

FARMACOLOGÍA

Tema 7: Medicamentos empleados en el tratamiento de las enfermedades del Sistema Nervioso Central. (SNC). Psicofármacos.

Sumario: Psicofármacos. Clasificación.

I) Antidepresivos:

Acciones Farmacológicas. Mecanismo de acción. Reacciones adversas. Usos. Formas Farmacéuticas, vías de administración. Interacciones. Precauciones.

II) Ansiolíticos-hipnóticos. Acciones Farmacológicas. Mecanismo de acción. Reacciones adversas. Usos. Formas Farmacéuticas, vías de administración. Interacciones. Precauciones.

III) Antimaníaco: Carbonato de Litio. Acciones Farmacológicas. Mecanismo de acción. Reacciones adversas. Usos. Formas Farmacéuticas, vías de administración. Interacciones. Precauciones.

Fitofármacos: Manzanilla, Pasiflora, Tilo.

Los psicofármacos o fármacos psicotrópicos son sustancias químicas, de origen natural o sintéticas, que actúan a través de los neurotransmisores del sistema nervioso central, modificando la actividad mental, el psiquismo, el estado de conciencia, la sensopercepción, psicomotricidad, afectividad y conducta del individuo.

Clasificación:

- Antipsicóticos
- Antidepresivos
- Ansiolíticos y sedantes,
- Antimaníacos

Antipsicóticos

- Típicos
 - Fenotiacinas: clorpromacina, tioridacina, trifluoperacina, flufenacina*, haloperidol*, droperidol.
 - Tioxantenos: fluspirileno*.
 - Piperacínicos: clopentizol, tiotixeno.
- Atípicos
 - Dibencepinas y otros: loxapina, clozapina, olanzapina, molindona, sulpiride, risperidona.

Antidepresivos

- Antidepresivos tricíclicos (ADT): amitriptilina, imipramina, desipramina
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5 HT) (ISRS): fluoxetina, paroxetina
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): deprenil, isocarboxazida
- Antidepresivos “atípicos” o nuevos antidepresivos.

Antimaníacos

- Sales del litio y otros.

Ansiolíticos y sedantes

Benzodiazepinas (BZD)

- Potentes: clonazepam, alprazolam.
- Mediana potencia: diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, midazolam.
- Baja potencia: oxazepam.

No benzodiazepinas

- Azapironas: agonistas de receptores 5 HT1A: buspirona (pobre efecto sedante).
- Ciclopirrolonas: zopiclona, suriclona.
- Imidazopiridinas: zolpidem, alpidem.
- Betacarbolinas (abecarnil).
- Antagonistas beta (betabloqueadores).
- Agentes misceláneos: paraldehido, hidrato de cloral, benacticina, benzoctamina meprobamato, antihistamínicos sedantes (difenhidramina)

NEUROLÉPTICOS

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS (baja potencia)

- *Clorpromazina*
- *Proclorperazina*
- *Tioridazina*

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS (alta potencia)

- *Flufenazina*
- *Haloperidol*
- *Pimozida*
- *Tiotixeno*

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

- *Aripiprazol*
- *Clozapina*
- *Olanzapina*
- *Quetiapina*
- *Paliperidona*
- *Risperidona*
- *Ziprasidona*



Temblores



Hipotensión
postural



Estreñimiento



Retención
urinaria



Estado
confusional



Disfunción
sexual

Efectos adversos que se observan habitualmente en los individuos tratados con neurolepticos

Fármaco	Notas terapéuticas
<i>Flufenazina</i>	Disponible en forma de depósito de liberación lenta
<i>Tioridazina</i>	Potente antagonista muscarínico
<i>Haloperidol</i>	Escasa actividad adrenérgica o muscarínica; disponible en forma de depósito de liberación lenta Alto potencial de efectos extrapiramidales
<i>Aripiprazol</i>	Bajo potencial de efectos extrapiramidales Utilizada en el tratamiento de la depresión bipolar
<i>Clozapina</i>	Pocos efectos extrapiramidales; causa una agranulocitosis potencialmente mortal en el 1-2% de los pacientes; aumento de peso, convulsiones, sialorrea nocturna, miocarditis, síntomas anticolinérgicos, hipotensión; sedación
<i>Olanzapina</i>	Bajo potencial de efectos extrapiramidales; aumento de peso Se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar
<i>Quetiapina</i>	Bajo potencial de efectos extrapiramidales Se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar
<i>Risperidona</i>	Bajo potencial de efectos extrapiramidales; sedación mínima Se utiliza en el tratamiento del autismo y la depresión bipolar
<i>Ziprasidona</i>	Bajo potencial de efectos extrapiramidales; contraindicada en los pacientes con historia de arritmias cardíacas; mínimo aumento de peso Se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar



Temblores



Efectos del Parkinson normalmente vistos con neurolepticos típicos

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS



Aumento de peso



Los neurolepticos atípicos producen generalmente un aumento de peso

ANTIDEPRESIVOS

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- Citalopram
- Escitalopram
- Fluoxetina
- Fluvoxamina
- Paroxetina
- Sertralina

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA/NORADRENALINA

- Duloxetina
- Venlafaxina

ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

- Bupropión
- Mirtazapina
- Nefazodona
- Trazodona

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

- Amitriptilina
- Amoxapina
- Clomipramina
- Desipramina
- Doxepina
- Imipramina
- Maprotilina
- Nortriptilina
- Protriptilina
- Trimipramina

INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA

- Fenezlina
- Selegilina
- Tranilcipromina

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA MANÍA Y EL TRASTORNO BIPOLAR

- Carbamazepina
- Sales de litio
- Ácido valproico

Acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos.

Acciones sobre el SNC

- En sujetos normales, no estimulan el ánimo, producen cansancio, disforia y dificultad para la concentración.
- En deprimidos, aumentan el estado de ánimo, pero los efectos terapéuticos se manifiestan luego de 2-3 semanas de su uso.
- En ambos grupos se presentan efectos anticolinérgicos, incoordinación motora, somnolencia, sedación y confusión, al inicio del tratamiento, que desaparecen en 1- 2 semanas.
- En deprimidos con trastornos del sueño, actúan como hipnóticos. La amitriptilina, clomipramina, doxepina y trazodona, parecen ser especialmente sedantes.

Acciones en el sistema nervioso autónomo (SNA)

- Bloquean la recaptación de las aminas biógenas, en las terminaciones nerviosas, potenciando sus acciones.
- Antagonistas: muscarínicos colinérgicos, alfa 1 adrenérgicos, H1 y serotoninérgicos. Bloquean la MAO-B

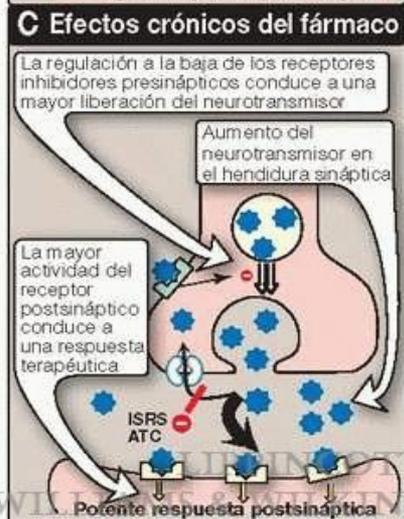
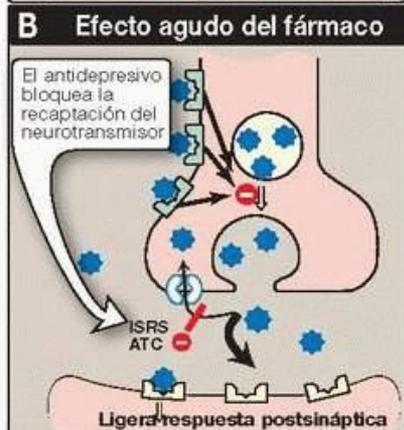
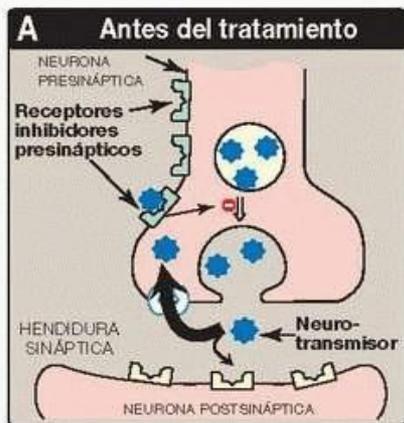
Aparato cardiovascular

-Pueden haber marcados efectos cardiovasculares que podrían poner en riesgo la vida en caso de sobredosis (amitriptilina, imipramina y nortriptilina)

-El más importante es la hipotensión postural, por bloqueo alfa, otros incluyen taquicardia sinusal leve, cambios ECG (inversión o aplanamiento de la onda T), bloqueo de la conducción en todos los niveles y depresión miocárdica.

Tolerancia y dependencia física:

-Se desarrolla tolerancia a la sedación y a algunos efectos autonómicos. Los ADT deben interrumpirse de forma gradual ya que luego de la interrupción brusca de altas dosis, puede haber síntomas de dependencia física (malestar, escalofríos, mialgias y coriza)



Mecanismo propuesto para la acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ADT)

Farmacocinética

Los ADT se absorben bien al administrarlos por vía oral. Atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y placentaria y pasan a la leche materna. Se unen a las proteínas plasmáticas ($V_d = 10-50 \text{ L/kg}$).

Poseen importante metabolismo de primer paso hepático. Se metabolizan a nivel hepático, dando lugar a la desipramina, que es un metabolito activo. La mayor parte de los ADT se eliminan casi por completo en un plazo de 7-10 días.

Algunos efectos adversos frecuentes de los antidepresivos tricíclicos

Frecuentes:

-Efectos anticolinérgicos con ADT: mareos, boca y piel secas, visión borrosa, exacerbación de glaucoma de ángulo estrecho, constipación, retención urinaria, taquicardia, palpitaciones, pérdida de la acomodación ocular.

-Cardiovasculares: hipotensión postural, Arritmias, depresión miocárdica, alteraciones del ECG

(inversión o aplanamientos de la onda T).

-Otros: sudoración paradójica excesiva, temblores musculares

Sequedad de boca



Estreñimiento



Retención urinaria



Visión borrosa



Taquicardia



Arritmias



Náuseas

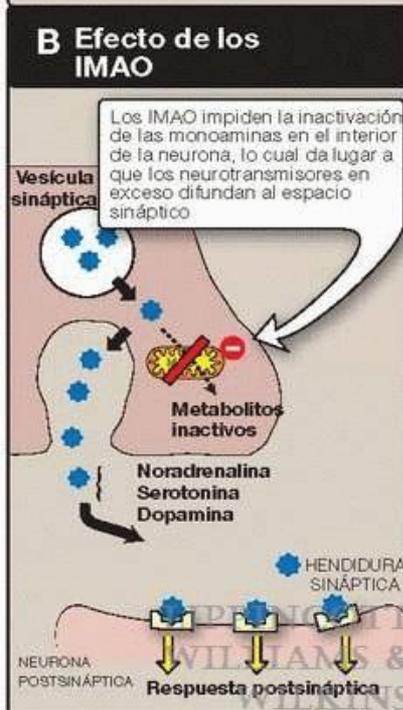
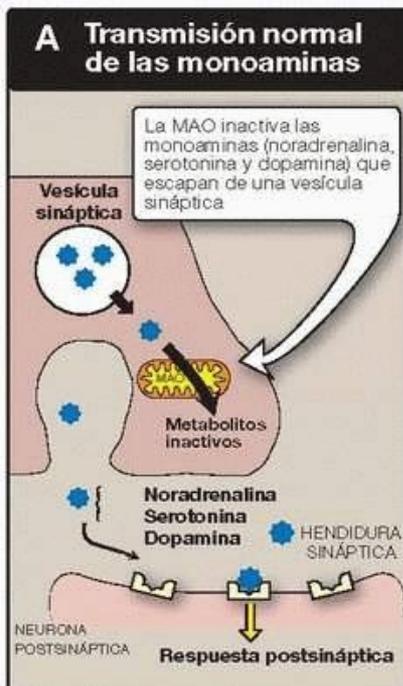


Somnolencia



Fármacos que interactúan con los antidepresivos tricíclicos





Mecanismo de acción de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

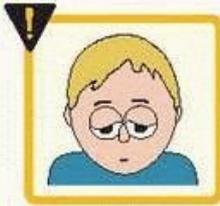
Náuseas



Ansiedad



Somnolencia



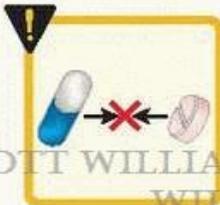
Insomnio



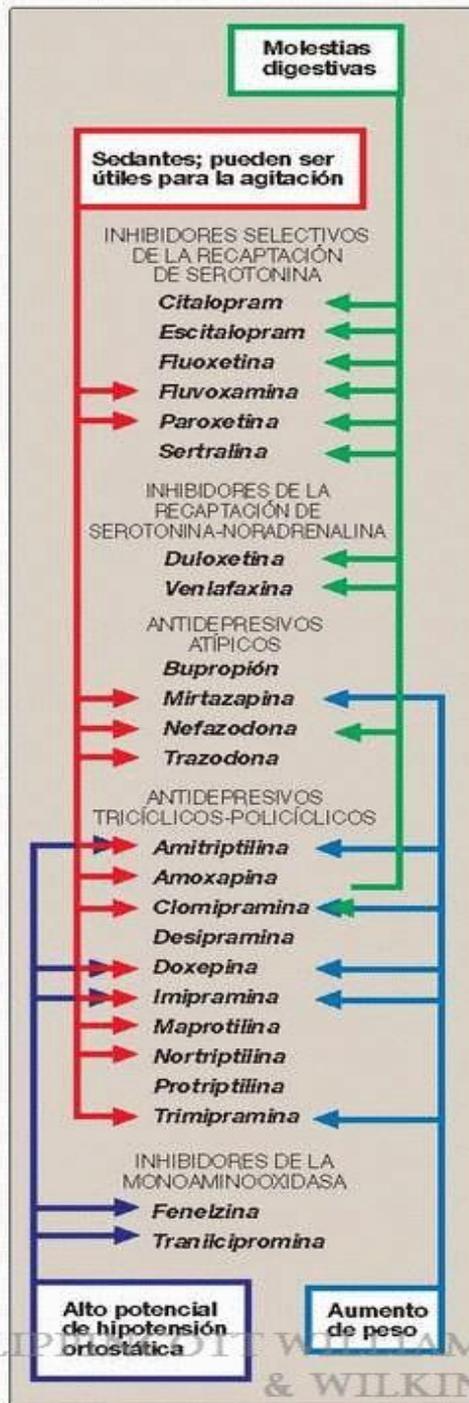
Disfunción sexual



Interacciones farmacológicas



Algunos efectos adversos frecuentes observados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina



Efectos adversos de algunos fármacos que se utilizan para tratar la depresión

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

BENZODIAZEPINAS

- Alprazolam
- Clordiazepóxido
- Clonazepam
- Clorazepato
- Diazepam
- Estazolam
- Flurazepam
- Lorazepam
- Quazepam
- Oxazepam
- Temazepam
- Triazolam

ANTAGONISTA DE LA BENZODIAZEPINA

- Flumazenilo

OTROS ANSIOLÍTICOS

- Buspirona
- Hidroxizina
- Antidepresivos

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS (cont.)

BARBITÚRICOS

- Amobarbital
- Fenobarbital
- Pento barbital
- Secobarbital
- Tiopental

OTROS HIPNÓTICOS

- Antihistamínicos
- Hidrato de cloral
- Eszopiclona
- Etanol
- Ramelteón
- Zaleplón
- Zolpidem

Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas.

En el sistema nervioso central:

- Disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de O₂.
- Producen sedación, Somnolencia
- Hipnosis (suprimen fases más profundas del sueño e incrementan el tiempo total de sueño)
- Amnesia
- Daño de las funciones cognitivas.
- Algunas (clonazepam, clorazepato, diazepam y Lorazepam) son anticonvulsivas.

En el sistema respiratorio

- Provocan depresión respiratoria
- Reducción de la frecuencia y del volumen respiratorio (dosis dependiente).

Las acciones cardiovasculares son dosis dependiente y pueden producir:

- Reducción del gasto cardiaco, de la tensión arterial y de la resistencia vascular periférica.

En el sistema musculo esquelético producen:

- Relajación muscular y alteración del control motor
- a nivel urinario: disminuyen el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular

Mecanismo de acción Benzodiazepinas

Mediante sus receptores BZ1(ω 1) y BZ2 (ω 2), activan selectivamente el receptor GABA A, éste aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloruro y potencian la acción inhibitoria del GABA, principal neurotransmisor inhibitor del SNC.

Farmacocinética BZD .

Se absorben por completo por la vía oral, se fijan extensamente a proteínas plasmáticas, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y la placentaria.

Son metabolizadas en el hígado (la mayoría forman metabolitos de vida media prolongada).

Se excretan por vía renal y por la leche materna.

La duración de acción de las BZD es muy variable y pueden clasificarse en duración corta, media y larga.

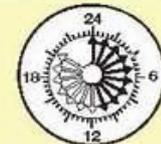
DURACIÓN DE LA ACCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS

Acción prolongada



*Clorazepato
Clordiazepóxido
Diazepam
Flurazepam
Quazepam*

Acción intermedia



10-20 h

*Alprazolam
Estazolam
Lorazepam
Temazepam*

Acción corta



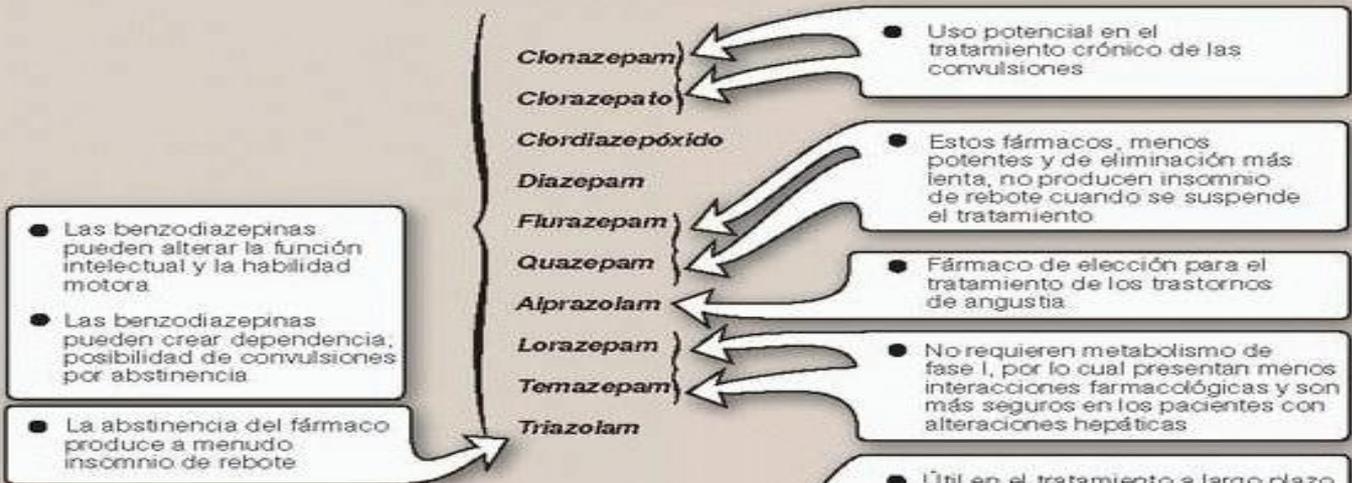
3-8 h

*Oxazepam
Triazolam*

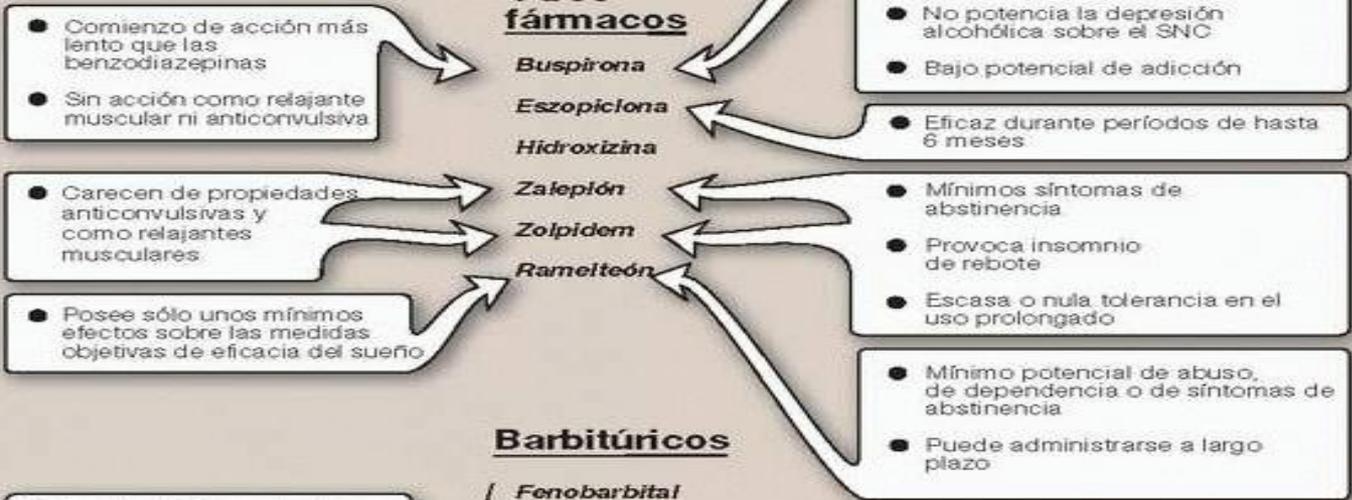
Inconvenientes terapéuticos de los ansiolíticos e hipnóticos

Ventajas terapéuticas de los ansiolíticos e hipnóticos

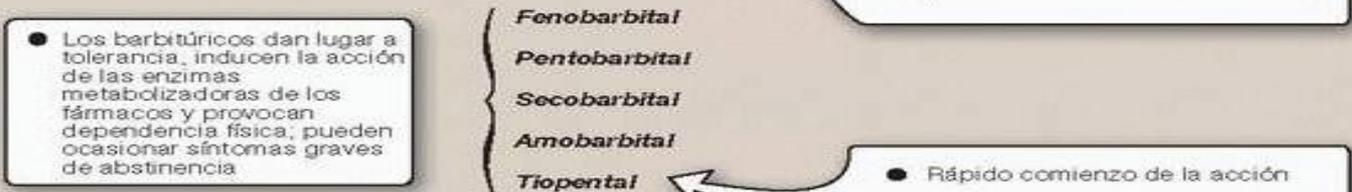
Benzodiazepinas



Otros fármacos



Barbitúricos



Efectos indeseables BZD.

Tienen un amplio margen de seguridad y sus toxicidades son más frecuentes en ancianos y en pacientes con problemas hepáticos severos o cuando se toman junto a otros depresores centrales

- Frecuentes:

sedación excesiva, mareos, fatiga y ataxia. Somnolencia diurna, déficit de la capacidad de atención, concentración y alteración de algunas funciones cognitivas

- Ocasionales:

vértigo, confusión, Depresión mental, náuseas, obnubilación, diplopía, hipotensión, cefalalgia. Dificultades amnésicas, sueños vívidos.

- Raros:

Íctero, trastornos hematológicos, reacciones de hipersensibilidad, agranulocitosis y reacciones tóxicas hepáticas.

Otros: trastornos de la función sexual, embriotóxicos, tolerancia al efecto inductor del sueño, farmacodependencia, dependencia física y psicológica y la subsiguiente dificultad de retirada del fármaco

Medicamentos usados en el tratamiento de la manía

Sales de litio (carbonato de litio)

Es de elección en el tratamiento de la fase maníaca del desorden afectivo bipolar (enfermedad maníaco-depresiva) y se usa como profiláctico de esta enfermedad, pues previene las oscilaciones de los estados del ánimo.

Acciones farmacológicas.

Es efectivo clínicamente a concentraciones plasmáticas entre 0,5-1 mmol/L. Si se superan los 1,5 mmol/L, se producen efectos tóxicos variables.

En maníacos, corrigen los trastornos del sueño.

Mecanismo de acción.

Las sales de litio provocan muchos cambios bioquímicos. Es posible que los efectos del litio sobre la distribución del sodio, calcio, magnesio y el metabolismo de la glucosa, contribuyan a los efectos antimaniacos y que ejerzan una acción moduladora, al inhibir la secreción de noradrenalina y dopamina en las terminaciones nerviosas e intensificar la descarga de serotonina. Provocan también un incremento en la inactivación de aminas

Farmacocinética.

Es variable entre individuos, pero estable con el tiempo en cada paciente.

Su absorción por el tubo digestivo, es rápida.

No se une a las proteínas plasmáticas. Entra lento a las células, al líquido extracelular y alcanza el líquido cerebrovascular a las 24 h, donde su concentración es del 50 % de la plasmática.

No es metabolizado. La mitad de la dosis se excreta por vía renal dentro de las 12 h de su administración oral y el remanente se excreta en las próximas 1-2 semanas.

Esta fase lenta de excreción, explica la acumulación progresiva con una dosis regular. El $t_{1/2}$ es de 20-24 h.

Las sales de litio poseen un estrecho margen terapéutico, por lo que el monitoreo es esencial

También se eliminan por las heces (1 %), el sudor (4-5 %), la saliva (duplica la concentración plasmática) y las lágrimas (similar al plasma); ello hace posible que estos líquidos sirvan para el monitoreo del litio, en lugar del plasma. No deben ser administrados en mujeres que lactan, puesto que se excretan por la leche materna.

Efectos indeseables

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y diarreas profusas.
- Temblores gruesos, ataxia y convulsiones.

Luego puede ocurrir:

- Letargo, debilidad y disminución del nivel de conciencia, que puede llegar al coma.
- Poliuria, polidipsia, retención de sodio (edema pretibial), micción imperiosa, incontinencia urinaria, debilidad muscular

Ocasionales: leucocitosis, erupción cutánea, acné, aumento de peso, arritmias cardíacas, hipotensión y albuminuria.

Rara vez: pseudotumor cerebral, bocio, hipotiroidismo.
Coloración azulada de la piel, frialdad de miembros



GRACIAS