are prescribed for the treatment of some psychiatric disorders, while many persons are under automedication with substances that induce central adiction and are very easily acquired. It is important to remember that drug effects depend on the dose and the biological situation of the patient; therefore, it is possible that a drug at the standard dose can induce central nervous system excitation or depression. The pharmacological effects can appear at the therapeutic window level indicating a hypereactivity situation. Physicians should be aware of this fact in order to be able to dillucidate whether the psychiatric manifestations are exotoxic or endogenous. Clinical cases of drug-Induced psychiatric disorders are presented in order to illustrate the importance of a thorough pharmacological and clinical history in every patient whit psychiatric disorders.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABRAMOWICS M, AARON H. Drugs that cause psychiatric symptoms. *Med Lett Drugs Ther* 1986; 28: 81-86.
2. BRAHAMS D. Bezodiazepines and sexual fantasies. *Lancet* 1990; 335: 157.
3. BRAUNIG P, BLESTEIN J, RAO ML. Suicidality and corticosteroid-induced psychoses. *Biol Psychiatr* 1989; 26: 209-210.
4. CHAIKEN T, TELANDER R. The nighmare of steroids. *Sports Illustrated* 1988; Oct 24: 82-102
5. CUMMINGS JL. Organic psychoses, delusional disorders and secondary mania. *Psychiatr Clin North Am* 1986; 9: 293-311.
6. D'ORBAN PT. Steroid-induced psychosis. *Lancet* 1989; 2: 694.
7. FISH RZ, LAHAD A. Adverse psychiatric reaction to ketocozole. *Am J Psychiatr* 1989; 146: 939-940.
8. FRANCIS J, MARTIN D, KAPOOR WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097-1101.
9. GILBERT GJ. Quinidine dementia. *JAMA* 1977; 237: 2093-2094.
10. GOLDEN RN, HOFFMAN J, FALK D, et al. Psychoses associated with propranolol withdrawal. *Biol Psychiatr* 1989; 25: 351-354.
11. GREDEEN JF. Anxiety of caffeinism; A diagnostic dilemma. *Am J Psychiatr* 1974; 131: 1089-1092.
12. GREDEEN JF, FONTAINE P, et al. Anxiety and depression associated with caffeinism among psychiatric patients. *Am J Psychiatr* 1978; 135: 963-966.
13. LARSON EW, RICHELLSON E. Organic causes of mania. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 906-912.
14. LIPOWSKI ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA* 1987; 258: 1789-1792.
15. VERGHESE C. Quinine Psychoses. *Br J Psychiatr* 1988; 153: 575-576.
16. SHAARAWY M, FAYAD M, ABDEL-AZIM S. Serotonin metabolism and depression in oral contraceptive users. *Contracepcion* 1982; 26: 193-196.
17. SCHETAG JJ. Pharmacokinetics and clinical studies in patients with cimetidine-associated confusion. *Lancet* 1979; 1: 177-181.
18. JOHNSON D A W. Drug-induced psychiatric disorders. *Drugs* 1981; 2: 57-69.
19. HOLLISTER LE. Drug-induced psychiatric disorders and their management. *Med Toxicol* 1986; 1: 428-448.
20. FRANCIS J, MARTIN D, AND KAPOOR WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097-1101.