



FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El SNC es rompecabezas (Meninges y BHE)

CEREBRO ADULTO ⇒ 1'5 kg (2,5% peso corporal)

- 20% del gasto cardíaco (10 veces) (**36 L/h**)
- 100 mediadores; 75 tipos de receptores
- 1000 prot. (función receptorial, enzimática y estructural).

➤ 100.000 millones de células

ESTRÉS
HTA
aLCOHOL

⇒ Complejas **REDES NEURONALES**

SALUD MENTAL

ENF. MENTAL

“Década de la conducta y la mente”

Enfermedades mentales

NEURODEGENERATIVAS ⇒

- Lesión orgánica y degeneración de neuronas
- Individuo **CONSCIENTE** de su enfermedad.
- **Parkinson, Epilepsia, Coreas**
- Tratamiento ⇒ **NEUROFARMACOLOGÍA.**

“a caballo”

- Insomnio
- Alzheimer

PSICOPATOLOGÍAS ⇒ No lesión anatómica

- Afectan al psiquismo, al intelecto.
- Individuo **INCONSCIENTE** de su propio padecer.
- **Depresión, Esquizofrenia, trast. Bipolar.**
- Tratamiento ⇒ **PSICOFARMACOLOGÍA**

PSICOFARMACOLOGÍA

PSICOFÁRMACOS

- Tratan **enfermedades psicopatológicas** o estados de la mente alterados.
- Compensar **alteraciones bioquímicas** ligados a dichos estados.
- No se conoce la **etiología** de la mayoría de psicopatologías.
- Aún así existen **muchos psicofármacos** por la gran demanda
 - unos **500 millones de psicóticos** (1 % de la población mundial).

CLASIFICACIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

DELAY y DENIKER

ANTIPSIKÓTICOS: Tratar la mente que confunde la realidad y tienen alterada la percepción de la misma.

ANTIPSIKÓTICOS = NEUROLÉPTICOS = ATARÁXICOS = ANTIESQUIZOFRÉNICOS = TRANQUILIZANTES MAYORES

Esquizofrenia. El paciente no sabe quién es, tiene alterada la personalidad.

ANTIDEPRESIVOS = TIMOLÉPTICOS = TIMOANALÉPTICOS

Mejoran los estados de depresión. Estimulan el ánimo.

ANTIMANÍACOS = ANTIFÓBICOS

Manías. maníaco-depresivos

***ANSIOLÍTICOS = ANTINEURÓTICOS =
TRANQUILIZANTES MENORES***

Neurosis y del nerviosismo.

PSICOESTIMULANTES

↑rendimiento intelectual, actividad psicomotora y actividad cerebral

***PSICODISLÉPTICOS = ALUCINÓGENOS =
PSICOMIMÉTICOS= PSICOTOGÉNICOS***

**ANTIDEPRESIVOS = TIMOLÉPTICOS =
TIMOANALÉPTICOS**

Mejoran los estados de depresión

Estimulan el ánimo

EPISODIO DEPRESIVO	TRISTEZA COMÚN
<p>- Han de estar presentes un conjunto de más síntomas además de la tristeza (pérdida de peso, insomnio, fatiga, inactividad...).</p>	<p>- No es tan intensa ni le acompañan otros síntomas.</p>
<p>- Dura más de 2 semanas de forma continuada diaria.</p>	<p>- Es ocasional, pasajera, no dura más de unos días.</p>
<p>- Es incapacitante, interfiere en nuestra vida cotidiana y provoca deterioro.</p>	<p>- No es incapacitante ni persistente, podemos seguir nuestra rutina normal pudiendo “apartar” esta tristeza.</p>
<p>- Generalmente, no existe una causa específica directamente relacionada.</p>	<p>- Suele venir provocada por un hecho concreto que podemos identificar fácilmente.</p>

INCIDENCIA DE LA DEPRESIÓN

- Muy frecuente
- \cong 350 millones de personas
- Edad de inicio: 40 años (15 \rightarrow 40años)
- Riesgo 2-3 veces **> en mujeres** que en hombres
- **75-80% son recidivantes**
 - 1 episodio \Rightarrow 50% de prob. de tener otro
 - 2 episodios \Rightarrow 70% de prob. de tener un tercero
 - 3 episodios \Rightarrow 90% de prob. de tener uno nuevo

Según la OMS

- Principal causa mundial de discapacidad (27%)
- **3ª causa de muerte** en adolescentes (tras **accidentes de coche y VIH**).
- Enf. más incapacitante en 2020 \Rightarrow
- **Enfermedad mental del siglo XXI**
- Carga mundial de morbilidad.

CLASIFICACIÓN

SINTOMATOLOGÍA

Manual de Diagnóstico y Estadístico de desórdenes mentales norteamericano (DSM-V)
y Manual de Psiquiatría Europeo (CIE-10)

Depresión unipolar

- **Síndromes depresivos** (abatimiento, infelicidad, falta de ganas de vivir, etc.). Y **según su ETIOLOGÍA:**
 - **Reactivas o exógenas:** 60% de depresiones (> edad)
 - Consecuencia de: alcohol, fármacos, muerte de un familiar, pérdida del trabajo, diagnóstico de enf. de difícil trat., probl. hormonales. **Remitir espontáneamente**
 - **Endógenas:** 25 % de depresiones
 - No causa aparente. Componente genético. **Recidivas**
 - A cualquier edad (desde la infancia hasta la vejez).
 - No curan espontáneamente ⇒ **tratamiento obligado.**

Depresión bipolar: 10-15 % de depresiones

= **psicosis maníaco-depresivas = depresiones cicloquímicas**
⇒ **Alternancia entre euforia y depresión.**

CLASIFICACIÓN

SECUNDARIA

Enfermedad, fármacos, alcohol, drogas

PRIMARIA

Unipolar ⇒

- **Melancólica:** Tristeza intensa, pensamientos de culpa, inhibición o agitación motora, ↓ peso y apetito, insomnio, empeoramiento matutino
- **Recurrente:** A partir de 3º episodio
- **Distímica:** Tristeza, apatía, cansancio, falta de ilusión, irritabilidad. **Crónica, persistente, con fluctuaciones.** Depresión de duración > 2 años.
- **Con síntomas somáticos:** con síntomas físicos sin causa orgánica. Despertar precoz, ↓ apetito, ↓ líbido, enlentecimiento psicomotor, agitación...
- **Atípica:** humor depresivo + hiperfagia, hipersomnias, letargia.
- **Ansiosa:** con ansiedad de notable intensidad
- **Psicótica:** ideas delirantes, de contenido depresivo (culpa), hipocondríaco, persecutorio. Alucinaciones.

Bipolar ⇒ Manía-depresión ⇒ Ciclotimia

SEGÚN NÚMERO e INTENSIDAD SÍNTOMAS

Episodio Depresivo

- **Leve - Moderado**
 - Dificultad para seguir con actividades laborales y sociales habituales
 - **No se suspendan completamente**
 - Con o sin síndromes somáticos
- **Grave**
 - NO puede mantener sus actividades sociales laborales o domésticas.
 - Con o sin síndromes psicóticos
 - Suicidio

Diagnóstico

1º: Exploración **psicopatológica** con entrevista.

2º: Escala **de Hamilton** de evaluación de gravedad y evolución de la enfermedad

1. Tristeza profunda y persistente cada día.

- Sentirse triste, desesperanzado, vacío, llorar cada día, la mayor parte del día.
- En niños: tristeza \cong irritabilidad.

2. Pérdida de interés o placer por actividades diarias (anhedonia) y por personas \Rightarrow desinterés general.

Otros manifestaciones

- **Enlentecimiento** en el gesto, habla, pensamiento.
- Disminución de la **capacidad de atención**, memoria, concentración, así como indecisión.
- Pensamientos **negativos** sobre uno mismo, el futuro, o en los demás. Disminución de las **relaciones sociales**
- Sentimientos de **inutilidad o culpabilidad** excesivos.
- **Fatiga** y pérdida de energía casi cada día.
- Pérdida o aumento del **apetito** y/o del peso
- Disminución del **deseo sexual**.
- Falta de **autocuidado**, aseo personal, higiene.
- Molestias corporales (dolor, náuseas, vómitos...).
- Dificultades para conciliar el **sueño**, despertares durante la noche o hipersomnía durante el día.
- Pensamientos de **muerte** o de **suicidio**, o haber intentado suicidarse.

Tabla I

CRITERIOS PARA EL EPISODIO DEPRESIVO MAYOR SEGÚN EL MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE PSIQUIATRÍA, DSM-IV (9)

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante al menos 2 semanas, que presentan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad de placer

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros
2. Disminución acusada del interés o la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi día a día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen, o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día
5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día
7. Sentimientos de inutilidad o culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autoreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o una tentativa o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen criterios para un episodio mixto

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (droga o medicamento), o una enfermedad médica

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de 2 meses, se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DEL EPISODIO DEPRESIVO SEGÚN CIE-10

- A. El episodio debe durar al menos dos semanas, no ha habido síntomas hipomaníacos o maníacos previos que cumplan criterios de este tipo de episodios. Tampoco puede ser atribuible al uso de sustancias psicoactivas o a ningún trastorno mental orgánico.
- B. Presencia de **dos de los tres síntomas siguientes** (episodio leve moderado) o de los **tres** juntos (episodio grave):
1. Humor depresivo claramente anormal para el individuo, presente la mayor parte del día y casi cada día, apenas influido por las circunstancias externas y persistentes durante al menos dos semanas.
 2. Pérdida de interés o de la capacidad de disfrutar en actividades que normalmente eran placenteras.
 3. Disminución de la energía o aumento de la fatigabilidad.
- C. Además, debe estar presente uno o más síntomas de la siguiente lista para que la suma total sea al **menos de cuatro** (episodio leve), al **menos seis** (episodio moderado) o al **menos ocho** (episodio grave).
1. Pérdida de confianza o disminución de la autoestima.
 2. Sentimientos no razonables de autorreproche o de culpa excesiva o inapropiada.
 3. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida.
 4. Quejas o pruebas de disminución en la capacidad de pensar o concentrarse, tales como indecisión o vacilación.
 5. Cambio en la actividad psicomotriz, con agitación o enlentecimiento (tanto subjetiva como objetiva).
 6. Cualquier tipo de alteración del sueño.
 7. Cambio en el apetito (aumento o disminución) con el correspondiente cambio de peso.
- D. Ausencia de alucinaciones, ideas delirantes o estupor depresivo.

ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESION (HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE, HDRS)

Ítems Criterios operativos de valoración

- 1. Humor deprimido** (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)
 0. Ausente
 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente
 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto
 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
- 2. Sensación de culpabilidad**
 0. Ausente
 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones
 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad
 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
- 3. Suicidio**
 0. Ausente
 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida
 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
 3. Ideas de suicidio o amenazas
 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
- 4. Insomnio precoz**
 0. Ausente
 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora
 2. Dificultades para dormirse cada noche
- 5. Insomnio medio**
 0. Ausente
 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
- 6. Insomnio tardío**
 0. Ausente
 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse
 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

7. Trabajo y actividades

0. Ausente

1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones
2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación
3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad
4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad

8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)

0. Palabra y pensamiento normales

1. Ligeramente retrasado en el diálogo
2. Evidente retraso en el diálogo
3. Diálogo difícil
4. Torpeza absoluta

9. Agitación

0. Ninguna

1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc.
2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.

10. Ansiedad psíquica

0. No hay dificultad

1. Tensión subjetiva e irritabilidad
2. Preocupación por pequeñas cosas
3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla
4. Terrores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática

0. Ausente

1. Ligera
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:

- Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones
- Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias
- Respiratorios: hiperventilación, suspiros
- Frecuencia urinaria
- Sudoración

12. Síntomas somáticos gastrointestinales

0. Ninguno

1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

13. Síntomas somáticos generales

0. Ninguno

1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2

14. Síntomas genitales

0. Ausente

1. Débil

2. Grave

3. Incapacitante

Síntomas como

- Pérdida de la libido
- Trastornos menstruales

15. Hipocondría

0. No la hay

1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)

2. Preocupado por su salud

3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.

4. Ideas delirantes hipocondríacas

16. Pérdida de peso (completar A o B)

A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)

0. No hay pérdida de peso

1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual

2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)

B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)

0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana

1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana

2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)

17. Insight (conciencia de enfermedad)

0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo

1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.

2. Niega que esté enfermo

Total de Hamilton

No depresión (0-7); Distimia (8-14); Depresión mayor o moderada (>15)

FISIOPATOLOGÍA

Causa desconocida

≅ desequilibrios químicos en el cerebro

- Hereditarios
- Sucesos:
 - cambios de vida
 - acontecimientos estresantes

**No modelos animales de depresión humana ⇒
Neuroquímica por las acciones que ejercen los antidepresivos por
azar.**

- **Iproniazida** ⇒ ↑ ánimo → IMAO

ETIOPATOGENIA

1. TEORÍA MONOAMINÉRGICA DE LA DEPRESIÓN

Antidepresivos $\Rightarrow \uparrow$ Noradrenalina y Serotonina.

¿Por qué la mejora de la depresión tarda 2-3 semanas en manifestarse?

- Tras la administración de antidepresivos dos semanas \downarrow densidad de receptores implicados en el control de las monoaminas.: α_2 , 5-HT_{1A} y β , 5HT_{2A}
- 5-HT_{1A} son presinápticos y de carácter inhibitor por lo que su disminución favorecería la liberación del neurotransmisor.
- En la depresión hay desregulación de los sistemas monoaminérgicos con predominio de la hipoactividad por un exceso de los receptores presinápticos inhibidores.
- Los AD al aumentar la concentración de NT normalizarían la población de receptores entre ellos los de carácter inhibitor con lo que se mejoraría la transmisión monoaminérgica contrarrestando así la depresión.
- Las 2-3 semanas necesarias para que se manifieste el efecto antidepresivo dependería del tiempo de normalización de estos receptores.

2. TEORÍA DE LA PLASTICIDAD NEURONAL

- Plasticidad = Capacidad de células nerviosas de organizar sus conexiones y comunicación con otras células.
- ⇒ Protección de lesiones modificando la estructura y función de su medio interno y externo.
- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)
- En ciertos adultos con traumas infantiles ⇒ ↓ plasticidad cerebral ⇒ Acontecimientos diarios vitales ⇒ Episodios depresivos.

Excesivo estrés ⇒ ↑ Glucocorticoides ⇒ inhibe BDNF ⇒ alteración de estas conexiones entre el sistema límbico y la corteza prefrontal ⇒ depresión.

La eficacia de los AD puede ser debida a su capacidad de incrementar los niveles de este factor y mejorar la atrofia neuronal que se produce en el hipocampo.

3. TEORÍA DE ALTERACIÓN HIPOTALÁMICA-HIPOFISARIA

La hormona liberadora de corticotropina (CRF) es secretada en el hipotálamo y transportada a la hipófisis anterior donde estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH).

La ACTH entra en la circulación periférica y estimula la secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal.

Situaciones estresantes (ejercicio, trauma o ansiedad) aumentan tb la secreción de cortisol que llevan a serie de acontecimientos que suministran energía al cuerpo y mantiene el organismo en alerta por estimulación del sistema adrenérgico.

Los glucocorticoides producen a su vez una retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior y el hipotálamo para mantener los niveles de Glucocorticoides dentro del rango esperado.

Un trauma vital temprano puede alterar los sist. de retroalimentación y generar una hiperactividad a largo plazo con efectos neurotóxicos sobre el hipocampo llevando incluso a disminuir su volumen.

Esto generaría una sensibilización de los circuitos de forma que un estrés leve en la edad adulta originaría una respuesta exagerada al no funcionar los mecanismos de retroalimentación afectando a la plasticidad neuronal y siendo responsables de la depresión.

Esta mayor respuesta de los corticoides podría explicar algunos efectos somáticos que acompañan a la depresión: insomnio, aumento de apetito y peso, cansancio y debilidad muscular, todos consecuentes de incremento de corticoides.

También aparece ser responsable este hecho de la mayor incidencia de patologías como cardiovasculares o el cáncer en pacientes deprimidos, por disminución de la respuesta inmune

FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LA DEPRESIÓN

INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

1. Antidepresivos tricíclicos:

- **Inhiben recaptación de NA y 5-HT**
- **++++ bloqueo rec. H1, α 1, y muscarínicos**
- **N terciario:** Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Imipramina, Trimipramina, Dosulepina. Lofepramina,, Trimipramina.
- **N secundario:** Amoxapina,, Desipramina, Maprotilina, Nortriptilina,

2. Inhibidores selectivos de **recaptación de 5-HT**

- Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram, Vilazodona

3. Inhibidores selectivos de **recaptación de NA:**

- Reboxetina

4. Inhibidores de recaptación de **NA y 5-HT**

- **Sin bloqueo rec H1, alfa ni muscarínicos**
- Venlafaxina, Duloxetina.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (MAO)

- Inhibidores **irreversibles** no selectivos:
 - Tranilcipromina, Fenelcina
- Inhibidores reversibles de la **MAO-A**:
 - Moclobemida

OTROS

- Inhibidor recaptación de **D y NA**:
 - Bupropión
- Bloqueantes de **rec. α 1 y 2 presinápticos**
 - Mianserina, Mirtazapina
- Bloqueantes de rec. **5-HT1A y 5-HT2A** e inhibidores débiles de la **recaptación de 5-HT**:
 - Trazodona (en pacientes que utilizan ISRS y abandonan trat por ef. 2ª sexuales)
- Agonistas de rec. **melatoninérgicos MT1 y MT2** con propiedades antagonistas 5-HT2A:
 - Agomelatina (antidepresivo + ansiolítico)
- **Precursor fisiológico de 5-HT**:
 - Oxitriptán

Mecanismo de acción

Todos los AD aumentan niveles de NA y/o 5-HT en el espacio sináptico

1. Bloqueo de recaptación del NT
2. Impidiendo destrucción del NT por la MAO

- \uparrow NT en la sinapsis \Rightarrow **estimulación de los rec. presinápticos** $\alpha 2$ o 5-HT_{1A}
- Tras 1-2 semanas \Rightarrow **desensibilización** o $\downarrow\downarrow$ rec. presinápticos \Rightarrow $\uparrow\uparrow$ NA y 5-HT.
- \Rightarrow expresión de genes que codifican **BDNF**
- \Rightarrow **Restauración** de funciones neuronales implicadas en regulación del **humor, plasticidad y comunicación neuronal.**
- \Rightarrow El trat. Crónico con AD previene **alteraciones metabólicas, estructurales y de neurogénesis** causadas por el estrés

MECANISMO DE ACCIÓN DE IMAO

Inhibidores de la monoaminoxidasa.

- Enzima de memb. mitocondrial
- Inactivar aminas biógenas
 - **MAO A:** afinidad por NA y 5-HT.
 - NA es más abundante en neuronas periféricas simpáticas
 - 5-HT más abundante en neuronas intestinales.
 - **MAO B:** afinidad por β -feniletilamina y bencilamina.
 - Más abundante en el cerebro (a nivel del estriado) y en plaquetas.
 - Dopamina, Tiramina y triptamina.
- **IMAO NO SELECTIVOS:** inactivan MAO A y MAO B
- **IMAO-A SELECTIVOS REVERSIBLES.**

USO: IMAO A, selectivos y reversible por fallo de ADT o con otros antidepresivos.

MAO-A: NA y 5-HT

MAO-B: Dopamina, Tiramina y triptamina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción antidepresiva

- Inhib, **moléculas transportadoras** de NA (NET) y 5-HT (SERT).
- ↑ NT en el espacio sináptico
-
- Activación rec. 5-HT y NA en la membrana postsináptica
- **NO modifican el ánimo en individuos normales** ⇒ efectos euforizantes. (**NO CREAN ADICCIÓN**)
- En **pacientes depresivos** ⇒ **SUPRESIÓN ideas (-) O SUICIDAS**
- Espectro antidepresivo \cong entre los diferentes fármacos.
 - **Varía es el tipo y gravedad de efectos adversos.**
- \cong 40% de depresiones remite espontáneamente.
 - Con AD se puede alcanzar 70-85% de remisiones.
- **MÁS UTILIZADOS son ISRS.**

Acción ansiolítica

- Es difícil distinguir entre cuadro depresivo y ansiedad.
- Nueva categoría de trast. psiquiátricos:
estados mixtos de ansiedad-depresión.
- Útil en Trastornos de pánico, fobias, y obsesivos compulsivos
- Bloqueo de **rec. α 1 y rec. H1 centrales**
- **ISRS más eficaces.**

Acción analgésica

- ↑ actividad endógena de los sistemas inhibidores del dolor
- En asta posterior de médula espinal.
- **ADT: alfa 1, H1, muscarínicos**
 - Dolores **neurogénicos** , **dolor oncológico**, **cefaleas**.
 - **CONTRACTURAS**
 - +++ otros analgésicos u opiáceos.

Otras acciones

- **Sedante**: bloqueo rec. H1 (ADT y Mirtazapina).
- **Hipnóticos**: en pacientes con depresión e insomnio.
- **Enuresis nocturna**: Imipramina a dosis bajas antes de acostarse.
- **Incontinencia urinaria**.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

- Buena absorción oral

ADT

- Efecto de 1º paso intenso y baja biodisponibilidad
- Alta unión a p.p. y alto Vd
- Alta liposolubilidad ⇒ atraviesen barrera placentaria y leche.
- $T_{1/2}$ entre 10 y 20 horas (hasta 80h para Protriptilina)
- N-desmetilación e hidroxilación del anillo aromático. (Cit P450)
 - Glucuronidación de metabolitos
 - Eliminación renal

ISRS: Fluoxetina, Sertralina y Citalopram

- Metabolitos con act. farmacológica
- Metabolización mediante cit P450.

Metabolización: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19

Inhibidores ⇒ Importantes interacciones

Ojo en ancianos

REACCIONES ADVERSAS

ADT

- Derivan de bloqueo colinérgico, histamínico y α - adrenérgico
- **Anticolinérgicas:** sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, trastornos de acomodación, confusión, delirio y problemas de memoria.
- **Antihistamínicos:** sedación, incremento de apetito, y aumento de peso.
 - Administrar una vez/día-noche.
- **Hipotensión y arritmias.**
 - Hipotensión (caídas)
 - **Nortriptilina menor riesgo**
- **Taquicardia** por acción anticolinérgica e inhib de recaptación de NA.
 - **Hipotensión y arritmias limitan su uso en infarto.**

REACCIONES ADVERSAS

ISRS

- < anticolinérgicos, antihistamínicos y no CV
- **Alt. GI: Náuseas, vómitos, diarrea (causa de abandono)**
 - ↓ con alimentos y desaparecen tras semanas de trat
- **Intranquilidad, nerviosismo y trastornos de sueño.**
 - Administrar por la mañana
 - **Asociar con ansiolíticos o hipnóticos**
- **Pérdida de apetito:** vigilar pérdida de peso en deprimidos con poco peso por posible anorexia.
- **Alteraciones sexuales con disminución de la libido e impotencia.**

Paroxetina: única que produce cierta sedación

Fluvoxamina: más trast. GI

Fluoxetina:

- **Mayor pérdida de peso** (útil en obesos)
- Efectos estimulantes (**ansiedad e irritabilidad**): útil en retraso psicomotor pero NO en pacientes con ansiedad y trastornos de pánico

< anticolinérgicos, antihistamínicos y no α 1- CV; < **latencia** (1-2 semanas)

FLUOXETINA (Prozac®)
↓ **PESO +++ ANSIEDAD**

↓
Útil en Bulimia

PAROXETINA
(Seroxat®)

↓
Fobia social
(agorafobia)

↓ **líbido**

+++ ALIMENTOS
+++ HIPNÓTICO ó ANSIOLÍTICO
VIGILAR PESO

REACCIONES ADVERSAS

INHIBIDORES SELECTIVOS RECAPTACIÓN DE NA: **REBOXETINA**

- Sudoración, alteraciones urinarias, y taquicardia.
- Insomnio y cefalea
- De elección en **depresión con fatiga, cansancio y somnolencia.**

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA

- **Venlafaxina y Duloxetina**
- **No acción Histamínicos, α -adrenérgicos ni muscarínicos**
- Náuseas, sudoración, sequedad de boca y estreñimiento
- **HTA.**
- Ventajas:
 - Mayor rapidez de acción
 - Efecto ansiolítico
 - Poco efecto sobre CYP

REACCIONES ADVERSAS

BLOQUEANTES DE RECEPTORES α 1 y α 2 PRESINÁPTICOS

- **Mirtazapina**
- Uso en **anhedonia, inhibición psicomotora, despertares y pérdida de peso**

Somnolencia; ↑ apetito y peso (bloqueo H1 y 5-HT2)

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE NA Y DOPAMINA

(IRND): **Bupropión.**

- Cefalea, sequedad de boca, insomnio, náuseas.
- **Deshabitación tabáquica**

REACCIONES ADVERSAS

IMAO

- **Iproniacida, Fenelcina**
 - Crisis hipertensivas en asociación con:
 - Alimentos ricos en tiramina
 - Simpaticomiméticos
 - Inibidores de piridoxal-fosfato
 - **Hepatotóxicos.**
- **Moclobemida:** IMAO reversible y selectivo **MAO-A (NA y 5-HT)** y no afecta MAO-B (Dopamina)
 - Mejor tolerado
 - Hipotensión postural (reducir dosis)
 - **Temblor, excitación, insomnio**
 - **Aumento de peso.**

Contraindicado en individuos con PROBLEMAS VASCULARES Y HEPÁTICOS.

Prohibidos en DELIRIOS Y PSICOSIS MANÍACO-DEPRESIVAS

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

- A nivel **psíquico**: confusión, agitación, alucinaciones, crisis epilépticas y coma
- A nivel **neurovegetativo**: sudoración, diarrea, salivación, dolor abdominal, fiebre, taquicardia, alt. tensión
- A nivel **neuromuscular**: rigidez muscular, aumento de reflejos tendinosos, mioclonías, temblor.

CAUSAS:

- Asociación de fármacos que \uparrow niveles de 5-HT
- No respetar plazo de suspensión de un fármaco antes de empezar con otro
- Sobredosis de fármaco serotoninérgico
- Interacciones con otros fármacos inhibidores de CYP

USO DE ANTIDEPRESIVOS EN SITUACIONES ESPECIALES

EMBARAZO

- Todos atraviesan barrera placentaria \Rightarrow estricta necesidad
- Si existe depresión, es mejor tratarla para evitar problemas neonatales
- En mujeres con depresión que se quedan embarazadas, sopesar el riesgo de retirar el tratamiento por recaídas.
- **ADT: NO riesgo.**
 - **Desipramina y Nortriptilina de elección**
 - En el parto pueden provocar sedación fetal
- **ISRS y otros: no hay suficiente experiencia.**
 - **Fluoxetina es el más seguro**

ANCIANOS

- **ISRS: Primera elección**
- **No** ef. Adversos: **sedación, anticolinérgicos** (pérdida de concentración y memoria) **ni CV**
- La disminución del metab. en ancianos puede favorecer toxicidad de los ADT

INTOXICACIÓN por AD

- Frecuencia alta \Rightarrow No disponer de trat.
- ISRS más seguros
- **Taquicardia, hipertermia, retención urinaria, dilatación pupilar**
- Toxicidad **neurológica**: excitación, convulsiones, depresión respiratoria y coma.

Tratamiento

- Fenitoína
- Diazepán
- Beta-bloqueantes

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC)= ELECTROCHOQUE

- Inducir convulsiones con corriente eléctrica (20 a 60s)
- Rápido y eficaz
- 2/3 sesiones semanales; 6-12 sesiones

- **Resistencia a trat. farmacológico**
- **Psicosis-Trast. Bipolar-Riesgo suicidio**

Contraindicada:

- Hipertensión intracraneal.
- Lesiones cerebrales
- Infarto agudo de miocardio o ACV reciente.
- Feocromocitoma.

- **Efectos secundario:
problemas de memoria.**

Supresión o no de tratamiento

Anestesia

Pautas para el tratamiento antidepresivo

1. Comenzar con la dosis más baja posible e incrementar paulatinamente hasta la dosis óptima tolerada.
2. Si no hay mejoría en 12 semanas debe valorarse un cambio de AD o de estrategia terapéutica.
3. Valorar el riesgo del suicidio y toxicidad el fármaco en caso de sobredosis.
4. No interrumpir el tratamiento de forma brusca.
 - Síndrome de retirada \Rightarrow vértigos, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias, ansiedad, agitación, irritabilidad, insomnio.
5. En trastorno de **ansiedad generalizado**: **ISRS**: Escitalopram, Sertralina, Fluoxetina, Paroxetina, Venlafaxina, Duloxetina.
6. En **trastornos de pánico**: **ISRS o Imipramina**
7. En trastornos **obsesivo-compulsivos**: **ISRS: o Clomipramina**. (ojo con ideas suicidas, ansiedad y agitación).
8. En **fobia social**: **ISRS (Escitalopram)**

ANTIDEPRESIVOS DEL S. XXI O DE 4ª GENERACIÓN

Eficacia mayor del 95-98% → que respondan ante todas las depresiones

Menor tiempo de latencia, de forma que tengamos un efecto a las 24-48 horas.

Sin efectos secundarios → mayor tolerancia y mejor cumplimiento

Fármacos seguros y poco tóxicos → es decir, que no haya problemas de sobredosis.

Que no generen interacciones debido a un mecanismo específico de acción

Que se pueda usar en cardiópatas, prostáticos y en pacientes con insuficiencia renal.