



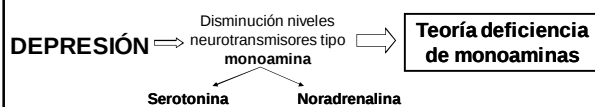
Fármacos antidepresivos y antimaníacos



Dra. Carmen Montiel
Dpto. Farmacología y Terapéutica
Facultad Medicina. UAM

Mecanismos patogénicos de la depresión

Teoría monoaminérgica de la depresión



ANTIDEPRESIVOS

$\uparrow$ MONOAMINAS CEREBRALES

Teoría neurogénica de la depresión

ENFERMO DEPRESIVO

Ç Hiperactividad eje hipotálamo-pituitario-adrenal

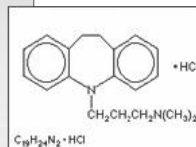
• $\uparrow$ CRF- ACTH $\Rightarrow$ exceso Glucocorticoides

Ç Niveles de BDNF más bajos que en individuos sanos

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

1. Antidepresivos tricíclicos (ATC)
2. Antidepresivos atípicos
3. Inhibidores MAO (IMAO)
4. Antimaníacos (sales litio, carbamazepina, valproato, olanzapina, risperidona)

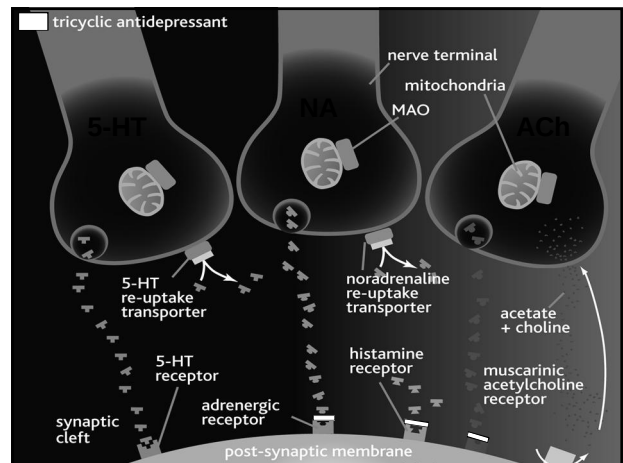
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS



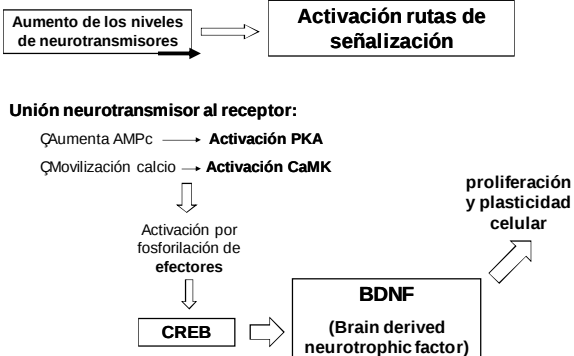
Imipramina $\longrightarrow$ Desipramina

Amitriptilina $\longrightarrow$ Nortriptilina

Mecanismo acción ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS



Efectos a largo plazo ATC



Efectos farmacológicos ATC

- ☞ Elevan humor y estado ánimo en depresivos (70 %)
- ☞ Mejoran capacidad mental y física
- ☞ Reducen la preocupación patológica

■ Farmacocinética ATC

- ◆ Se absorben bien por vía oral
- ◆ Muy liposolubles
- ◆ Vida media variable
- ◆ Unión a las proteínas plasmáticas en un 75%
- ◆ Metabolismo hepático
- ◆ Excreción por orina y heces

Toxicidad crónica ATC

Anticolinérgicos

Sequedad de boca
Visión borrosa
Estreñimiento
Retención urinaria

Bloqueo alfa-adrenérgico

Hipotensión ortostática

Bloqueo H1

Sedación

Ganancia peso

Toxicidad Crónica ATC

Cardiovascular ($\uparrow$ catecolaminas)

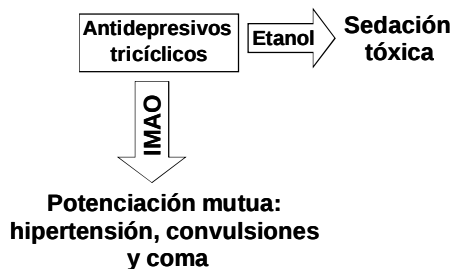


Sobrestimulación cardíaca
 Enlentecimiento conducción A / V

Toxicidad Aguda ¡MUY PELIGROSA!

- **SNC** (*excitación, delirio*)
- **Cardiovascular** (*taquicardias, arritmias, fibrilación ventricular*)
- **Coma y depresión respiratoria**

Interacciones



Resumen de los inconvenientes de los ATC

- Alta incidencia efectos colaterales (cardiotóxicos, anticolinérgicos, etc)
- Toxicidad aguda muy alta
- Demora aparición efecto antidepresivo
- Casos refractarios al tratamiento (~ 30 %)

Antidepresivos atípicos

1.- Inhibidores selectivos recaptación de serotonina (ISRS)

Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram

1990.....

Efectos secundarios ISRS



Antidepresivos atípicos

2. Inhibidor selectivo recaptación NA

Reboxetina

3. Bloqueo receptores α_2 presinápticos y 5-HT₂ y 5-HT₃ postsinápticos

Mirtazapina

Los Antidepresivos atípicos han ido desplazando a ATC debido a:

- Menor incidencia de efectos secundarios (cardiotóxicos)
- Relativa seguridad en sobredosis
- Amplio abanico posibilidades terapéuticas

1980...1983ë 1987

Posibilidades terapéuticas

- Trastornos de pánico
- Fobia social
- Trastornos de alimentación (bulimia, anorexia)
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Fibromialgia
- Dolor neuropático
- Enuresis nocturna
- Incontinencia urinaria
- Migraña
- Autismo
- Trastorno de la personalidad
- Trastornos de la atención/hiperactivo
- Abuso de sustancias (alcohol-cocaína)
- Eyaculación precoz
- Otros....

Objetivos NO ALCANZADOS con IRSS

1. No ejercen efecto antidepresivo más rápido
2. No son más eficaces frente 30% casos refractarios

Inhibición dual de la recaptación de serotonina- noradrenalina

•Nacen los

2

Surge en los 90's una nueva clase de antidepresivos que, a la acción de inhibición de recaptación de serotonina, añaden este efecto para la noradrenalina (**IRS**)

1990ëëëëëëëë..

Antidepresivos atípicos

4. Inhibidor dual de la recaptación 5-HT y NA

Venlafaxina

- Propiedades terapéuticas de los antiguos ATC pero sin bloqueo de los receptores α_1 , H_1 y M_1 .
- Comienzo más rápido acción antidepresiva, con idéntico perfil de seguridad que los IRS
- Efecto adverso principal: **ŽPA**

Iproniazida

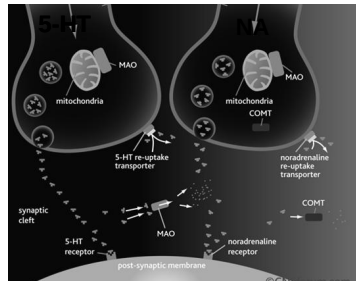
Ç Inhibe MAO

Ç Enzima mitocondrial (neuronas, hígado, pared intestinal)

MAO-B
(DA)

MAO-A
(NA, 5-HT, DA)

Su inhibición es responsable del efecto terapéutico de IMAO



Inhibidores MAO

Ç La mayoría no selectivos (inhiben MAO-A y MAO-B irreversiblemente)

Ç Fenelzina

Ç Tranilcipromina

Ç Inhibidores selectivo y reversibles de MAO-A

Ç Moclobemida

Efectos terapéuticos IMAO

Mejoran capacidad mental y física

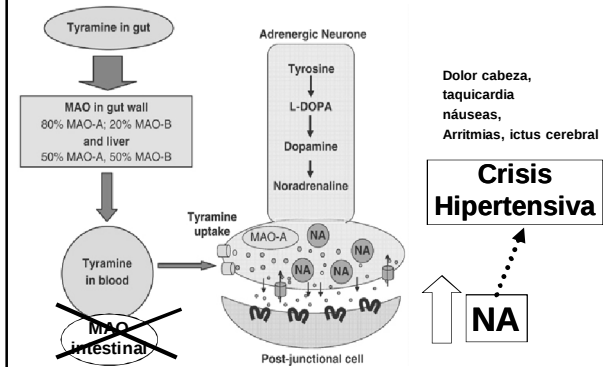
Reducen la preocupación patológica

PROBLEMAS DE INTERACCIONES CON ALIMENTOS

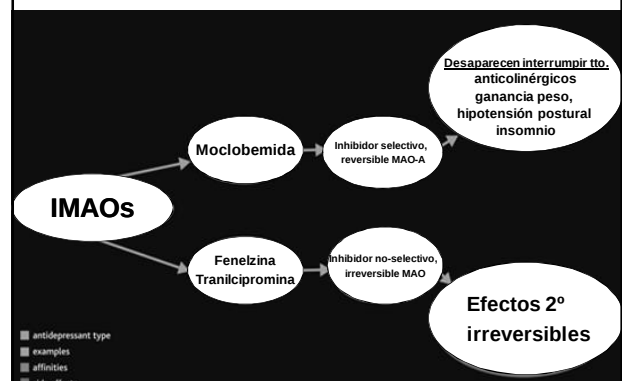
Alimentos ricos en tiramina

Queso curado, arenques en vinagre, hígado, embutidos, aguacate, plátano, alubias, col, caviar, chocolate, pepino, berenjena, guisantes, pasas, espinacas, higos, carne de bovino

IMAO inhiben otras enzimas oxidativas (desaminan oxidativamente fármacos o componentes alimentos)



Otros efectos adversos IMAO





- 1962. Un paciente tratado con IMAO murió por crisis hipertensiva tras la ingesta de queso rico en tiramina.
- Se abandona el uso de IMAOs en USA por breve periodo.
- Durante la última década, el uso de IMAOs tradicionales ha aumentado al comprobar su mayor eficacia en el tratamiento de grupos específicos.

1970... 1980...1982



Litio

MECANISMO DE ACCIÓN

↯ Interferencia IP_3

↯ Producción AMPc

Efectos Adversos Litio

1. Renal

- Poliuria, polidipsia
- Daño tubular grave a largo plazo (requiere vigilar función renal)

2. Neurológico

- Leves (náuseas, temblor)
- Moderados (somnia, letargia, vértigo)
- Graves (confusión, convulsiones)
- Muy grave (coma neurológico, muerte)

Propiedades de sales de litio

↯ Efecto demorado (7-10 días)

↯ Excreción renal y cinética eliminación complicada

↯ Rango terapéutico estrecho (0.8 -1.8 mmoles/litro)



Litio

↯ Eficaz como profiláctico para prevenir cambios humor en depresión bipolar.

↯ No eficaz para tratar un cuadro agudo de manía (se trata con neurolépticos o con algunos antiepilépticos).

Organización Mundial de la Salud (OMS)

La depresión ocupará en 2030 el primer lugar de comorbilidad entre las enfermedades a nivel mundial