

---

# Posibilidades de utilización de la mirtazapina (Remeron) en las adicciones

por el doctor Alberto C. Guerrero Ochoa\*

La farmacoterapia utilizada en el ejercicio clínico de la neuropsiquiatría dedicada al tratamiento de las adicciones ha incorporado, además de los medicamentos *anticraving*, un arsenal de recursos orientados en tres direcciones:

1. Resolver los problemas médicos inmediatos durante el proceso de la desintoxicación y el de las secuelas a corto plazo del uso adictivo de psicoestimulantes. Incluimos trastornos del sueño, las reacciones paranoides agudas, las crisis epilépticas parciales o generalizadas, la agitación psicomotriz, la agresividad y la ansiedad por *craving*.
2. Dar tratamiento de la psicopatología dual, la cual coexiste en el usuario independientemente de uso o abstinencia de la(s) sustancia(s) adictiva(s); cuanto avanza la evolución de la rehabilitación es posible que emerjan entidades psiquiátricas que no habían sido identificadas porque fueron eclipsadas por los síntomas propios de la intoxicación con sustancias adictivas, entonces podemos observar todo el horizonte conocido de la psicopatología; como ejemplos comunes en nuestra práctica clínica, mencionamos: ansiedad relacionada con trastorno obsesivo compulsivo, episodios depresivos endógenos o psicosis procesales.
3. Intervenir en la fisiopatología derivada de la neuroplasticidad ante el consumo adictivo crónico e intenso. Consideramos los cuadros nosológicos que se están construyendo gracias al conocimiento contemporáneo de las funciones propias de los lóbulos frontales, habitualmente son funciones registradas en pruebas derivadas de la neuropsicología de la psicología cognitiva,

como pueden ser la memoria visual o el reconocimiento de facies entre muchas otras.

En este trabajo analizamos a las posibilidades de la mirtazapina como un buen ejemplo del resultado de lo que la práctica puede hacer al encontrar indicaciones para un medicamento que no se habían considerado en un principio.

La llamada medicina por evidencia, la que nace de la investigación clínica que evalúa los efectos terapéuticos de los recursos farmacológicos disponibles ha identificado a la mirtazapina (MTZ), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico, como un medicamento con cualidades particulares en el tratamiento convencional de la rehabilitación en adicciones.

## **Agitación psicomotriz y trastornos del sueño**

Durante el proceso de desintoxicación, la agitación psicomotriz es el primer obstáculo para iniciar la rehabilitación; a pesar de la intención genuina de suspender el consumo, la ansiedad de consumo y la agitación propias del *craving* justifican una intervención farmacológica que consiga un grado de sedación moderado.

Para el manejo de la desintoxicación se ha utilizado a la MTZ por su efectividad como inductor del sueño, su tendencia a restablecer la arquitectura del sueño y aprovechando el efecto secundario de sedación en la etapa inicial de tratamiento.

La MTZ es un recurso especialmente útil al tratar usuarios adictos que consumen benzodiazepinas (BZD) además de sustancias adictivas como la cocaína, anfetaminas o derivados opiáceos. En estos casos los trastornos de sueño son especialmente severos y las BZD han dejado de ser una alternativa útil. Otra alternativa farmacológica utilizada son los neurolepticos con propiedades sedantes como el acetato de zuclopentixol; sin embargo,

la sedación extrema que ocasiona limita su uso a los primeros tres días del internamiento. En la práctica clínica la MTZ se ha vuelto parte del esquema habitual en procesos de investigación; aun cuando se encuentran pocos reportes al respecto, señalamos uno en donde se trataron usuarios adictos a cocaína que además se encontraban en el programa de metadona, algunos eran adictos a BZD; el resultado fue satisfactorio a dosis promedio de 60 mg por día. El autor menciona, en relación con la sedación, que “sus efectos adversos son bienvenidos en este tipo de pacientes”.<sup>1</sup>

### **Epilepsia y agresividad**

Es difícil deslindar la agresividad de fenómenos paroxísticos, especialmente en los adictos que utilizan alcohol y/o cocaína. Por otra parte el *craving* genera agitación psicomotriz, por supuesto ansiedad y deseos de consumo; entonces el centro de tratamiento, los médicos, terapeutas y enfermeras se convierten en los obstáculos que impiden el acceso a la sustancia de elección.

Bajo estas circunstancias pacientes con pobre control de impulsos toleran mal la frustración del deseo de consumo reaccionando con agresividad.

Por estas razones es importante que los fármacos utilizados para la sedación interactúen favorablemente con los anticomociales seleccionados.

Un antiepiléptico y regulador de estado de ánimo como la carbamazepina ha sido evaluada en su interacción con la MTZ.<sup>2</sup> No se identificaron alteraciones en los niveles terapéuticos de ninguno de los dos, sin embargo, al mantenerse los efectos secundarios propios de los dos fármacos la sedación impide realizar tareas que requieren precisión en habilidades psicomotrices.

En el caso de la combinación de un antiepiléptico como la fenitoína, la farmacocinética no se altera pero para la MTZ ocurre una disminución de las concentraciones en plasma en 46%, en término medio, lo cual debe ocurrir debido a la inducción de CYP 3A3/4<sup>3</sup>

### **Depresión, Trastorno Paranoide y Psicosis**

Después de las primeras dos semanas de abstinencia y de un manejo médico específico es posible que se corra el velo que ocultaba otras patologías mentales, encontramos por ejemplo que atrás del usuario adicto prepotente e impulsivo existe una persona indecisa y medrosa limitado por ideas recurrentes propias de un trastorno obsesivo compulsivo o a un paciente con seve-

ras oscilaciones en su estado de ánimo que orientan hacia una distimia.

En cualquier caso el usuario adicto se encuentra a la mitad de camino, sufre de la ansiedad por consumir y recibe los síntomas adversos de la psicopatología que le es propia sin relación con el consumo adictivo. Esta es la razón de que las intervenciones terapéuticas que puedan ir un paso delante de los síntomas adversos pueden fortalecer el proceso de rehabilitación.

El mantenimiento en el uso de la MTZ, ya no por sus efectos sedativos o para mejorar la calidad de sueño, sino como un antidepresivo que posee el espectro conocido de los inhibidores de la recaptura de la serotonina y de la noradrenalina, puede representar una intervención oportuna para ataques de pánico, trastorno de ansiedad por estrés postraumático, trastorno de ansiedad en Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) y por supuesto depresiones resistentes o de buena respuesta a manejo farmacológico convencional.

Habitualmente nos encontramos ante pacientes que son portadores de más de una patología dual, lo cual justifica organizar un esquema terapéutico con el menor número de psicofármacos y por otra parte asegurarse de que la administración simultánea no tenga repercusiones farma-cocinéticas adversas.

En este sentido la necesidad de combinar un antipsicótico de segunda generación con un antidepresivo puede resolverse con el esquema olanzapina+ MTZ; esta es una alternativa orientada al manejo a mediano y largo plazo de los procesos paranoides asociados o no al consumo de sustancias adictivas, también responde a las necesidades de utilizar estabilizadores del estado de ánimo y finalmente en el manejo a mediano y largo plazo de depresiones recurrentes.<sup>4</sup>

Esta opción farmacológica puede suplir al intento de *autotratamiento* del usuario adicto que al vivenciar ataques de pánico, reacciones paranoides, ideas obsesivas o depresiones recurrentes *inventa* sus modalidades de consumo recurriendo al uso del alcohol, la marihuana o las BZD para manejar los síntomas derivados de la ansiedad, a la cocaína o las anfetaminas para tratar sus depresiones y a cualquier sustancia para afrontar sus preocupaciones paranoides.

Por supuesto al utilizar el término *autotratamiento* no se supone que el consumo tenga resultados benéficos para el paciente, sólo describimos una justificación inicial del consumo sin soslayar que el adicto no requiere de razones para

iniciar el consumo; además, la frontera entre el uso *eficiente* de las sustancias adictivas es efímero por los propios procesos ansiosos, distímicos y/o paranoides generados por el propio consumo.

La psicopatología relacionada con depresión, ansiedad y trastornos del sueño es muy variada y epidemiológicamente frecuente tanto en la población abierta como en las personas que son usuarios adictos. Por esta razón en la práctica clínica suele recurrirse a la utilización de más de un antidepresivo, intentando incidir eficientemente en casos de comorbilidad psiquiátrica de difícil manejo. Un ejemplo de estas combinaciones son el uso de MTZ con paroxetina. Cada vez más documentado, reportes con disciplina científica han avalado lo que la medicina por evidencia señaló antes: dosis de 20 mg de paroxetina + 15mg de MTZ han dado resultados satisfactorios en casos en donde ya se habían probado otros antidepresivos en monoterapia incluyendo la propia MTZ y la paroxetina.<sup>5</sup>

### **Sexualidad**

El estudio del comportamiento sexual asociado a las adicciones ha identificado a la compulsión sexual en relación con el consumo de cocaína y al desinterés sexual como un síntoma común en las depresiones recurrentes no identificadas o no tratadas durante la vida de consumo adictivo.

En ambos casos, el seguimiento de la función sexual durante el proceso de rehabilitación puede descubrir una de las preocupaciones más destacadas por el usuario adicto sin que desde él se genere una posición racional para tratar sus problemas de la sexualidad como parte del manejo médico; intentará hacerlo desde el horizonte adictivo, como una parte del comportamiento que debe mantener en secreto para resolverlo con el comportamiento típico de su época de consumo. Es por esto que plantear desde un principio que la calidad de vida sexual es un indicador del proceso de mejoría en el terreno de la desintoxicación del consumo adictivo así como del manejo de la psicopatología dual, puede servir para obtener un mejor nivel de apego al tratamiento.

En este sentido cabe retomar que la utilización de MTZ ayuda a restablecer la función sexual como un antidepresivo son efectos secundarios en la respuesta sexual.<sup>6</sup>

### **Funciones cognitivas**

Las funciones cognitivas o dicho de otra manera las funciones propias de los lóbulos frontales son

modificadas de muy diversas formas por el uso de sustancias adictivas.

Aún no es posible identificar fármacos que podrían contribuir a la recuperación de la fisiología normal, en realidad nos encontramos en la etapa de identificar subestructuras funcionales dentro de la propia corteza frontal que pueden ser consideradas fundamentalmente responsables de funciones específicas. Por el momento sabemos que el consumo intermitente y sostenido de diversas sustancia de uso adictivo llevan a una estimulación de actividad psicomotora con secuelas específicas; a este fenómeno se le ha llamado *sensibilización conductual* (Robinson y Berridge, 1993). La sensibilización conductual es importante por varias razones. Primero, es una compilación de respuestas propias de los cambios conductuales del usuario adicto. Cuando se someten a animales a la sensibilización continúan hipersensibles a la actividad psicomotora, a sus secuelas específicas por meses o años.

En segundo lugar las neuroadaptaciones que son la base de la sensibilización conductual pueden contribuir en humanos a una psicopatología inducida por las sustancias psicoestimulantes.

Tercero, los efectos específicos de las sustancias estimulantes de actividad psicomotora están mediados por el sistema de dopamina mesolímbica y en particular proyecciones dopaminérgicas hacia áreas tegmentales ventrales de células glutamatérgicas en la corteza prefrontal.

Finalmente, todo esto presupone que las sustancias de uso adictivo pueden actuar en neuronas prefrontales ocasionando diversos trastornos como las psicosis paranoides.

La pregunta básica es si las sustancias de uso adictivo causan cambios en la estructura de la neuronas de la corteza frontal, qué implicaciones tiene esto en el funcionamiento de los lóbulos frontales.

Una tarea en donde participa la corteza frontal es el de reconocimiento de personas significativas en la historia personal de cada individuo y en particular el reconocimiento facial, el cual capacita para la *lectura* correcta de diversas facies.

La psicopatología relacionada con los errores de lectura de facies es propia de las psicosis, las demencias, y recientemente, se ha comprobado que también de las adicciones, como es el caso del alcoholismo crónico<sup>7</sup> pero con meses de abstinencia. Contamos aquí con un indicador fino de expresiones del funcionamiento de corteza frontal.

Por supuesto, no corresponde exclusivamente a la corteza frontal la tarea de reconocimiento fa-

cial; el giro fusiforme del lóbulo temporal ha sido recientemente identificado así como el área dorsolateral de la corteza frontal.<sup>8 y 9</sup> Estos reportes se refieren a las alteraciones de la memoria visual en personas con esquizofrenia. No se cuenta por ahora con estudios consistentes que evalúen la memoria visual y el reconocimiento facial en casos de adicciones y tampoco las posibilidades de mejoría ante el uso de psicofármacos. Por eso sólo se puede considerar como anecdótico el reporte en donde se registró un caso de mejoría del Síndrome de Capgras en un paciente esquizofrénico que recibió MTZ.<sup>10</sup>

Esta por observarse la evolución de funciones frontales como ésta en casos de usuarios adictos que califiquen con problemas de reconocimiento facial y que, posteriormente, sea seguida su evolución ante diversos esquemas terapéuticos.

Es muy probable que los psicofármacos no influyan en forma positiva en las reacciones de neuroplasticidad que provocan que los rasgos de personalidad se modifiquen severamente después del consumo adictivo crónico intenso. De cualquier forma reconocer lo que no se puede lograr es una forma de avanzar.

## Notas

\* Director Médico del Hospital Psiquiátrico "Quinta Bonita" e-mail: quintabonita@hotmail.com

<sup>1</sup> Zueco Perez PL. Mirtazapine in the treatment of cocaine-dependence in patients with methadone. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002 Nov-Dec;30(6):337-42.

<sup>2</sup> Sitsen J, Maris F, Timmer C. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab*

*Pharmacokinet*. 2001 Jan-Jun;26(1-2):109-21.

<sup>3</sup> Spaans E, van den Heuvel MW, Schnabel PG, Peeters PA, Chin-Kon-Sung UG, Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;58(6):423-9. Epub 2002 Aug 14.

<sup>4</sup> Schmitt A, Braus DF. [Effective treatment of depressive disorder with psychotic symptoms by olanzapine combination therapy] *Dtsch Med Wochenschr*. 2000 Dec 15;125(50):1526-9.

<sup>5</sup> Ruwe FJ, Smulders RA, Kleijn HJ, Hartmans HL, Sitsen JM. Mirtazapine and paroxetine: a drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol*. 2001 Aug;16(6):449-459.

<sup>6</sup> Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2002 Oct;36(10):1577-89.

<sup>7</sup> Kornreich C, Philippot P, Foisy ML, Blairy S, Raynaud E, Dan B, Hess U, Noel X, Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2002 Jul-Aug;37(4):394-400.

<sup>8</sup> Lee CU, Shenton ME, Salisbury DF, Kasai K, Onitsuka T, Dickey CC. Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Sep;59(9):775-81.

<sup>9</sup> Raquel E.Gur, Patricia E. Cowell, Amanda Latshaw. Reduced Dorsal and Orbital Prefrontal Gray Matter Volumes in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:761-768

<sup>10</sup> Khouzam HR. Capgras syndrome responding to the antidepressant mirtazapine. *Compr Ther*. 2002 Fall;28(3):238-40.