

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Terapéutica Farmacológica

Trabajo:

Resumen de Neurolepticos

Docente:

Dr. Alfredo López López.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

4° "A"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 14 de Octubre de 2020.

AGENTES ANTIPSICOTICOS

Los fármacos antipsicóticos pueden reducir los síntomas psicóticos en una amplia variedad de afecciones, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión psicótica, las psicosis asociadas con la demencia y las inducidas por fármacos.

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación o “atípicos” son el tipo de antipsicóticos más utilizados en la actualidad.

NATURALEZA DE LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

El término “psicosis” denota una variedad de trastornos mentales que se caracterizan por la incapacidad de distinguir entre lo que es real y lo que no: la presencia de delirios (creencias falsas); varios tipos de alucinaciones, por lo general auditivas o visuales, pero a veces táctiles u olfativas, y pensamiento extremadamente desorganizado en un sensorio sin alteraciones. La esquizofrenia es un tipo particular de psicosis caracterizada en esencia por un sensorio sin alteraciones, pero con un pensamiento marcado y perturbación perceptual

HIPÓTESIS DE LA ESQUIZOFRENIA CON BASE EN LA SEROTONINA

Se ha encontrado que el bloqueo del receptor 5-HT_{2A} es un factor clave en el mecanismo de acción de la clase principal de fármacos antipsicóticos de segunda generación, de los cuales la clozapina es el prototipo y que incluye, por el orden de su introducción en todo el mundo, la melperona, la risperidona, la zotepina, la blonanserina, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol, el sertindol, la paliperidona, la iloperidona, la asenapina, la lurasidona, la cariprazina y el brexpiprazol. Estos medicamentos son agonistas inversos del receptor 5-HT_{2A}; es decir, bloquean la actividad constitutiva de estos receptores.

HIPÓTESIS DE LA ESQUIZOFRENIA CON BASE EN LA DOPAMINA

La hipótesis de la dopamina para la esquizofrenia fue el segundo concepto basado en neurotransmisores que se desarrolló, pero ya no se considera adecuado para explicar todos los aspectos de la esquizofrenia, en especial el deterioro cognitivo. Varias líneas de evidencia sugieren que la actividad dopaminérgica límbica excesiva desempeña un rol en la psicosis.

- 1) Muchos fármacos antipsicóticos bloquean fuertemente los receptores D2 postsinápticos en el sistema nervioso central, especialmente en el sistema mesolímbico y el estriatal frontal; esto incluye agonistas de la dopamina parciales, como el aripiprazol, el brexpiprazol y el bifeprunox.
- 2) Los fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica, como la levodopa, las anfetaminas y las bromocriptina y apomorfina, o bien agravan la psicosis esquizofrénica o producen psicosis de novo en algunos pacientes.
- 3) Se ha encontrado que la densidad del receptor de dopamina aumenta después de la muerte en los cerebros de los esquizofrénicos que no han sido tratados con fármacos antipsicóticos.
- 4) Algunos, pero no todos los estudios post mórtem de sujetos esquizofrénicos, han reportado niveles elevados de la dopamina y densidad de receptores D2 en el núcleo accumbens, caudado y el putamen.
- 5) Los estudios de imágenes han demostrado una mayor liberación de la dopamina estriatal inducida por anfetamina, un aumento de la ocupación basal de receptores de D2 estriatales por dopamina extracelular y otras medidas consistentes con una mayor síntesis y liberación de dopamina estriatal.

HIPÓTESIS DE LA ESQUIZOFRENIA CON BASE EN EL GLUTAMATO

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro. La fenciclidina (PCP) y la ketamina son inhibidores no competitivos del receptor de NMDA que exacerban el deterioro cognitivo y la psicosis en pacientes con

esquizofrenia. La PCP y un medicamento relacionado, el MK-801, aumentan la actividad locomotora y, de forma aguda o crónica, una variedad de alteraciones cognitivas en roedores y primates.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Tipos químicos

A. Derivados de fenotiazina

Tres subfamilias de las fenotiazinas, basadas principalmente en la cadena lateral de la molécula, fueron alguna vez los más utilizados entre los agentes antipsicóticos.

B. Derivados de tioxanteno

El ejemplo principal de este grupo de fármacos es el tiotixeno.

C. Derivados de la butirofenona

Este grupo, cuyo fármaco más utilizado es el haloperidol, tiene una estructura muy diferente a la de los dos grupos precedentes. El haloperidol, una butirofenona, es la droga antipsicótica de primera generación más ampliamente empleada, a pesar de su alto nivel de EPS en comparación con otras drogas antipsicóticas típicas.

D. Otras estructuras

La pimozida y la molindona son fármacos antipsicóticos de primera generación. No hay una diferencia significativa entre la eficacia de estos recientes fármacos antipsicóticos típicos y los típicos más antiguos.

E. Fármacos antipsicóticos de segunda generación

La clozapina, la asenapina, la olanzapina, la quetiapina, la paliperidona, la risperidona, el sertindole, la ziprasidona, la zotepina, el brexpiprazol, la cariprazina y el aripiprazol son fármacos antipsicóticos de segunda generación

F. Antipsicóticos glutamatérgicos

Actualmente, no hay agentes específicos de glutamato aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, varios agentes están en la fase final de sus ensayos clínicos.

FARMACOCINÉTICA

A. Absorción y distribución

La mayoría de los medicamentos antipsicóticos se absorben de manera fácil pero incompleta. Además, muchos de ellos experimentan un metabolismo de primer paso significativo. Por tanto, las dosis orales de la clorpromazina y la tioridazina tienen una disponibilidad sistémica de 25-35%, mientras que el haloperidol, que posee menos metabolismo de primer paso, tiene una disponibilidad sistémica promedio de alrededor de 65%.

La mayoría de los fármacos antipsicóticos son altamente solubles en lípidos y unidos a proteínas (92-99%). Éstos tienden a tener grandes volúmenes de distribución (habitualmente más de 7 L/kg).

B. Metabolismo

La mayoría de los fármacos antipsicóticos se metabolizan casi por completo por oxidación o desmetilación, catalizados por enzimas microsómicas hepáticas del citocromo P450.

FARMACODINÁMICA

Los primeros fármacos antipsicóticos derivados de la fenotiazina, con la clorpromazina como prototipo, demostraron tener una amplia variedad de efectos sobre el sistema nervioso central, autonómico y endocrino. Aunque la eficacia de estos fármacos se debe principalmente al bloqueo de los receptores D2, sus acciones adversas se remontan a los efectos de bloqueo en una amplia gama de receptores, incluidos los receptores α adrenérgicos, muscarínicos, histamínicos H1 y 5-HT₂.

A. Sistemas dopaminérgicos

Cinco sistemas o vías dopaminérgicas son importantes para entender la esquizofrenia y el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. La primera vía la más estrechamente relacionada con el comportamiento y la psicosis— es el camino mesolímbico- mesocortical, que se proyecta desde los cuerpos celulares en el tegmento ventral en haces separados de axones hasta el sistema límbico y la neocorteza

B. Receptores de dopamina y sus efectos

En la actualidad se han descrito cinco receptores de dopamina que consisten en dos familias separadas, los grupos de receptores similares a D1 (D1, D5) y los similares a D2 (D2, D3, D4). El receptor D1 está codificado por un gen en el cromosoma 5, aumenta el cAMP mediante la activación de la adenilciclase acoplada a G_s, y se localiza principalmente en el putamen, en el núcleo accumbens y en el tubérculo olfativo y la corteza.

C. Diferencias entre los fármacos antipsicóticos

Aunque todos los antipsicóticos efectivos bloquean los receptores D2, el grado de este bloqueo en relación con otras acciones sobre los receptores varía

considerablemente entre los distintos fármacos. Se han realizado un gran número de experimentos de unión ligando - receptor en un esfuerzo por descubrir una sola acción del receptor que pudiera predecir mejor la eficacia antipsicótica.

INDICACIONES

A. Indicaciones psiquiátricas

La esquizofrenia es la indicación principal para los agentes antipsicóticos. Sin embargo, en la última década, el uso de antipsicóticos en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo como el trastorno bipolar (BP1), la depresión psicótica y la depresión resistente al tratamiento, ha eclipsado su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

B. Indicaciones no psiquiátricas

La mayoría de los antipsicóticos de primera generación más antiguos, a excepción de la tioridazina, tienen un fuerte efecto antiemético. Esta acción se debe al bloqueo del receptor de dopamina, tanto en el centro (en la zona de activación del quimiorreceptor de la médula) como periféricamente (en los receptores del estómago).

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos no deseados de los fármacos antipsicóticos son extensiones de sus acciones farmacológicas conocidas

A. Efectos de comportamiento

Los fármacos antipsicóticos típicos más antiguos son desagradables de ingerir. Muchos pacientes dejan de tomar estos medicamentos debido a los efectos adversos, que pueden mitigarse administrando pequeñas dosis durante el día y la mayor parte a la hora de acostarse.

B. Efectos neurológicos

Las reacciones extrapiramidales que ocurren temprano durante el tratamiento con agentes más antiguos incluyen síndrome de Parkinson típico, acatisia (inquietud incontrolable) y reacciones distónicas agudas (retrocolis espástica o tortícolis).

C. Efectos del sistema nervioso autónomo

La mayoría de los pacientes son capaces de tolerar los efectos adversos antimuscarínicos de los fármacos antipsicóticos. Aquellos que se sienten demasiado incómodos o que desarrollan retención urinaria u otros síntomas graves, pueden cambiar a un agente que no tenga una acción antimuscarínica significativa.

D. Efectos metabólicos y endocrinos

El aumento de peso es muy común, en especial con la clozapina y la olanzapina, y requiere un control de la ingestión de alimentos, sobre todo los carbohidratos. La hiperglucemia puede desarrollarse, pero queda por aclarar si es secundario a la resistencia a la insulina asociada a la ganancia de peso o a otros mecanismos. La hiperlipidemia puede ocurrir.

E. Reacciones tóxicas o alérgicas

La agranulocitosis, la ictericia colestásica y las erupciones cutáneas ocurren raramente con los fármacos antipsicóticos de alta potencia en la actualidad utilizados.

I. Síndrome neuroléptico maligno

Este trastorno, que pone en peligro la vida, ocurre en pacientes que son extremadamente sensibles a los efectos extrapiramidales de los agentes antipsicóticos

El síntoma inicial es la rigidez muscular marcada. Si la sudoración se ve afectada, como suele ocurrir durante el tratamiento con fármacos anticolinérgicos, puede aparecer fiebre, que a menudo alcanza niveles peligrosos. La leucocitosis por estrés y la fiebre alta asociada con este síndrome pueden sugerir erróneamente un proceso infeccioso. La inestabilidad autoinmune, con presión sanguínea y frecuencia del pulso alteradas, a menudo está presente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (13a Edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.