

Un enfoque alternativo del tratamiento farmacológico en psiquiatría

An alternative approach to drug treatment in psychiatry

JOANNA MONCRIEFF

Division of Psychiatry, University College London, Londres, Reino Unido.

Correspondencia: j.moncrieff@ucl.ac.uk

Recibido: 01/02/2018; aceptado: 20/03/2018

Resumen: Aunque habitualmente se piensa que la actividad beneficiosa de los psicofármacos tiene que ver con la capacidad de estos para contrarrestar las condiciones biológicas que subyacen a los síntomas de los trastornos mentales, las pruebas que apoyan esta perspectiva son pequeñas y claramente insuficientes. Pudiera ser que los efectos beneficiosos se deban a las propiedades psicoactivas de los psicofármacos, al provocar estados mentales alterados en las personas que los toman, quienes pueden considerar esos estados más deseables que el sufrimiento mental original. Tener en cuenta este enfoque alternativo del tratamiento farmacológico en psiquiatría puede tener consecuencias significativas a la hora de proponer su uso, informar de sus efectos, prescribirlos a corto y largo plazo, y orientar la investigación necesaria para determinar los riesgos y beneficios de su uso.

Palabras clave: modelos de acción farmacológica, psicofármacos, fármacos psicoactivos, modelo centrado en el fármaco, modelo centrado en la enfermedad.

Abstract: Although it is commonly believed that the benefits of psychiatric drugs are related to their capacity to compensate the underlying biology of mental disorders, the evidence supporting this perspective is poor and clearly insufficient. These beneficial effects

may be due to the psychoactive properties of psychotropic drugs, which cause altered mental states that people who take them might consider a preferred option, rather than the original mental suffering. Considering this alternative approach could have significant consequences in psychiatry when proposing their use, reporting their effects, prescribing them in the short and long term, and guiding the research needed to determine the risks and benefits of their use.

Key words: models of drug action, psychiatric drugs, psychoactive drugs, drug-centred model, disease-centred model.

MODELOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

EN LA ACTUALIDAD SE PIENSA que los fármacos psiquiátricos ejercen sus efectos beneficiosos ayudando a normalizar una alteración cerebral subyacente que se estima es la causa que provoca los síntomas de un trastorno mental concreto. Así, se cree que los antipsicóticos revierten la patología que produce los síntomas psicóticos o la esquizofrenia, que los antidepresivos actúan sobre los procesos biológicos que provocan los síntomas depresivos, que los estabilizadores del estado de ánimo ayudan a normalizar los procesos que producen los cambios anormales del estado de ánimo... A veces se propone que la patología subyacente consiste en un desequilibrio en los neurotransmisores o en los circuitos neuronales (1), aunque rara vez se especifica. Es una visión del mecanismo de acción de los fármacos promovida por la industria farmacéutica, cuyas páginas *web* suelen recurrir a la idea de que los medicamentos psiquiátricos funcionan “equilibrando sustancias químicas que se encuentran de forma natural en el cerebro” (2). La literatura producida por organizaciones profesionales como el Royal College of Psychiatrists del Reino Unido transmite el mismo mensaje. Por ejemplo, el folleto informativo del College sobre los antidepresivos dice que “pensamos que los antidepresivos funcionan aumentando la actividad de ciertas sustancias, llamadas neurotransmisores, que actúan en nuestro cerebro... Se cree que la serotonina y la noradrenalina son las sustancias químicas más relacionadas con la depresión” (3). La American Psychiatric Association sugiere que “los antidepresivos pueden prescribirse para corregir los niveles de las sustancias químicas del cerebro” (4).

Rara vez se formulan en concreto las suposiciones acerca del mecanismo de acción de los fármacos, pero este enfoque puede exponerse mediante lo que he llamado el modelo o teoría del mecanismo de acción de los fármacos “centrado en la enfermedad” (Tabla 1). El modelo centrado en la enfermedad se ha importado de la medicina general, donde el funcionamiento de la mayor parte de los fármacos

modernos se entiende correctamente bajo este modelo. Aunque la mayor parte de los tratamientos médicos no reviertan el proceso original de la enfermedad, sí actúan sobre los procesos fisiológicos que producen los síntomas. Así, los agonistas beta-adrenérgicos ayudan a revertir la obstrucción de las vías respiratorias en el asma, y los medicamentos quimioterapéuticos contrarrestan la división celular anormal que se produce en el cáncer. Los analgésicos como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos también actúan según el modelo centrado en la enfermedad al intervenir sobre los procesos fisiológicos que provocan el dolor.

El modelo centrado en la enfermedad asume que los medicamentos ejercen sus efectos relevantes solo en las personas que padecen una anomalía somática o enfermedad específica. Por lo tanto, los efectos de los fármacos se pueden distinguir pertinentemente en efectos terapéuticos, aquellos que se producen sobre el proceso de la enfermedad, y el resto, denominados “efectos secundarios”. Los efectos terapéuticos solo se hacen patentes en las personas que padecen la patología subyacente.

Existe una explicación alternativa para los efectos de los fármacos en los trastornos psiquiátricos que llamaremos el modelo de acción farmacológico “centrado en el fármaco”. Este modelo destaca que los fármacos psiquiátricos pueden considerarse como “sustancias psicoactivas” en el sentido de que atraviesan la barrera hematoencefálica y afectan al funcionamiento del cerebro, produciendo alteraciones mentales y físicas características en cualquiera que las ingiera (5). Según este punto de vista, no existe una distinción esencial entre los fármacos utilizados en el tratamiento psiquiátrico y drogas psicoactivas recreativas como el alcohol o la cocaína. Todas las sustancias psicoactivas producen estados físicos y mentales alterados que pueden influir, de diferente manera según cada sustancia, en la forma en que las personas piensan, sienten y actúan. Los efectos de las drogas recreativas suelen experimentarse como deseables, al menos por algunas personas, pero existen fármacos que producen cambios mentales y físicos que generalmente no resultan agradables (por ejemplo, los antipsicóticos y el litio). El modelo centrado en el fármaco sugiere que son estas propiedades psicoactivas las que explican los cambios observados cuando se administran los medicamentos a personas con problemas psiquiátricos. Sustancias como las benzodiazepinas y el alcohol, por ejemplo, reducen la alerta e inducen un estado generalmente agradable de calma y relajación. Se trata de un estado que puede vivirse con alivio por alguien que se encuentre muy ansioso o inquieto. Pero tomar un medicamento como este no devuelve al individuo a la “normalidad” ni a su estado previo a los síntomas. Sucede simplemente que el estado inducido por el medicamento puede resultar preferible a uno de intensa ansiedad.

Hay pocos ejemplos de medicamentos que funcionen según el modelo centrado en el fármaco en la medicina moderna, pero históricamente los efectos psicoactivos del alcohol constituían una parte importante de sus propiedades analgésicas. Los

opiáceos también funcionan parcialmente mediante un mecanismo centrado en el fármaco. Aunque reducen el dolor directamente al inhibir la transmisión de los estímulos del dolor (una acción centrada en la enfermedad), son fármacos psicoactivos que inducen un estado artificial de indiferencia y distanciamiento emocional. Las personas que toman opiáceos para el dolor suelen decir que todavía sienten algo de dolor, pero que ya no les importa.

Es decir, según un modelo centrado en el fármaco, los medicamentos psiquiátricos inducen un estado global caracterizado por una serie de alteraciones fisiológicas y psicológicas. Es probable que estas alteraciones interactúen con los síntomas de los trastornos mentales de forma que a veces puede resultar beneficiosa.

HISTORIA DE LOS MODELOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Cuando en la década de 1950 se introdujeron los fármacos psiquiátricos modernos, se les consideraba según el modelo centrado en el fármaco. Por ejemplo, los antipsicóticos, conocidos entonces como “tranquilizantes mayores”, se consideraban un tipo especial de sedantes. Se pensaba que tenían propiedades que los hacía particularmente útiles en situaciones como un episodio psicótico agudo, porque podían ralentizar el pensamiento y amortiguar las emociones sin limitarse a inducir somnolencia, pero no se creía que fueran un tratamiento dirigido específicamente a una enfermedad. Sin embargo, en la década de 1970, este punto de vista fue desplazado por el modelo de acción de los fármacos centrado en la enfermedad que se hizo dominante. Los fármacos psiquiátricos se consideraron tratamientos específicos que funcionaban revirtiendo, o modificando parcialmente, una enfermedad o anomalía subyacente. Es un cambio que se manifiesta clarísimamente en el modo de denominar y clasificar los fármacos. Antes de los años 50 los fármacos se clasificaban según la naturaleza de los efectos psicoactivos que producían. Después, los fármacos pasaron a ser denominados y clasificados según la enfermedad o trastorno que se supone que tratan. Las clasificaciones modernas catalogan los medicamentos como antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores del estado de ánimo, etc.

El predominio del modelo del mecanismo de acción farmacológico centrado en la enfermedad no tuvo lugar por las pruebas abrumadoras de la superioridad y certeza de dicho modelo. No hubo entonces, y tampoco hay ahora, ninguna prueba convincente de que ningún tipo de fármaco psiquiátrico tenga una actividad específica sobre una enfermedad (5,6). Ni siquiera hubo un verdadero debate sobre las teorías alternativas de los mecanismos de acción farmacológicos. El modelo centrado en la enfermedad se impuso sobre la perspectiva centrada en el fármaco, que luego simplemente se difuminó. Se olvidó que había otra forma de entender cómo funcionaban los medicamentos psiquiátricos.

Actualmente, la utilización de los fármacos para el tratamiento de los problemas de salud mental se basa en los resultados de ensayos controlados contra placebo. Sin embargo, estos ensayos no distinguen si los fármacos tienen una acción centrada en la enfermedad o centrada en el fármaco. Solo indican que los fármacos tienen efectos diferentes a los de una sustancia inerte: el placebo.

Las pruebas que podrían indicar que los fármacos tienen una acción centrada en la enfermedad podrían proceder de:

a) La investigación de las bases neuroquímicas de los trastornos mentales

Abundan las hipótesis que sugieren que ciertos neurotransmisores están involucrados en la etiología de trastornos psiquiátricos concretos. Si las pruebas confirmaran que determinado trastorno se relaciona con una alteración neuroquímica específica corregida por un fármaco, esto sí podría ser una prueba a favor de la teoría de la acción farmacológica centrada en la enfermedad. Los fármacos antipsicóticos, por ejemplo, afectan a la dopamina, entre otros neurotransmisores, pero las pruebas de que las alteraciones en el sistema dopaminérgico sean específicas de la esquizofrenia o de la psicosis, e independientes del tratamiento farmacológico previo, siguen siendo débiles (7,8). Por ejemplo, los estudios del nivel de dopamina en los cerebros post mortem y de los metabolitos de la dopamina son negativos. El aumento de la concentración de receptores de dopamina D2, que se identificó en los cerebros de las personas con esquizofrenia, resultó deberse a los efectos del tratamiento farmacológico. Hay estudios recientes que muestran que las medidas indirectas de la actividad dopaminérgica a veces están alteradas en personas con psicosis aguda. Sin embargo, sabemos que la dopamina está involucrada en toda una serie de funciones, como la alerta, el movimiento y el estrés, que pueden confundir su relación con cualquier trastorno psiquiátrico concreto (7). Además, el número total de participantes en estos estudios que no han tomado psicofármacos es pequeño.

Las pruebas de que la depresión sea causada por alteraciones de la química cerebral susceptibles de ser revertidas por los fármacos son aún más inconsistentes. Los estudios sobre los receptores serotoninérgicos y la depresión, por ejemplo, muestran su incremento en algunos estudios, una disminución en otros o ninguna diferencia (9). Se afirma que la depleción de triptófano produce depresión, pero en estos estudios participaron personas previamente tratadas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y los estudios con voluntarios no muestran esos efectos (10). En 2001, el principal tratado estadounidense de psiquiatría concluyó que “los estudios sobre la función de la serotonina en la depresión sugieren

tanto hipofunción como hiperfunción” (11). En 2013, el psicofarmacólogo Stephen Stahl concluyó: “Siguen siendo inexistentes en gran medida las pruebas directas de la hipótesis monoaminérgica [de la depresión y los trastornos del estado de ánimo]” (12, p. 262).

b) Comparaciones con medicamentos inespecíficos

Aun cuando los medicamentos puedan ejercer efectos útiles mediante el mecanismo centrado en el fármaco, un medicamento del que se cree que tiene efectos específicos sobre la enfermedad debería, por definición, ser más efectivo que un fármaco que tan solo produce efectos inespecíficos. Es decir, un fármaco considerado “antidepresivo” debería ser superior a sustancias que no se supone que actúan sobre la base biológica de la depresión, y los medicamentos que ejercen efectos sobre la presunta base de los síntomas psicóticos deberían ser superiores a aquellos que no actúan en estos procesos. Sin embargo, los estudios comparativos existentes no apoyan firmemente esta especificidad. Por ejemplo, numerosos fármacos habitualmente no considerados como antidepresivos han demostrado en ensayos aleatorizados ser superiores al placebo, o equivalentes a los antidepresivos estándar. La lista incluye sustancias con mecanismos de acción tan diversos como los antipsicóticos (13), las benzodiacepinas y los estimulantes (14). Además, los propios antidepresivos proceden de una amplia variedad de familias químicas y causan una gran diversidad de efectos fisiológicos, por lo que resulta difícil creer que puedan compartir una vía subyacente común para su acción.

También hay pocas pruebas de que los llamados fármacos antipsicóticos sean superiores a otros tipos de sedantes. Dos de los primeros estudios con antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia encontraron mayor beneficio para las personas que tomaban clorpromazina en comparación con las que tomaban barbitúricos, el tratamiento farmacológico más común antes de la introducción de los antipsicóticos (15,16). Sin embargo, las comparaciones entre antipsicóticos y benzodiacepinas han dado resultados mixtos, y en muchos de ellos se encontró que la benzodiacepina era igual o superior (17).

No obstante, los antipsicóticos podrían ser superiores a otros sedantes sobre la base del modelo centrado en el fármaco, tal como postularon los investigadores al inicio de su uso. En otras palabras, en lugar de revertir el proceso de una enfermedad subyacente, los antipsicóticos podrían ser particularmente efectivos debido al estado neurológico específico que inducen. Solo las comparaciones con fármacos que producen un estado similar mediante mecanismos que no se piensa que estén implicados en la base biológica de la psicosis podrían confirmar que tienen una acción específica sobre la enfermedad. Es difícil encontrar comparaciones así, pero

un antiguo ensayo con opio resulta interesante en este sentido, debido a que los opiáceos inducen un estado característico de indiferencia emocional, aunque con peculiaridades respecto al producido por los antipsicóticos, acompañado de un perfil diferente de efectos fisiológicos y neurológicos (18). El ensayo no encontró diferencias entre el opio y la clorpromazina en el tratamiento de personas con esquizofrenia aguda. Por lo tanto, en general, la evidencia de que los antipsicóticos son más efectivos que otros sedantes no es concluyente, y su superioridad sobre sedantes con efectos similares a la hora de atenuar las emociones no ha sido demostrada.

Suele decirse que el litio es el mejor ejemplo de un fármaco psiquiátrico específico. Sin embargo, sus efectos psicoactivos de sedación y ralentización cognitiva, bien documentados en voluntarios, podrían fácilmente brindar una explicación alternativa de sus efectos (19,20). Varios estudios comparativos han encontrado que el litio no es superior a otros fármacos sedantes, como los antipsicóticos y las benzodiazepinas, en el tratamiento de la manía aguda o la psicosis afectiva (21-24). Uno de estos estudios afirmó demostrar que, aunque no hubo diferencias en la eficacia general entre el litio y la pimozida en personas con manía, cuando se compararon en otras formas de psicosis, el litio fue más efectivo para los síntomas maníacos en una muestra de personas con variedad de diagnósticos. Ahora bien, el análisis es complejo y no se hace una comparación directa entre ambos fármacos (23). Otro estudio no encontró diferencias entre el litio y la clorpromazina para los síntomas maníacos típicos (24).

c) Estudios con animales

Se han desarrollado modelos animales de los trastornos mentales con objeto de encontrar fármacos específicos. La validez de los modelos animales es muy criticable, pero si fueran capaces de seleccionar medicamentos concretos, se podría sumar cierto apoyo a un modelo de acción del fármaco centrado en la enfermedad. Sin embargo, además de obtener resultados distintos en los diferentes centros de investigación, los modelos animales de la depresión muestran resultados positivos para muchas sustancias que no se consideran antidepresivos, incluidas las anfetaminas, pero también los opiáceos y los antipsicóticos. Además, moléculas consideradas como antidepresivos, como los ISRS, no suelen obtener resultados positivos (25).

Los modelos animales de la psicosis incluyen las estereotipias (movimientos estereotipados repetitivos) inducidas por las anfetaminas, consideradas un modelo para la psicosis porque también se conoce que el uso prolongado de estimulantes causa psicosis. Se sabe que la dopamina está implicada en la inducción de trastornos del movimiento provocados por estimulantes, aunque también pueden estar implicados otros neurotransmisores (26). Por lo tanto, no es sorprendente que los

medicamentos bloqueadores de la dopamina reduzcan las estereotipias. Sin embargo, este test puede considerarse más como una prueba de bloqueo dopaminérgico que de acción antipsicótica y, de hecho, antipsicóticos atípicos como la clozapina, que tienen efectos más débiles en el bloqueo dopaminérgico, no son muy efectivos en la supresión de las estereotipias (27).

EL USO DE MEDICAMENTOS SEGÚN UN MODELO CENTRADO EN EL FÁRMACO

Dado que el modelo centrado en la enfermedad carece de un respaldo concluyente, el modelo de acción farmacológica centrado en el fármaco debería ser aceptado como posible. Nadie discute que los fármacos psiquiátricos modifican las funciones mentales normales, a pesar de que se haya prestado escasa atención a estos efectos “psicoactivos”. Sería inverosímil pensar que estos efectos no tienen ninguna repercusión en el pensamiento y la conducta que constituyen los criterios diagnósticos de los trastornos mentales.

Un enfoque del uso de medicamentos psiquiátricos centrado en los fármacos desafía los fundamentos de muchos de los conocimientos y prácticas psiquiátricas actuales. En lugar de recetar tratamientos para diagnósticos particulares, los psiquiatras deberían verse a sí mismos como prescriptores de medicamentos que producen determinados estados inducidos farmacológicamente, que quienes los toman podrán encontrar útiles o no. Para poder hacerlo bien, los prescriptores necesitan disponer de información exhaustiva sobre el tipo de estado que inducen los diferentes fármacos psiquiátricos y las consecuencias reales de tomarlos durante períodos breves y largos. Solo entonces podrán ayudar a los pacientes a decidir si la toma del medicamento les aporta más beneficios que daños.

Lamentablemente, la investigación de los medicamentos psiquiátricos se ha visto limitada por la perspectiva del modelo centrado en la enfermedad, por lo que la información disponible sobre la gama completa de sus efectos es limitada. Sabemos poco sobre lo que se siente al tomarlos, y la investigación fisiológica y bioquímica se ha centrado en sus efectos sobre los presuntos mecanismos de la enfermedad, como la dopamina o los niveles de los receptores serotoninérgicos, y ha ignorado los muchos otros efectos que producen estos medicamentos. En particular, la investigación acerca de las consecuencias a largo plazo del uso de estos medicamentos, incluyendo la velocidad a la que el cuerpo desarrolla tolerancia a sus diversos efectos, y la naturaleza y duración de los síntomas de abstinencia es insuficiente.

Podemos hacernos una idea sobre los tipos de estado que los diferentes fármacos inducen partiendo de relatos ocasionales de pacientes y voluntarios que los han tomado, y por los pocos estudios que han explorado sus efectos en voluntarios de una manera detallada e informativa (Tabla 2), aunque aún queda mucho por explorar y aclarar.

a) Una perspectiva centrada en el fármaco en el tratamiento de la psicosis

Diferentes tipos de fármacos pueden ser útiles para las personas que experimentan un episodio agudo psicótico o maníaco. Los fármacos sedantes de cualquier tipo pueden resultar útiles también para reducir la alerta y la inquietud, y existen estudios que sugieren que sedantes como las benzodiazepinas también pueden atenuar los síntomas psicóticos (17). Los antipsicóticos producen un estado específico de inhibición neurológica caracterizado por la ralentización cognitiva, la disminución de la actividad y la motivación, y una restricción emocional que no es atribuible únicamente a sus efectos (mayoritariamente) sedantes (28,29). Es probable que estos efectos reduzcan la intensidad del sufrimiento emocional y los pensamientos psicóticos, y algunas investigaciones muestran que aunque el tratamiento antipsicótico generalmente no elimina por completo los pensamientos alterados, hace que las personas se sientan menos preocupadas por ellos (30). Los efectos sedantes y la restricción de la actividad física provocada por los antipsicóticos también pueden desempeñar un papel significativo en los efectos que ejercen sobre las personas con psicosis y manía agudas.

No obstante, resulta claro que las alteraciones provocadas por los antipsicóticos también pueden perjudicar el funcionamiento global. Esto resulta particularmente significativo cuando se prescriben durante largos períodos de tiempo y sus beneficios han podido debilitarse.

b) Una perspectiva centrada en el fármaco en el tratamiento de la depresión

Los antidepresivos tricíclicos son sedantes potentes, lo que sugiere que podrían resultar útiles en los síntomas de ansiedad e insomnio de diferentes trastornos, aunque hay muchos otros tipos de sedantes disponibles para tal objetivo. Los antidepresivos ISRS tienen efectos psicoactivos más sutiles y no son extremadamente sedantes. Pueden producir un estado de restricción emocional que reduzca la intensidad o la carga emocional, y puede haber momentos en que las personas se encuentren tan angustiadas que deseen este efecto. Sin embargo, la mayoría de las personas toman antidepresivos porque creen que son medicamentos que ayudan a revertir un desequilibrio bioquímico subyacente que es el que produce sus síntomas, y por lo tanto les ayuda a volver a su estado normal. Aún está por determinar si las alteraciones producidas por los ISRS son realmente útiles, si superan a los efectos negativos de tomar sustancias químicas que modifican la mente y el cuerpo, y si son superiores a otras alternativas, farmacológicas y no farmacológicas.

CONCLUSIÓN

La visión convencional de cómo funcionan los medicamentos psiquiátricos — es decir, la idea de que modifican los procesos subyacentes de la enfermedad— no está firmemente apoyada por las pruebas. El hecho de que los fármacos psiquiátricos sean sustancias psicoactivas que inducen estados físicos y mentales alterados proporciona una explicación alternativa de su efecto sobre las personas con trastornos mentales. Por ejemplo, la restricción emocional, física y cognitiva provocada por los fármacos antipsicóticos puede ayudar a suprimir los síntomas de un episodio psicótico agudo. Sin embargo, considerar a los fármacos psiquiátricos como sustancias que pueden producir estados somáticos alterados cambia los postulados sobre los riesgos y beneficios en los que se fundamentan las decisiones acerca del uso de los tratamientos farmacológicos. Los beneficios de un estado alterado deben sopesarse con el daño que puede producir un tratamiento a largo plazo y con nuestras incertidumbres acerca de la naturaleza y el alcance de ambos, daños y beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996;153(2):151-62.
- (2) Eli Lilly. Zyprexa website. 2006. Disponible en: www.zyprexa.com/bipolar/treating.asp
- (3) Royal College of Psychiatrists. Antidepressants. London: Royal College of Psychiatrists, 2009.
- (4) American Psychiatric Association. Let's talk facts about depression. 2005. Disponible en: <http://www.fcphp.usf.edu/courses/content/rfast/Resources/depression.pdf>
- (5) Moncrieff J. The myth of the chemical cure: a critique of psychiatric drug treatment. Basingstoke, Hampshire, UK: Palgrave Macmillan, 2008.
- (6) Moncrieff J, Cohen D. Rethinking models of psychotropic drug action. *Psychother Psychosom* 2005;74(3):145-53.
- (7) Moncrieff J. A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17(3):214-25.
- (8) Kendler KS, Schaffner KF. The dopamine hypothesis of schizophrenia: an historical and philosophical analysis. *Philos Psychiatr Psychol* 2011;18(1):41-63.
- (9) Moncrieff J, Cohen D. Do antidepressants cure or create abnormal brain states? *PLoS Med* 2006;3(7):e240.
- (10) Murphy FC, Smith KA, Cowen PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163(1):42-53.

- (11) Dubovsky SL, Davies R, Dubovsky AN. Mood disorders. En: Hales RE, Yudofsky SC, editors. *Textbook of Clinical Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Association, 2001.
- (12) Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- (13) Robertson MM, Trimble MR. Major tranquilisers used as antidepressants. A review. *J Affect Disord* 1982;4(3):173-93.
- (14) Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(5):288-95.
- (15) Casey JF, Lasky JJ, Klett CJ, Hollister LE. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. A comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital. *Am J Psychiatry* 1960;117:97-105.
- (16) Casey JF, Bennett IF, Lindley CJ, Hollister LE, Gordon MH, Springer NN. Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo. *AMA Arch Gen Psychiatry* 1960;2:210-20.
- (17) Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):714-26.
- (18) Abse DW, Dahlstrom WG, Tolley AG. Evaluation of tranquilizing drugs in the management of acute mental disturbance. *Am J Psychiatry* 1960;116:973-80.
- (19) Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Takahashi KI. The effect of lithium carbonate on the cognitive functions of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34(3):355-7.
- (20) Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Attewell PA. The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34(3):346-51.
- (21) Braden W, Fink EB, Qualls CB, Ho CK, Samuels WO. Lithium and chlorpromazine in psychotic inpatients. *Psychiatry Res* 1982;7(1):69-81.
- (22) Chouinard G. The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;49 Suppl:15-20.
- (23) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988;2(8603):119-25.
- (24) Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26(2):146-53.
- (25) Bourin M, Fiocco AJ, Clenet F. How valuable are animal models in defining antidepressant activity? *Hum Psychopharmacol* 2001;16(1):9-21.
- (26) Berridge CW. Neural substrates of psychostimulant-induced arousal. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2332-40.
- (27) Tschanz JT, Rebec GV. Atypical antipsychotic drugs block selective components of amphetamine-induced stereotypy. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;31(3):519-22.

- (28) Moncrieff J, Cohen D, Mason JP. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(2):102-11.
- (29) Breggin P. *Brain-disabling treatments in psychiatry*. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company, 2008.
- (30) Mizrahi R, Bagby RM, Zipursky RB, Kapur S. How antipsychotics work: the patients' perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(5):859-64.

TABLA 1

Modelos alternativos de la actividad farmacológica

Modelo centrado en la enfermedad	Modelo centrado en el fármaco
Los fármacos ayudan a corregir un estado cerebral alterado.	Los fármacos crean un estado cerebral alterado.
Los fármacos son tratamientos de la enfermedad.	Los fármacos psiquiátricos son sustancias <i>psicoactivas</i> .
Los efectos terapéuticos de los fármacos derivan de sus efectos sobre el proceso de una enfermedad subyacente.	Los efectos terapéuticos se derivan del impacto del estado provocado por los fármacos sobre los problemas conductuales y emocionales.
Paradigma: la insulina para la diabetes.	Paradigma: el alcohol para la ansiedad social.

TABLA 2

Efectos psicoactivos de los fármacos psiquiátricos modernos

Tipo de fármaco	Efectos psicoactivos
Antipsicóticos	Sedación, enlentecimiento cognitivo, deterioro cognitivo subjetivo y objetivo, embotamiento emocional, pérdida de la libido, disminución de la motivación y la actividad, y disforia, asociados con enlentecimiento y restricción física (antipsicóticos típicos) o aumento del apetito y disfunción metabólica (olanzapina y clozapina).
Antidepresivos tricíclicos	Sedación, deterioro cognitivo, disforia.
Antidepresivos ISRS y relacionados	Somnolencia y letargia, embotamiento emocional, pérdida de la libido, agitación ocasional (“inquietud”) y disforia.
Litio	Sedación, deterioro cognitivo, letargia, pérdida de interés y disforia.
Benzodiacepinas	Sedación, relajación física y mental, euforia.
Estimulantes	Incremento de la alerta, vigilancia y atención, euforia.