



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# Terapias emergentes en el trastorno de estrés postraumático

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

**Autor:** Mario Pérez Checa

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** María Salud García Gutiérrez



## Índice

Resumen.....	1
1. Antecedentes.....	2
1.1 Clínica, diagnóstico y epidemiología.....	2
1.2 Circuitos cerebrales implicados en el TEPT.....	6
1.3 Manejo terapéutico.....	7
2. Objetivos.....	9
3. Metodología.....	10
3.1 Diseño.....	10
3.2 Estrategia de búsqueda.....	10
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	10
3.4 Extracción de datos.....	11
4. Resultados.....	12
4.1 Ketamina.....	12
4.2 3,4-metilendioximetanfenamina.....	17
4.3 N-acetilcisteína.....	22
5. Discusión.....	25
6. Bibliografía.....	27

## **Resumen**

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno psiquiátrico debilitante que se desarrolla después de la exposición a un trauma grave. La sintomatología incluye recuerdos intrusivos y sueños angustiosos relacionados con el trauma, evitación de estímulos o sentimientos que recuerden el trauma y alteración de los niveles de alerta y de reactividad.

Actualmente, la psicoterapia sigue siendo la terapia de elección para este trastorno, generalmente asociada a tratamiento farmacológico, siendo los antidepresivos sertralina y paroxetina los únicos fármacos autorizados para esta indicación. La baja adherencia a la psicoterapia por parte de los pacientes y la reducida eficacia de los fármacos indicados para el TEPT, junto con el limitado conocimiento de las bases neurobiológicas asociadas a esta patología psiquiátrica, ha hecho que se busquen nuevas dianas terapéuticas, que solas o combinadas con las ya existentes, aumenten la eficacia del manejo terapéutico del TEPT.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre posibles nuevos fármacos para mejorar la eficacia del manejo terapéutico del TEPT. Para ello se ha llevado a cabo una recopilación de artículos científicos mediante el buscador PUBMED de la base de datos MEDLINE.

En esta revisión bibliográfica exploraremos los usos terapéuticos de la ketamina, 3,4-metilendioximetanfetamina y la N-acetilcisteína para el TEPT, detallando los principales resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados con estos fármacos hasta la fecha.

En líneas generales, los hallazgos encontrados indican que a dosis controladas estos fármacos son capaces de mejorar la sintomatología de los pacientes con TEPT.

**Palabras clave:** Trastorno de estrés postraumático; Ketamina; 3,4-metilendioximetanfenamina; N-acetilcisteína.

## 1. Antecedentes

### 1.1 *Clinica, diagnóstico y epidemiología*

El trastorno de estrés postraumático (TEPT o PTSD por sus siglas en inglés de *Posttraumatic Stress Disorder*) es una entidad clínica psiquiátrica que se caracteriza por el desarrollo de un conjunto de síntomas específicos tras la exposición a uno o más eventos traumáticos, tales como la exposición a la guerra ya sea el paciente civil o combatiente, amenazas, asalto físico o abuso sexual, secuestros, terrorismo, desastres naturales o accidentes de tráfico.

Los síntomas que presenta el paciente se engloban en (ver *tabla 1*):

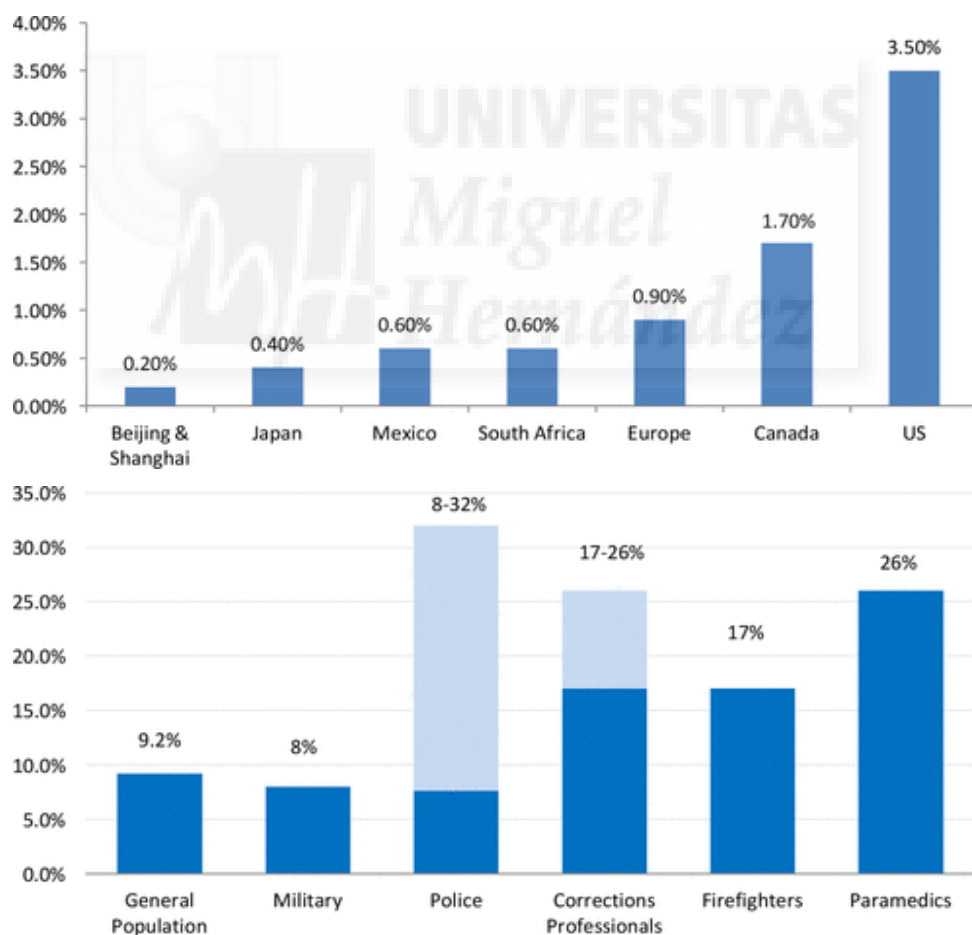
- Síntomas de intrusión: recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso traumático o en forma de sueños de la misma calidad.
- Síntomas de evitación: evitan los estímulos asociados al suceso traumático, ya sean recuerdos, pensamientos hasta incluso personas o lugares.
- Síntomas de alteración cognitiva y del estado de ánimo: sentimientos de culpa a sí mismo o a los demás, sentimiento de terror o vergüenza persistente e incapacidad de experimentar emociones positivas.
- Síntomas fisiológicos: irritabilidad o arrebatos de furia, hipervigilancia, problemas de concentración o alteración del sueño.

**Tabla 1.** Cuadro resumen con los principales síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT)

Tipos de síntomas de TEPT			
Intrusión	Evitación	Alteración cognitiva y estado de ánimo	Alteración de alerta y reactividad
Recuerdos y sueños angustiosos recurrentes. Pérdida de conciencia del entorno presente	Evitación o esfuerzos por evitar recuerdos, pensamientos, sentimientos, lugares, personas o situaciones que recuerden el suceso traumático	Amnesia disociativa. Estado emocional negativo persistente. Anhedonia.	Comportamiento irritable. Arrebatos de furia. Comportamiento imprudente y autodestructivo. Problemas de concentración y de sueño

La presentación clínica del TEPT puede ser diferente entre personas, con predominio o coexistencia de alguno o varios de los síntomas anteriormente descritos. Puede ocurrir a cualquier edad, pudiendo comenzar los síntomas a los 3 meses tras el suceso traumático o, incluso, con un retraso de años.

La prevalencia del TEPT varía entre países, con un 3,5% en Estados Unidos, 1,7% en Canadá y entre un 0,5% y un 1% en Asia, Europa, África y América Latina. Analizando los datos en base a grupos de población, se observa que la prevalencia depende del nivel de exposición al trauma o la probabilidad de sufrir este, siendo los índices más altos en supervivientes de violación, de cautiverio o genocidio, además de los veteranos de guerra y personal cuya exposición al trauma es mayor, como policías, bomberos o personal de emergencias<sup>1</sup> (ver figura 1).



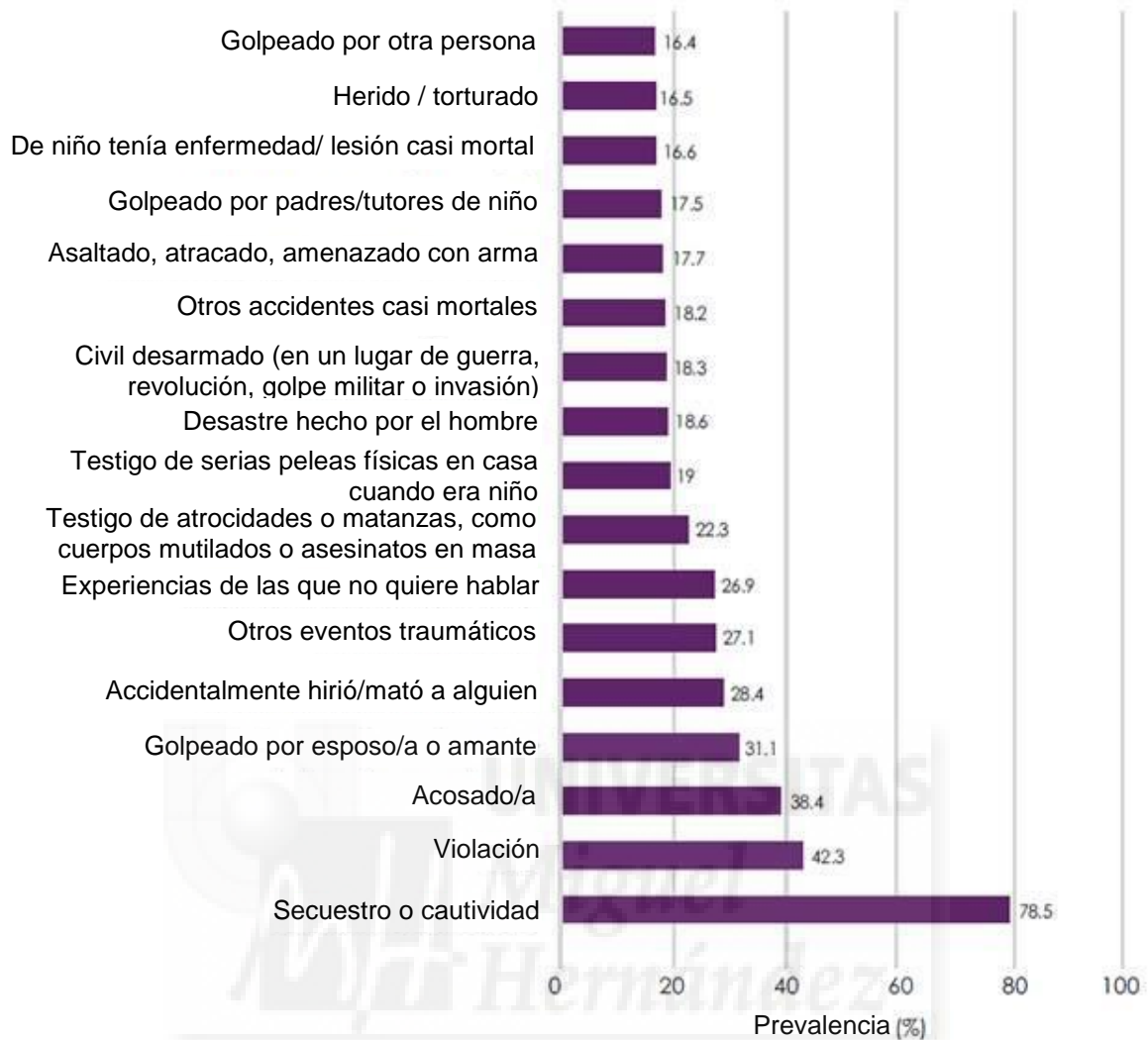
**Figura 1.** Prevalencia del trastorno de estrés postraumático en distintos países y entre grupos de población en Canadá. Extraída de Wilson S y cols. (2016)<sup>2</sup>

La mayoría de las personas expuestas a traumas experimentan de forma transitoria síntomas asociados con el TEPT, sin embargo, las personas que aún tienen los síntomas tras cuatro semanas desde el evento traumático presentan mayor probabilidad de desarrollar TEPT.

El TEPT se diferencia del resto de trastornos psiquiátricos porque depende de un tipo de exposición ambiental, además de la complejidad de la sintomatología y la alta comorbilidad con otras patologías psiquiátricas y adicciones, factores que dificultan considerablemente su manejo terapéutico, con una limitada eficacia clínica con los fármacos actuales. Hay que añadir que el TEPT puro en ausencia de comorbilidades psiquiátricas es casi la excepción y no la regla, siendo el abuso de alcohol y otras sustancias la comorbilidad más común<sup>4</sup>.

La propensión a exhibir respuestas de estrés duraderas es compleja, dependiendo de la base genética, el historial de exposiciones ambientales, la etapa de la vida y las características del estrés traumático y el contexto social postraumático. Por ello la variabilidad en las tasas de TEPT. En líneas generales, menos del 10% de las personas expuestas a estrés extremo desarrollan TEPT, pero las tasas ascienden al 20% tras violencia agresiva, al 50% en víctimas de violación, refugiados (4-86%), alrededor del 80% en víctimas de secuestro y entre los supervivientes del Holocausto un 80% sufrió recuerdos intrusivos, el 90% experimentó pesadillas recurrentes y el 100% sufrió trastornos del sueño.

En la figura 2 se detalla una muestra de la prevalencia de TEPT en la Fuerza de Defensa Australiana (ADF, de sus siglas en inglés *Australian Defense Force*), que se asemejan a las cifras anteriormente mencionadas, exceptuando los porcentajes de los supervivientes del Holocausto.

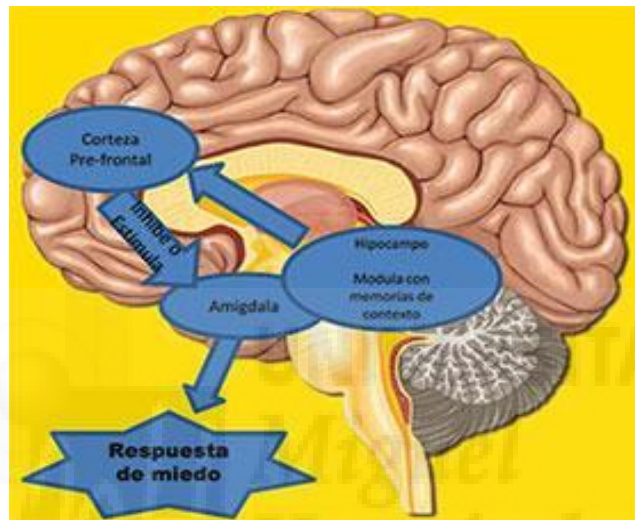


**Figura 2.** Prevalencia estimada de TEPT en diferentes tipos de traumas en la Fuerza de Defensa Australiana (ADF). Extraída de Parliament of Australia (2017)<sup>3</sup>.

Para el diagnóstico y la evaluación de los síntomas del TEPT, los psiquiatras se apoyan en escalas, como la escala clínicamente administrada del TEPT (CAPS, de sus siglas en inglés *Clinician Administered PTSD Scales*) una entrevista estructurada, de una duración de 45-60 min, con 30 ítems que plasman los síntomas presentes en el paciente (incluida en el Anexo I de esta revisión). Existen otras escalas similares para medir la gravedad de los síntomas, como la escala de verificación militar de TEPT (PCL-M, de sus siglas en inglés *PTSD CheckList-Military version*), la escala de impacto de evento (IES, de sus siglas en inglés de *Impact of Event Scale*) y otras mencionadas a lo largo de la revisión.

## 1.2 Circuitos cerebrales implicados en el TEPT

Se han llevado a cabo diferentes estudios con el objetivo de caracterizar los mecanismos neurobiológicos implicados en esta patología psiquiátrica. De entre todas las regiones cerebrales, la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala, claves en el circuito de respuesta al miedo, se han estudiado tanto en modelos animales de TEPT como en humanos. Se ha podido observar que el TEPT implica una alteración en la respuesta de miedo por parte de la amígdala (figura 3).



**Figura 3.** Circuito de respuesta al miedo. Extraída de Karen G y cols. (2015)<sup>5</sup>

Se ha descrito una disminución en la inhibición de la señalización que va desde la corteza prefrontal hacia la amígdala, que conllevaría a la no extinción de la respuesta al miedo, con activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, implicando a glucocorticoides, neuropéptido Y, monoaminas, glutamato, endorfinas y cannabinoides endógenos<sup>4</sup>.

Complementariamente, los estudios de neuroimagen muestran que los individuos con TEPT presentan una disminución en la actividad ejecutiva, en la que está implicada la corteza prefrontal, y una hiperactivación de la amígdala. Curiosamente, los individuos con trastorno por uso de sustancias también presentan un detrimento en la conectividad prefrontal-amígdala. Esta similitud sugiere que las personas con TEPT y trastorno por uso de sustancias presentan dificultades a la hora de interrumpir los comportamientos compulsivos



relacionados con la ansiedad o pensamientos intrusivos sobre eventos traumáticos.<sup>6</sup>

### **1.3 Manejo terapéutico**

El Departamento de Defensa y asuntos de veteranos (VA-DoD, siglas en inglés de *U.S. Veteran Affairs and Department of Defense*) publicaron una guía actualizada de práctica clínica (CPG, de sus siglas en inglés *Clinical Practice Guideline*) para el manejo de TEPT en junio de 2017, basada en la literatura revisada hasta marzo de 2016. Esta guía recomienda el uso de psicoterapias individuales enfocadas en el trauma como tratamiento de primera línea, ya que presentan mayor eficacia y persistencia que el tratamiento farmacológico asilado. A pesar de eso, solo el 30% de los pacientes continúan en tratamiento después de la novena sesión. Las razones por las cuáles abandonan las sesiones de psicoterapia es por la falta de fe en el tratamiento y el dolor psíquico que experimentan durante las sesiones<sup>7</sup>. Un estudio realizado por Haller y cols. (2016) analizó el compromiso de los veteranos que eligieron la farmacoterapia, la psicoterapia o ambos tratamientos. Los resultados indicaron que un mayor número de pacientes eligió la combinación de farmacoterapia y psicoterapia, pero a la vez, los veteranos que eligieron farmacoterapia con o sin psicoterapia tuvieron más gravedad en los síntomas de TEPT que los que eligieron psicoterapia sola<sup>8</sup>.

Actualmente el tratamiento farmacológico se basa en dos fármacos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, siglas en inglés de *Food and Drug Administration*), la sertralina y paroxetina, ambos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). Según datos aportados por la VA-DoD, se observa una evidencia de calidad moderada en relación con el uso de los ISRS sertralina, paroxetina, fluoxetina o venlafaxina. Del mismo modo, la VA-DoD muestra que otros antidepresivos de acción lenta, como la imipramina y la fenelzina, presentan peor respuesta dado que requieren semanas o meses para lograr un beneficio terapéutico completo y su uso se asocia con una alta resistencia al tratamiento en veteranos de guerra<sup>9</sup>.

Otros fármacos empleados en el TEPT no han podido mostrar un beneficio terapéutico reproducible, pero se siguen utilizando, como es el caso de los antipsicóticos risperidona, quetiapina y olanzapina, fármacos como la prazosina, usada para el tratamiento de los trastornos de sueño de los pacientes con TEPT, además de las benzodiacepinas. Estas últimas parecen empeorar los síntomas del TEPT en los pacientes<sup>4</sup>.

Todos estos datos ponen de manifiesto la necesidad de identificar nuevos fármacos, que por sí solos o en combinación con los ya existentes, mejoren el manejo terapéutico del TEPT.



## **2. Objetivos**

En esta revisión se exploran los tratamientos emergentes y experimentales para el TEPT, como la ketamina, la 3,4-metilendioximetanfetamina y la N-acetilcisteína explicando sus mecanismos de acción y discutiendo su eficacia y seguridad.



### **3. Metodología**

#### **3.1 Diseño**

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda empleando la base de datos MEDLINE, mediante los términos MESH del buscador PUBMED, además de utilizar la base de datos ClinicalTrials.gov

#### **3.2 Estrategia de búsqueda**

Este trabajo de fin de grado se realizó tras varias búsquedas en MEDLINE y en la base de datos clinicaltrial.gov. En la base de datos MEDLINE se emplearon, para cada fármaco, las siguientes ecuaciones de búsqueda: ("Ketamine/therapeutic use"[Mesh]) AND "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh], ("N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine/therapeutic use"[Mesh]) AND "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] y ("Acetylcysteine/therapeutic use"[Mesh]) AND "Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh]. En clinicaltrials.gov se buscaron los ensayos clínicos que hayan utilizado o estén utilizando ketamina, MDMA o N-acetilcisteína en el TEPT.

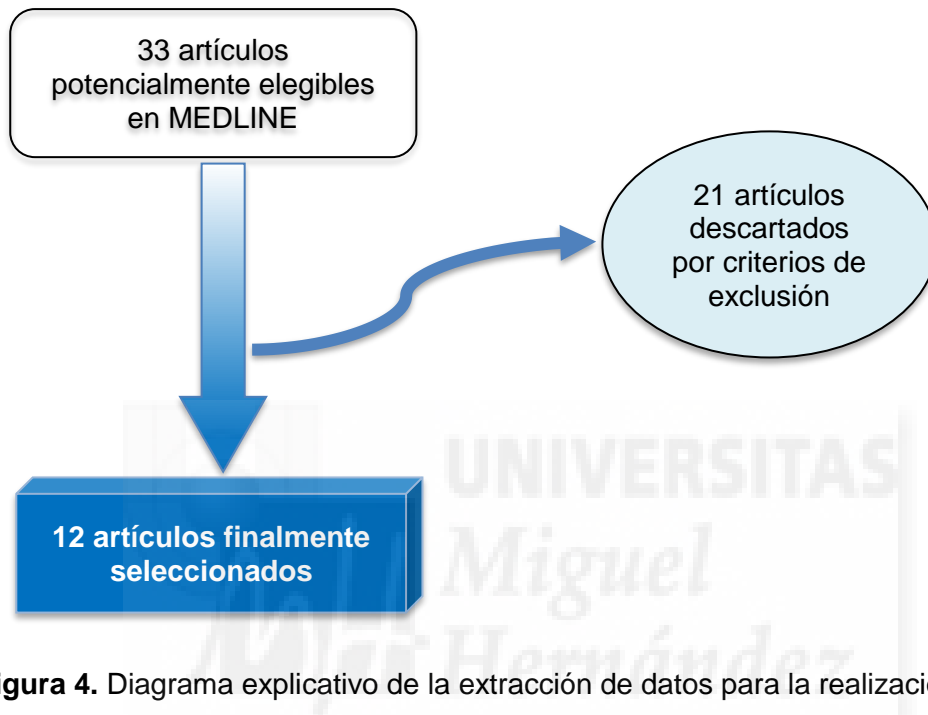
Para la búsqueda en ClinicalTrials.gov se filtró por enfermedad TEPT en inglés: PTSD (siglas en inglés de *PostTraumatic Stress Disorder*) y por nombre de fármaco: *ketamine*, *MDMA* y *n-acetylcysteine*.

#### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

Para la búsqueda inicial se determinó como criterio de inclusión que los artículos fueran revisiones y como criterios de exclusión que los artículos trataran del uso de los fármacos de esta revisión en otra patología que no fuera el TEPT. Para la búsqueda más centrada se eligió como criterios de inclusión que fueran ensayos clínicos o artículos científicos en humanos. Los criterios de exclusión han sido ensayos clínicos o artículos que no se centraran en el TEPT como patología diana, como por ejemplo la depresión o ideación suicida.

### 3.4 Extracción de datos

En la búsqueda se encontraron un total de 33 estudios, de los que se excluyeron 21 según los criterios de exclusión anteriormente mencionados, resultando de un total de 12 artículos, con los cuales se ha realizado este trabajo de fin de grado.



**Figura 4.** Diagrama explicativo de la extracción de datos para la realización de esta revisión bibliográfica

#### **4. Resultados**

Los resultados se han estructurado en base a los fármacos **emergentes para el TEPT** de los que se disponen datos de ensayos clínicos en fases avanzadas.

##### **4.1 Ketamina**

La ketamina, un fármaco cuyo mecanismo de acción se basa en el antagonismo no competitivo de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central (SNC), es un anestésico general, no barbitúrico, de acción rápida que produce un estado anestésico caracterizado por analgesia profunda, reflejo laringo-faríngeo normal y tono musculoesquelético normal o ligeramente aumentado. Además, presenta efectos simpaticomiméticos, entre los que se incluyen aumento de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y consumo de oxígeno.

Como anestésico, se emplea en dosis de 2mg/kg o superiores por vía intravenosa. Como analgésico las dosis son inferiores. Se considera particularmente seguro porque, a diferencia de otros anestésicos, conserva los reflejos respiratorios.<sup>10</sup>

Los efectos adversos por su consumo, además de los efectos simpaticomiméticos anteriormente mencionados, pueden ser psicológicos como alteraciones de la percepción, síntomas disociativos y deterioro cognitivo a corto plazo (ver resumen en tabla 2).

**Tabla 2.** Resumen mecanismo de acción y efectos adversos de ketamina

<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Efectos adversos</b>
Antagonista no competitivo de receptores NMDA en el SNC, interacción con receptores opiáceos y colinérgicos.	Aumento de la tensión arterial, de la frecuencia y gasto cardíaco. Consumo de oxígeno elevados. Alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal. Delirio, flashbacks, disforia.

Recientemente, la ketamina intravenosa se ha convertido en una intervención eficaz que actúa rápidamente en pacientes con depresión resistente al tratamiento, cuando se administra en dosis subanestésicas de 0,5mg/kg.<sup>11</sup> Debido a los efectos antidepresivos rápidos observados tras los ensayos clínicos, se investigó la ketamina como un fármaco con un potencial terapéutico para el TEPT.

McGhee y cols (2008)<sup>12</sup> estudiaron la prevalencia de TEPT en militares con quemaduras que recibieron bajas dosis de ketamina durante sus operaciones, comparando la prevalencia con los militares con quemaduras que no recibieron ketamina. Observaron, mediante la lista de verificación militar de TEPT (PCL-M, siglas en inglés de *PTSD CheckList-Military version*) que el grupo que recibió ketamina mostró menos síntomas de TEPT tras la operación que los pacientes que no recibieron dosis alguna de esta. Sin embargo, otros estudios demostraron que cuando se usa como analgésico/sedante en pacientes con quemaduras, se registran puntuaciones más altas en la escala de diagnóstico de TEPT (PDS, siglas en inglés de *Posttraumatic Diagnostic Scale*) en los pacientes que recibieron ketamina en comparación con los pacientes que no la recibieron<sup>13</sup>.

De manera similar, en otro estudio en víctimas de accidentes, se midieron los síntomas de TEPT mediante las subescalas IES, PEDQ (siglas en inglés de *Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire*) y ASDS (siglas en inglés de *Acute Stress Disorder Scale*) que miden la magnitud de la disociación, la reexperiencia, la evitación y los síntomas psicotomiméticos del paciente. Se registraron puntuaciones más altas de estas subescalas en los pacientes que recibieron ketamina racémica o S-ketamina en comparación a las víctimas que recibieron opioides<sup>14</sup>.

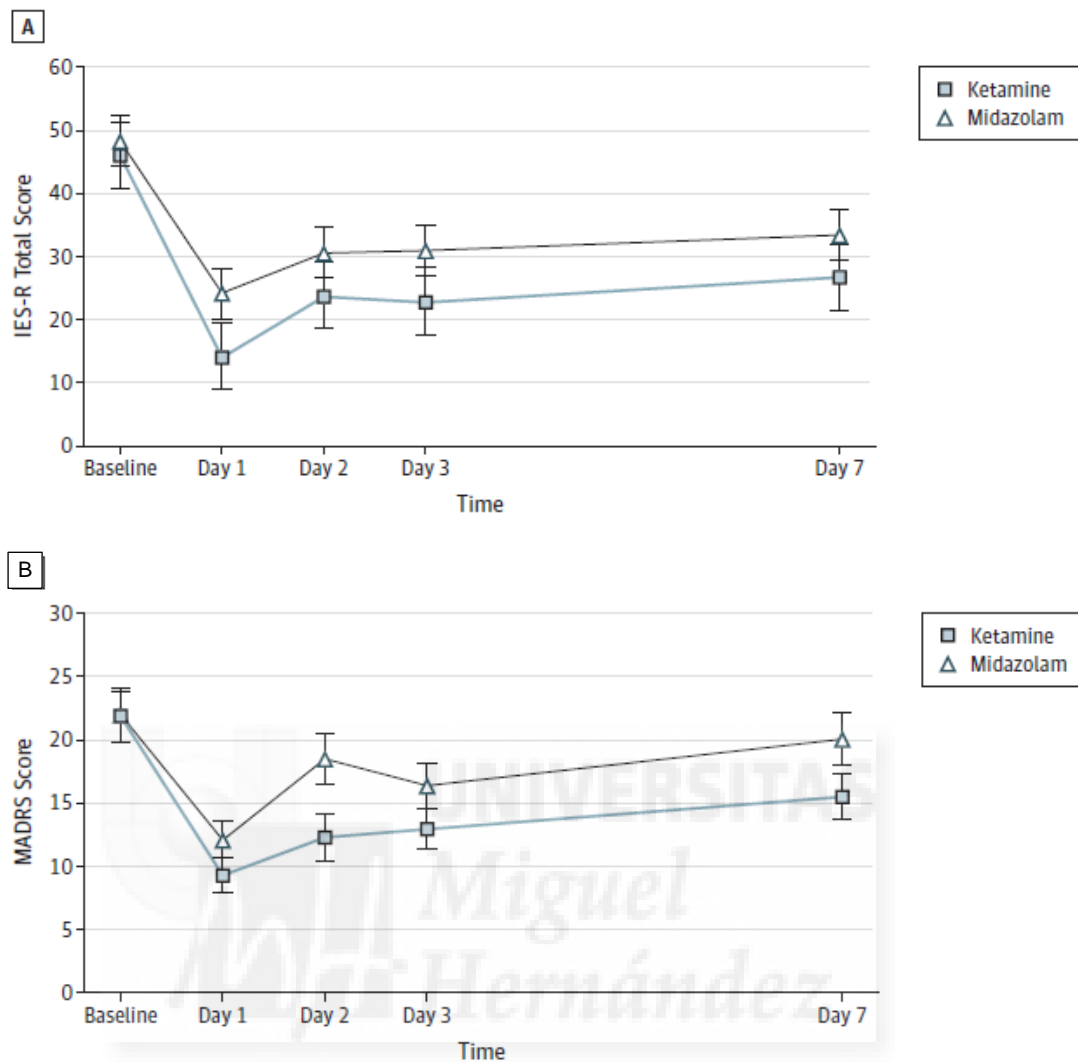
El informe de un caso de un veterano de 23 años afectado por TEPT que no presentó ninguna mejoría con sertralina, fluoxetina o venlafaxina, ni mejoró su insomnio con zolpidem o prazosina, mostró una remisión de los síntomas (disminución del 56% en su puntuación de PCL-M) tras recibir 35 mg de ketamina intravenosa. La ketamina redujo la ansiedad y la hiperexcitación y mejoró el estado de ánimo y la calidad del sueño durante 2 semanas, tras las cuales

volvieron los despertares nocturnos, acompañados de sueños violentos e irritabilidad, síntomas iniciales de TEPT<sup>15</sup>. De manera similar, un veterano de 26 años con depresión mayor y TEPT y sin respuesta al tratamiento convencional, mejoró su condición clínica tras recibir una inyección intravenosa de ketamina (35 mg) asociada al anestésico propofol. Al igual que en el caso anterior, los efectos no duraron más de 2 semanas<sup>16</sup>.

En un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego cruzado<sup>17</sup>, se comparó una dosis única de clorhidrato de ketamina (0,5mg/kg, en forma de infusión intravenosa) con midazolam (0,045mg/kg, como infusión intravenosa), un placebo activo con parámetros farmacocinéticos y efectos conductuales no específicos similares, para evaluar la mejoría de la sintomatología del TEPT. Se incluyeron 41 participantes de entre 18 y 55 años de edad, con diagnóstico de TEPT y con una puntuación en la escala CAPS de al menos 50 puntos.

Los resultados de este ensayo clínico mostraron una reducción significativa de los síntomas de TEPT, evaluado mediante la escala de impacto de evento (IES) tras 24 horas desde la administración de ketamina. Además, también se registró una mejoría en los síntomas depresivos de los participantes, evaluada mediante la escala de calificación de depresión Montgomery-Asberg (MADRS, de sus siglas en inglés de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). Esta mejoría de los síntomas, evidenciada por las puntuaciones de las escalas, se mantuvo durante los siete días posteriores al día de la administración de la infusión intravenosa. Estos resultados vienen plasmados en la Figura 5.





**Figura 5:** Cambios en las puntuaciones de síntomas de TEPT (A) y de depresión (B) tras la administración de Ketamina o midazolam intravenosos. Extraída de Feder A y cols.<sup>17</sup>

En relación a los efectos adversos, se observaron síntomas disociativos tras la administración de ketamina, si bien fueron de corta duración, alcanzando un máximo de 40 minutos. No se observaron síntomas psicóticos o maníacos significativos. Como efectos secundarios más frecuentes se observaron: elevación de la tensión arterial, visión borrosa, boca seca, inquietud, fatiga, náuseas o vómitos, mala coordinación y dolor de cabeza.

Tras este ensayo clínico y en vista de sus resultados, diversas universidades y centros de investigación llevaron a cabo nuevos ensayos clínicos con similares características en sus intervenciones y objetivos. Estos nuevos ensayos vienen resumidos en la tabla 3.

**Tabla 3.** Ensayos clínicos registrados con ketamina en TEPT en clinicaltrials.gov

<b>Ensayos clínicos registrados en clinicaltrial.gov</b>					
<b>Ensayo Clínico</b>	<b>Participantes</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fecha inicio</b>	<b>Fecha prevista resultados</b>	<b>Estado</b>
<b>NTC02655692</b>	198	Evaluar eficacia y seguridad de ketamina para disminuir los síntomas de TEPT	Abril 2016	Septiembre 2019	Reclutamiento
<b>NTC02727998</b>	40	Aliviar los síntomas de TEPT mediante ketamina y psicoterapia	Diciembre 2015	Diciembre 2020	Reclutamiento
<b>NTC02577250</b>	20	Determinar la eficacia y seguridad de dosis repetidas de ketamina en veteranos	Mayo 2015	Mayo 2016	Desconocido
<b>NCT03088384</b>	30	Analizar los cambios en los síntomas de TEPT en veteranos	Noviembre 2016	Septiembre 2018	Completado sin resultados publicados

Los ensayos clínicos están mencionados utilizando el número NTC: número identificador de ClinicalTrials.gov.

#### **4.2. 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)**

La MDMA, o también llamada éxtasis, es un racemato compuesto por partes iguales de isómero S (+) e isómero R (-) que penetra en la barrera hematoencefálica e interactúa con varias dianas en el cerebro, mostrando más afinidad por el transportador de serotonina (5-HT), seguido por los transportadores de noradrenalina y dopamina.

Tras la exposición aguda a la MDMA se observa una marcada elevación de los niveles extracelulares de 5-HT. Esta elevación es causada por un mecanismo dual mediante el cual el fármaco estimula la liberación de 5-HT mientras previene simultáneamente su recaptación. Estos efectos producen un flujo sustancial de 5-HT en la sinapsis. A través de un mecanismo similar, la MDMA produce un aumento de los niveles extracelulares de dopamina y norepinefrina.

De manera fisiológica se observa un incremento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, náuseas, escalofríos, sudoración, sequedad de boca, hipertermia, temblor, trismo (aumento de la tensión mandibular), bruxismo (castañeteo de dientes), hiperreflexia, aumento de la micción, tensión o dolor muscular, sofocos, nistagmo (movimiento incontrolable e involuntario de los ojos), insomnio e incremento de las concentraciones plasmáticas de prolactina y cortisol. La hipertermia es uno de los principales síntomas de la toxicidad aguda inducida por MDMA y la causa de la mayor parte de las muertes que se atribuyen a su consumo. Se han detectado temperaturas corporales superiores a 43°C.

La MDMA origina una serie de síntomas y sensaciones subjetivas, las más frecuentes de las cuales son las siguientes: aumenta la empatía, produce apertura emocional, reduce los pensamientos negativos, disminuye las inhibiciones, incrementa la actividad psicomotora, produce logorrea, facilita la comunicación, produce insomnio y aumenta el estado de alerta. Los sonidos y los colores se perciben más intensos. Estos efectos aparecen en los primeros 20-60 minutos tras la ingestión de una dosis única de éxtasis, alcanzan el pico entre 60-90 minutos y se mantienen durante 3-5 horas. También se han descrito efectos adversos como depresión, irritabilidad, ataques de pánico, alucinaciones visuales e ideas paranoides<sup>18</sup>.

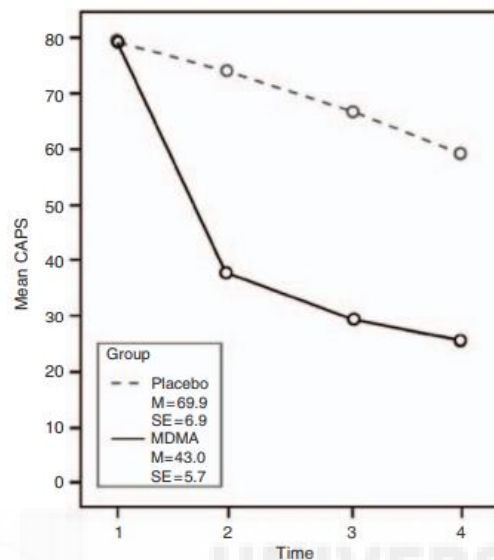
**Tabla 4.** Tabla resumen con el mecanismo de acción y los principales efectos adversos del MDMA.

Mecanismo de acción	Efectos adversos
Estimula la liberación de 5-HT, dopamina, norepinefrina y previene simultáneamente la recaptación de 5-HT, además de aumentar la liberación de hormonas como la oxitocina.	Síndrome de la articulación temporomandibular. Erosión dental y dolor miofacial. Alucinaciones visuales e ideas paranoides. Hipertermia. Ansiedad, depresión, ataques de pánico. Disminución de los efectos placenteros y un incremento de los efectos desagradables. Incremento de la presión sanguínea. Sudoración, trismo, bruxismo y nistagmo. Insomnio.

Se han explorado los psicodélicos como posibles adjuntos a la psicoterapia desde principios del siglo XX, con la idea principal de ayudar al paciente a darse cuenta de emociones y deseos reprimidos. Al igual que con los psicodélicos, la MDMA se propuso inicialmente como un complemento a la psicoterapia<sup>19</sup> y se ha sugerido que la MDMA es eficaz como complemento de la psicoterapia en el TEPT.

Mithoefer y cols (2011)<sup>20</sup> realizaron un estudio de diseño aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y cruzado, en el que se incluyeron 20 participantes con TEPT crónico resistente al tratamiento. Los pacientes se distribuyeron al azar, de forma doble ciego, para recibir dos sesiones, con un mes de separación, de psicoterapia con administración concomitante de MDMA o la misma psicoterapia acompañada de administración inactiva de placebo (lactosa). La medida de resultado primaria fue los cambios en la escala de TEPT (CAPS) que se evaluó cuatro días después de la primera y la segunda sesión. Los resultados indicaron que tras la primera sesión de MDMA, el grupo de tratamiento presentaba una reducción de 41,4 puntos en la escala CAPS en comparación con una reducción de 5,5 en el grupo de placebo. Después de la segunda sesión de MDMA, las puntuaciones de la escala CAPS en el grupo de tratamiento disminuyó en otros 8,5 puntos adicionales en comparación con los 7,3 puntos en los que se redujo en el grupo. Trascurridos dos meses desde la

segunda sesión se realizó un seguimiento, donde se observó una reducción de 3,8 puntos en la escala CAPS en el grupo tratado con MDMA (ver figura 6).



Tiempo 1: Antes de la primera administración de MDMA y psicoterapia.  
Tiempo 2: 3-5 días después de la primera administración de MDMA y psicoterapia.  
Tiempo 3: 3-5 días después de la segunda administración de MDMA y psicoterapia  
Tiempo 4: 2 meses después de la segunda administración de MDMA y psicoterapia

**Figura 6.** Evolución de puntuaciones CAPS por grupo a lo largo del ensayo.

Extraída de Mithoefer M. y cols. (2011)<sup>20</sup>

En cuanto a los efectos adversos, las elevaciones de la presión arterial, pulsaciones cardíacas y la temperatura corporal fueron mayores en el grupo con MDMA y regresaron nuevamente a la normalidad al final de la sesión en ambos grupos. Los efectos secundarios más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de MDMA en el día de las sesiones experimentales fueron: opresión en la mandíbula, náuseas, sensación de frío, mareo, pérdida de apetito, y deterioro del equilibrio. En la semana posterior a las sesiones experimentales, algunos de los efectos secundarios más comunes se notificaron con una incidencia similar en ambos grupos: fatiga, ansiedad, estado de ánimo bajo, dolor de cabeza y náuseas, siendo la ansiedad ligeramente más frecuente en el grupo de MDMA y el estado de ánimo bajo ligeramente más frecuente en

el grupo placebo. Durante esta semana, la irritabilidad y la pérdida de apetito se informaron con mayor frecuencia en el grupo con MDMA y el insomnio se informó con más frecuencia en el grupo con placebo.

Los investigadores también realizaron un seguimiento a largo plazo de los participantes de 17 a 74 meses después de abandonar el estudio. Detallaron que las mejoras clínicas eran sostenibles en el tiempo y no hubo cambios estadísticamente significativos en la puntuación de CAPS.<sup>21</sup>

Oehen y cols. (2012) realizaron un segundo estudio de psicoterapia asistida por MDMA. Este estudio reclutó a 12 participantes resistentes al tratamiento con TEPT. El diseño del estudio fue similar al de Mithoefer y cols, con la diferencia de que hubo un grupo de placebo activo, que recibió MDMA a dosis baja (25 mg), mientras que el grupo de tratamiento recibió 125 mg de MDMA.

En este estudio se observó una reducción de 15,6 (23,5%) en las puntuaciones de la escala CAPS en el grupo de dosis completa, en comparación con el incremento de las puntuaciones de CAPS en los pacientes con dosis baja, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa ( $p = 0,066$ ). Sin embargo, se ha argumentado que el análisis estadístico utilizado por los investigadores no fue apropiado debido al pequeño tamaño de la muestra.

Los efectos adversos más comunes fueron insomnio moderado y pérdida de apetito en ambos grupos. En cambio, síntomas como la inquietud, bruxismo, sed y sensación de frío fueron más frecuentes en el grupo tratado con la dosis más alta de MDMA. Los mareos, el dolor de cabeza y el equilibrio alterado también se informaron con frecuencia en ambos grupos. La mayoría de las reacciones se resolvieron cuando los efectos de la droga disminuyeron<sup>22</sup>.

En la tabla 5 se resumen algunos ensayos clínicos que se están llevando a cabo con MDMA en el TEPT, mediante el número NCT: número identificador de ClinicalTrials.gov, a la espera de sus resultados.

**Tabla 5.** Ensayos clínicos registrados con MDMA en TEPT en clinicaltrials.gov

Ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov					
Ensayo Clínico	Participantes	Objetivo	Fecha inicio	Fecha prevista resultados	Estado
NCT03485287	5	Evaluar la seguridad y el efecto de la psicoterapia asistida con MDMA en participantes con diagnóstico de TEPT.	Marzo 2018	Mayo 2019	Activo
NCT03282123	38	Evaluar la seguridad y el efecto de la psicoterapia asistida con MDMA en participantes con diagnóstico de TEPT.	Octubre 2017	Agosto 2019	Activo
NCT03537014	100	Evaluar la seguridad y el efecto de la psicoterapia asistida con MDMA en participantes con diagnóstico de TEPT.	Noviembre 2018	Diciembre 2019	Reclutamiento

Los ensayos clínicos están mencionados utilizando el numero NTC: identificador de ClinicalTrials.gov

### **4.3 N-acetilcisteína**

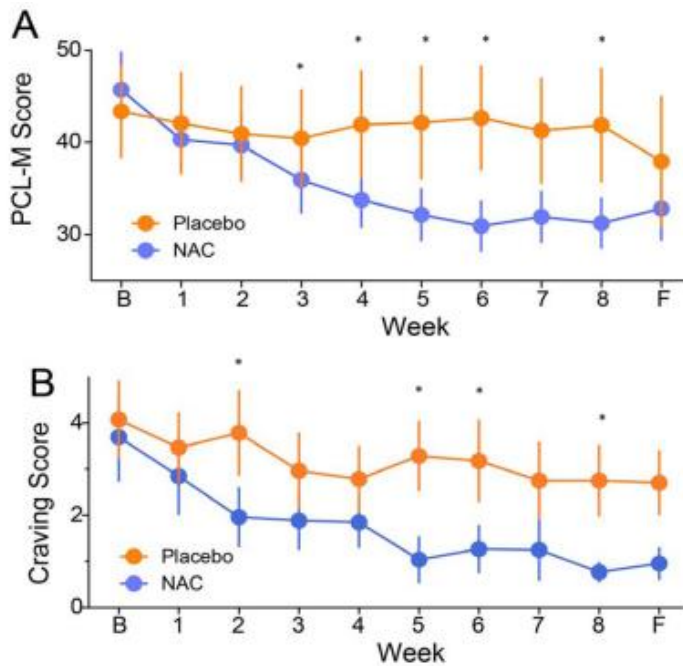
El aminoácido antioxidante N-acetilcisteína (NAC) se ha utilizado en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol durante más de tres décadas y se está investigando cada vez más como agente terapéutico en el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos y adicciones.

Se está investigando como agente terapéutico en el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos que comparten un funcionamiento ejecutivo deficiente<sup>23</sup>, además se ha observado que la NAC normaliza el glutamato extracelular mediante la restauración de la actividad de los transportadores y antitransportadores de glutamato en el sistema de circuito del miedo<sup>24</sup>. Por esa razón se realizó un primer ensayo clínico para evaluar su eficacia en el TEPT y en el trastorno por uso de sustancias.

En este primer ensayo clínico doble ciego se asignó aleatoriamente a 35 veteranos, que cumplieran los criterios de diagnóstico de TEPT del DSM-IV, de entre 18 y 65 años de edad, para recibir 2400 mg/día de NAC o una cápsula idéntica de placebo durante 8 semanas, junto con una terapia cognitivo conductual grupal para el trastorno por uso de sustancias. Evaluando los eventos traumáticos, el diagnóstico de TEPT y la gravedad de los síntomas mediante las escalas de TEPT, CAPS y PCL-M, al inicio, a mediados y al finalizar el tratamiento. Además, se evaluó el deseo por consumir drogas mediante la escala analógica visual (VAS, siglas en inglés de *Visual Analogic Scale*).

Se observó una disminución del 46% en la puntuación de CAPS, 32% en PCL-M, en el grupo NAC, frente a una disminución del 25% en CAPS y 3% en PCL-M en el grupo placebo. Asimismo, se redujo en un 81% el deseo de consumir otras drogas en el grupo NAC en comparación con el 32% en el grupo placebo. Los participantes que recibieron NAC experimentaron una reducción estadísticamente significativa en los síntomas de TEPT y en el deseo de sustancias en comparación con el placebo como se muestra en la figura 7.





**Figura 7.** Cambio en las puntuaciones de síntomas de TEPT (A) y VAS (B) a lo largo de las semanas del ensayo. Extraída de Back S y cols. (2016)<sup>6</sup>

Los efectos adversos sufridos tras la administración de NAC y placebo fueron en su mayoría leves, como son sequedad de boca y acidez estomacal. De los efectos adversos graves solo uno fue relacionado con el estudio, un episodio sincopal en un participante<sup>6</sup>.

La tabla 6 resume los ensayos clínicos que están siendo realizados con NAC en el TEPT y las fechas en las que se esperan sus resultados, para la identificación de los ensayos clínicos se ha utilizado el número NCT: identificador de ClinicalTrials.gov.

**Tabla 6.** Ensayos clínicos registrados con NAC en TEPT en clinicaltrials.gov.

Ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov					
Ensayo Clínico	Participantes	Objetivo	Fecha inicio	Fecha prevista resultados	Estado
<b>NCT02966873</b>	200	Evaluar los efectos de la NAC en la reducción de la gravedad del Trastorno por Uso de Alcohol (AUD) y la sintomatología del TEPT.	Octubre 2016	Agosto 2022	Reclutamiento
<b>NCT02911285</b>	90	Determinar los beneficios de la NAC en el tratamiento del AUD y el TEPT entre los veteranos militares.	Octubre 2016	Septiembre 2019	Reclutamiento

Los ensayos clínicos están mencionados utilizando el numero NTC: identificador de ClinicalTrials.gov

## **5. Discusión**

La prevalencia del TEPT, su complicada sintomatología y la nula o cuestionable eficacia de muchos de los tratamientos actuales, hace necesario ampliar la búsqueda de nuevos tratamientos para ayudar a los pacientes afectados.

Discutiendo el ensayo clínico realizado con ketamina vs. midazolam, los investigadores decidieron utilizar midazolam como placebo activo y midieron la eficacia de ambas intervenciones para compararlas entre sí. Habría sido interesante haber medido el grado de adicción tras ambas intervenciones para evaluar la dependencia y seguridad de los dos fármacos. La ketamina tiene un perfil de tolerancia y dependencia documentado y el midazolam al pertenecer a las benzodiazepinas de vida media ultracorta tiene un mayor potencial de problemas de dependencia. Estas características del midazolam y de la ketamina, sumada a la comorbilidad más común en los pacientes con TEPT de trastornos por uso de sustancias, hace necesario estudiar las capacidades de crear adicción en los pacientes tras su administración.

Respecto a los estudios con MDMA, un punto muy interesante que se podría haber realizado por parte de los investigadores es haber estudiado los efectos a largo plazo de la administración de MDMA en los pacientes, si han desarrollado alguna otra adicción o evaluar la neurotoxicidad que puede provocar este fármaco en los sujetos, con el objetivo de ver su seguridad a largo plazo.

La ketamina y la MDMA, aunque son fármacos con un perfil de dependencia y abuso notorio, parecen ser agentes terapéuticos prometedores para el TEPT, si se controla la dosis y su uso. Para obtener una mejor evidencia, se necesitan ensayos clínicos adicionales que aporten más resultados para refutar el uso de estos fármacos en el TEPT.

Con la NAC destaca que actualmente sólo se ha completado un único ensayo clínico. Sin embargo, se trata de un fármaco con amplia disponibilidad, bajo coste, seguro y con efectos adversos leves. Debido a la alta comorbilidad del TEPT con el trastorno por uso de sustancias, es complicado encontrar pacientes sin comorbilidades adictivas para evaluar el beneficio terapéutico de la NAC en la sintomatología y desarrollo del TEPT aisladamente. Consecuentemente, se

requieren más estudios en los que se evalúe la eficacia de la NAC en el TEPT, ya que podríamos estar frente a un agente terapéutico bastante prometedor en cuestiones de eficacia y seguridad.

En líneas generales, aunque se ha comparado la eficacia entre fármaco y placebo inactivo o activo, no se ha realizado la comparación del fármaco experimental con la farmacoterapia indicada y establecida hasta la fecha para el TEPT, en este caso la paroxetina y sertralina. La comparación propuesta entre fármaco establecido frente a fármaco experimental podría ser una prueba de suficiente calidad para evidenciar la mayor o menor eficacia de los nuevos fármacos.

Otro aspecto a destacar es el hecho de que en las conclusiones de los ensayos no se da la importancia suficiente a la psicoterapia, tratamiento de primera elección en el TEPT, la cual se complementa con la farmacoterapia para obtener más eficacia en el manejo terapéutico del TEPT. Por lo tanto, sería interesante realizar ensayos clínicos adicionales en los que se incluya la psicoterapia.

A pesar de que los fármacos incluidos en esta revisión, exceptuando la NAC, presentan el problema de uso como drogas recreativas y puedan causar efectos adversos importantes, problemas de dependencia o venta ilegal, son compuestos, o familia de compuestos, autorizados y utilizados en otras indicaciones terapéuticas. Algunas de estas indicaciones son la inducción de la anestesia para intervenciones diagnósticas y quirúrgicas en el caso de la ketamina y, por otra parte, en el trastorno por déficit de atención-hiperactividad están indicadas algunas clases de anfetaminas, como la dexanfetamina. Estas y otras sustancias que a lo largo de su historia han tenido problemas relacionados con el abuso y el tráfico ilegal, más tarde han demostrado tener algún efecto terapéutico en alguna patología tras la investigación y desarrollo a las que han sido sometidas. Por lo que, si los fármacos experimentales demuestran eficacia y seguridad en dosis determinadas sería necesarios impulsar su investigación en esta y otras patologías que puedan beneficiarse de su potencial terapéutico.

## **6. Bibliografía**

1. Kupfer D, Regier D, Arango-López C, Ayuso-Mateos J, Vieta-Pascual E, Bagney A, et al. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DMS V. 5a edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Wilson S, Harminder G, Boichev G. On the economics of post-traumatic stress disorder among first responders in Canada. Journal of CSWB, 2016;1(2) Disponible en: <https://journalcswb.ca/index.php/cswb/article/view/6/30>
3. Parliament of Australia. Mental Health in the Australian Defence Force (ADF) Mental Health Prevalence and Wellbeing Study Report. [Sede web]. Sidney, Australia: ADF; [14 jul 2017;24 abril 2019]. Disponible en: [https://www.apf.gov.au/Parliamentary\\_Business/Committees/Senate/Foreign\\_Affairs\\_Defence\\_and\\_Trade/ADF\\_Mental\\_Health/Report/c02](https://www.apf.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/Senate/Foreign_Affairs_Defence_and_Trade/ADF_Mental_Health/Report/c02)
4. Abdallah C, Averill L, Akiki T, Raza Mohsin, Averill C, Gomaa H, et al. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019;59:171–89. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701
5. Karen G. Galenus [sede Web]. Puerto Rico: Galenus; [17 jul 2015; 30 abril 2019]. Disponible en: <http://www.galenusrevista.com/?El-rol-del-aprendizaje-del-miedo>
6. Back S, McCauley J, Korte K, Gros D, Leavitt V, Gray K, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Trial of N-Acetylcysteine in Veterans with PTSD and Substance Use Disorders. J Clin Psychiatry. 2016;77(11)1439-46 DOI: 10.4088/JCP.15m10239
7. Management of Posttraumatic Stress Disorder Work Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder (Version 3.0 ed.) [Monografía en internet]. Washington DC, USA: Department of Veterans Affairs and Department of Defense; 2017 [05/04/2019].

Disponible en: <http://www.ptsd.va.gov/professional/articles/article-pdf/id88366.pdf>

8. Haller M, Myers US, McKnight A, Angkaw A, Norman S. Predicting engagement in psychotherapy, pharmacotherapy, or both psychotherapy and pharmacotherapy among returning veterans seeking PTSD treatment. *Psychol Serv.* 2016;13(4):341-48. DOI: 10.1037/ser0000093

9. Bestha D, Soliman L, Blankenship K, Rachal J. The Walking Wounded: Emerging Treatments for PTSD. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(10):94 DOI: 10.1007/s11920-018-0941-8

10. Grupo Pfizer. Ficha técnica Ketolar en Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Sede Web]. Madrid, España: AEMPS; [25 marzo 2018; 16 abril 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47034/FT\\_47034.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47034/FT_47034.html)

11 Zarate C, Singh J, Carlson P, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):856-864.

12. McGhee L, Maani C, Garza T, Gaylord K, Black I. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members. *J Trauma.* 2008;64(2):195-8 DOI: 10.1097/TA.0b013e318160ba1d

13. Winter H, Irle E. Hippocampal volume in adult burn patients with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2194-200 DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2194 DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2194

14. Schönenberg M, Reichwald U, Domes G, Badke A, Hautzinger M. Effects of peritraumatic ketamine medication on early and sustained posttraumatic stress symptoms in moderately injured accident victims. *Psychopharmacology.* 2005;182(3):420-5 DOI: 10.1007/s00213-005-0094-4

15. D'Andrea D, Sewell A. Transient resolution of treatment-resistant posttraumatic stress disorder following ketamine infusion. *Biol Psychiatry*. 2013;74(9):13-4. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.04.019
16. Womble A. Effects of ketamine on major depressive disorder in a patient with posttraumatic stress disorder. *AANA J*. 2013;81(2):118-9.
17. Feder A, Parides M, Murrough J, Perez A, Morgan J, Saxena S, et al. Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681-8 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62.
18. Colado M. Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. Elsevier. 2008;10(3):141-220 DOI: 10.1016/S1575-0973(08)76364-5
- 19 Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am J Psychother*. 1986;40:393–404.
20. Mithoefer M, Wagner M, Mithoefer A, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of  $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant, posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol*. 2011;25(4):439-52. DOI: 10.1177/0269881110378371
21. Mithoefer M, Wagner M, Mithoefer A, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: A prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2013;27(1):28-39. DOI: 10.1177/0269881112456611
22. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine)-assisted

psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder. *J Psychopharmacol.* 2013;27(1):40-52. DOI: 10.1177/0269881112464827

23. Dean O, Biorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiat Neurosci.* 2011; 36:78–86.

24. Baker D, McFarland K, Lake R, Shen H, Tang X, Toda S, et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci.* 2003;6(7):743-9. DOI: 10.1038/nn1069

