

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Terapéutica Farmacológica

Trabajo:

Resumen de Antidepresivos

Docente:

Dr. Alfredo López López.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

4° "A"

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

ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos El diagnóstico de depresión aún descansa principalmente en la entrevista clínica. El trastorno depresivo mayor (MDD, major depressive disorder) se caracteriza por un estado de ánimo deprimido la mayor parte del tiempo, durante al menos 2 semanas, o pérdida de interés o placer en la mayoría de las actividades, e incluso ambos. Además, la depresión se caracteriza por alteraciones en el sueño y el apetito, así como déficits en la cognición y la energía

FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN MAYOR

Ha habido un cambio notable en la última década en nuestra comprensión de la fisiopatología de la depresión mayor. Además de la idea anterior de que un déficit en la función o la cantidad de monoaminas (la hipótesis de las monoaminas) es fundamental para la biología de la depresión, hay evidencia de que los factores neurotróficos y endocrinos desempeñan un papel importante (la hipótesis neurotrófica).

HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA

Existe evidencia sustancial de que los factores de crecimiento nervioso como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, brainderived neurotrophic factor) son cruciales en la regulación de la plasticidad neuronal, la resistencia y la neurogénesis. La evidencia sugiere que la depresión está asociada con la pérdida de soporte neurotrófico y que las terapias antidepresivas efectivas aumentan la neurogénesis y la conectividad sináptica en áreas corticales como el hipocampo.

MONOAMINAS Y OTROS NEUROTRANSMISORES

La hipótesis de la depresión con monoaminas sugiere que la depresión está relacionada con una deficiencia en la cantidad o función de serotonina cortical y límbica (5-HT), norepinefrina (NE, norepinephrine) y dopamina (DA, dopamine).

FACTORES NEUROENDOCRINOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

La depresión se asocia con una serie de anomalías hormonales. Entre los hallazgos más replicados están las anomalías en el eje HPA en pacientes con MDD. Por ejemplo, el MDD se asocia con niveles elevados de cortisol, la ausencia de supresión de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, adrenocorticotropic hormone) en la prueba de supresión de dexametasona y los niveles crónicamente elevados de la hormona liberadora de corticotropina.

INTEGRACIÓN DE HIPÓTESIS SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

Las diversas hipótesis fisiopatológicas que acabamos de describir no son mutuamente excluyentes. Es evidente que los sistemas monoamino, neuroendocrino y neurotrófico están interrelacionados de maneras importantes. Por ejemplo, las anomalías de HPA y los esteroides pueden contribuir a la supresión de la transcripción del gen BDNF. Los receptores de glucocorticoides se encuentran en alta densidad en el hipocampo.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE ANTIDEPRESIVOS QUÍMICA Y SUBGRUPOS

Los antidepresivos actualmente disponibles constituyen una notable variedad de tipos químicos. Estas diferencias y las existentes en sus objetivos moleculares proporcionan la base para distinguir varios subgrupos.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors) representan una clase químicamente diversa de agentes que tienen como acción primaria la inhibición del transportador de

serotonina. La fluoxetina, la sertralina y el citalopram existen como isómeros y están formulados en las formas racémicas, mientras que la paroxetina y la fluvoxamina no son ópticamente activas. El escitalopram es el (S) enantiómero de citalopram. Como con todos los antidepresivos, los SSRI son altamente lipofílicos.

B. Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina

Dos clases de antidepresivos actúan como inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina

1. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina: Los SNRI incluyen venlafaxina, su metabolito desvenlafaxina, duloxetina y levomilnacipran. El levomilnacipran es el enantiómero activo de un SNRI racémico, milnacipran. El milnacipran ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la fibromialgia y se ha utilizado en el tratamiento de la depresión en Europa durante muchos años.

2. Antidepresivos tricíclicos: Los TCA fueron la clase dominante de antidepresivos hasta la introducción de los SSRI en los años ochenta y noventa. Nueve TCA están disponibles en Estados Unidos y todos tienen un núcleo iminodibencilo (tricíclico). Las diferencias químicas entre los TCA son relativamente sutiles.

C. Moduladores del receptor 5-HT₂

Se cree que dos antidepresivos actúan principalmente como antagonistas en el receptor 5-HT₂: trazodona y nefazodona. La estructura de la trazodona incluye un resto de triazolo que se piensa que confiere efectos antidepresivos. Su principal metabolito, m-clorfenilpiperazina (m-cpp), es un potente antagonista de 5-HT₂.

D. Antidepresivos tetracíclicos y monocíclicos

Varios antidepresivos no encajan perfectamente en las otras clases. Entre ellos se encuentran el bupropión, la mirtazapina, la amoxapina, la vilazodona y la maprotilina

E. Inhibidores de la monoaminoxidasa

Podría decirse que la primera clase moderna de antidepresivos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOIs, monoamine oxidase inhibitors) se introdujeron en la década de 1950, pero ahora son raramente utilizados en la práctica clínica debido a la toxicidad y las interacciones potencialmente letales en alimentos y medicamentos. En la actualidad, se emplea sobre todo en el tratamiento de la depresión que no responde a otros antidepresivos.

FARMACOCINÉTICA

Los antidepresivos comparten varias características farmacocinéticas. La mayoría tiene una absorción oral bastante rápida, alcanzan niveles plasmáticos máximos en 2-3 horas, están estrechamente ligados a proteínas plasmáticas, experimentan metabolismo hepático y se eliminan por vía renal. Sin embargo, incluso dentro de las clases, la farmacocinética de los antidepresivos individuales varía considerablemente.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

El prototipo SSRI, fluoxetina, difiere de otros SSRI en algunos aspectos importantes. La fluoxetina se metaboliza a un producto activo, la norfluoxetina, que puede tener concentraciones plasmáticas mayores que las de la fluoxetina.

B. Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina

1. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina: La venlafaxina se metaboliza ampliamente en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 a O-desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina). Ambas tienen semividas similares de alrededor de 8-11 horas.

2. Antidepresivos tricíclicos: Los TCA tienden a absorberse bien y tienen semividas largas. Como resultado, la mayoría se toma una vez al día por la noche debido a sus efectos sedantes. Los TCA se metabolizan ampliamente a través de la desmetilación, la hidroxilación aromática y la conjugación de glucurónidos.

C. Moduladores del receptor 5-HT

La trazodona y la nefazodona se absorben rápidamente y experimentan un metabolismo hepático. Ambos fármacos están ligados a la proteína y tienen una biodisponibilidad limitada a consecuencia de un metabolismo extenso. Debido a sus cortas semividas, se requiere generalmente una dosificación fraccionada cuando estos medicamentos se usan como antidepresivos.

D. Agentes tetracíclicos y monocíclicos

El bupropión se absorbe rápidamente y tiene una unión media a proteínas de 85%. Sufre un metabolismo hepático extenso y tiene un efecto importante de primer paso. Tiene tres metabolitos activos incluyendo hidroxibupropión; este último se está desarrollando como antidepresivo.

E. Inhibidores de la monoaminoxidasa

Los diferentes MAOI se metabolizan a través de diferentes vías, pero tienden a tener efectos extensos de primer paso que pueden disminuir sustancialmente la biodisponibilidad.

FARMACODINÁMICA

Como se indicó antes, todos los antidepresivos disponibles en la actualidad potencian la neurotransmisión de monoaminas por uno de varios mecanismos. El mecanismo más común es la inhibición de la actividad de SERT, NET o ambos transportadores de monoamina. Los antidepresivos que inhiben SERT, NET o ambos incluyen los SSRI y SNRI (por definición) y los TAC. Otro mecanismo para aumentar la disponibilidad de monoaminas es la inhibición de su degradación enzimática (por los MAOI).

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

El transportador de serotonina (SERT) es una glucoproteína con 12 regiones transmembrana incrustadas en el terminal del axón y las membranas del cuerpo celular de las neuronas serotoninérgicas. Cuando la serotonina extracelular se une a los receptores del transportador, se producen cambios conformacionales en el transportador y la serotonina, Na⁺ y Cl⁻ se mueven hacia la célula.

B. Fármacos que bloquean los transportadores de serotonina y norepinefrina

Una gran cantidad de antidepresivos tienen efectos inhibidores mixtos sobre los transportadores de serotonina y norepinefrina.

1. Inhibidores de la recaptura de serotonina norepinefrina: Los SNRI se unen tanto a los transportadores de serotonina como a los de norepinefrina. El NET es estructuralmente muy similar al transportador de 5-HT.

2. Antidepresivos tricíclicos: Los TCA se parecen a los SNRI en la función, y se piensa que su actividad antidepresiva se relaciona principalmente con su inhibición de la recaptura de 5-HT y norepinefrina.

C. Moduladores del receptor de 5-HT

La acción principal de la nefazodona y la trazodona parece ser el bloqueo del receptor 5-HT_{2A}. La inhibición de este receptor en estudios de animales y humanos se asocia con efectos sustanciales contra la ansiedad, antipsicóticos y antidepresivos.

D. Antidepresivos tetracíclicos y monocíclicos

Las acciones del bupropión son poco comprendidas aún. El bupropión y su principal metabolito hidroxibupropión son inhibidores modestos a moderados de la recaptura de norepinefrina y dopamina en estudios con animales.

E. Inhibidores de la monoaminoxidasa

Los MAOI actúan mitigando las acciones de la monoaminoxidasa en la neurona y aumentando el contenido de monoamina. Hay dos formas de monoaminoxidasa. La MAO-A está presente en las neuronas de dopamina y norepinefrina y se encuentra principalmente en el cerebro, el intestino, la placenta y el hígado; sus sustratos principales son norepinefrina, epinefrina y serotonina.

INDICACIONES CLÍNICAS

A. Depresión

La indicación de la FDA para el uso de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor es bastante amplia. La mayoría de los antidepresivos están aprobados para el tratamiento agudo y a largo plazo de la depresión mayor. Los episodios agudos de MDD tienden a durar de 6 a 14 meses sin tratamiento, pero al menos 20% de los episodios duran 2 años o más.

B. Trastornos de ansiedad

Después de la depresión mayor, los trastornos de ansiedad representan la aplicación más común de los antidepresivos. Se han aprobado varios SSRI y SNRI

para todos los principales trastornos de ansiedad, incluidos el PTSD, el OCD, el trastorno de ansiedad social, el GAD y el trastorno de pánico. El trastorno de pánico se caracteriza por episodios recurrentes de ansiedad breve y abrumadora, que a menudo ocurren sin un precipitante.

D. Trastorno disfórico premenstrual

Aproximadamente 5% de las mujeres en los años reproductivos tendrá un estado de ánimo prominente y síntomas físicos durante la fase lútea tardía de casi todos los ciclos; éstos pueden incluir ansiedad, estado de ánimo deprimido, irritabilidad, insomnio, fatiga y una variedad de otros síntomas físicos.

E. Cese del hábito de fumar

El bupropión se aprobó en 1997 como un tratamiento para dejar de fumar. Alrededor del doble de las personas tratadas con bupropión que con placebo tienen un deseo reducido de fumar. Además, los pacientes que toman bupropión parecen experimentar menos síntomas del estado de ánimo y posiblemente menor aumento de peso mientras se abstienen de la dependencia a la nicotina.

F. Trastornos de la alimentación

La bulimia nerviosa y la anorexia nerviosa son trastornos potencialmente devastadores. La bulimia se caracteriza por la ingesta episódica de grandes cantidades de alimentos (atracones) seguida de purgas rituales a través de la emesis, el uso de laxantes u otros métodos. Las complicaciones médicas de la purga, como la hipocalcemia, son comunes y peligrosas. La anorexia es un trastorno en el cual la ingesta reducida de alimentos resulta en una pérdida de peso de 15% o más del peso corporal ideal, y la persona tiene un miedo mórbido a aumentar de peso y una imagen corporal altamente distorsionada.

EFFECTOS ADVERSOS

Aunque algunos efectos adversos potenciales son comunes a todos los antidepresivos, muchos de ellos son específicos de una subclase de agentes y de sus efectos farmacodinámicos. Una advertencia de la FDA aplicada a todos los antidepresivos es el riesgo de una mayor tendencia suicida en pacientes menores de 25 años.

A. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

El aumento de la actividad serotoninérgica en el intestino se asocia comúnmente con náuseas, malestar gastrointestinal, diarrea y otros síntomas gastrointestinales. Por lo general, los efectos adversos gastrointestinales aparecen temprano en el curso del tratamiento y tienden a mejorar después de la primera semana.

B. Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina y antidepresivos tricíclicos

Los efectos adversos primarios de los TCAs se han descrito en el texto anterior. Los efectos anticolinérgicos son quizá los más comunes. Éstos incluyen boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa y confusión

C. Moduladores del receptor de 5-HT

Los efectos adversos más comunes asociados con los antagonistas de 5-HT₂ son la sedación y las alteraciones gastrointestinales. Los efectos sedantes, particularmente con trazodona, pueden ser bastante pronunciados. Por tanto, no es sorprendente que el tratamiento del insomnio sea en la actualidad la principal aplicación de la trazodona. Los efectos gastrointestinales parecen estar relacionados con la dosis y son menos pronunciados que los observados con los SNRI o los SSRI.

D. Tetracíclicos y monocíclicos

La amoxapina a veces se asocia con un síndrome parkinsoniano debido a su acción bloqueadora de D2. La mirtazapina tiene un efecto sedante significativo. La maprotilina tiene una afinidad moderadamente alta por NET y puede causar efectos adversos parecidos a los de TCA y, rara vez, convulsiones.

E. Inhibidores de la monoaminoxidasa

Los efectos adversos más comunes de los MAOI que conducen a la interrupción de estos medicamentos son la hipotensión ortostática y el aumento de peso. Además, los MAOI no selectivos e irreversibles están asociados con las tasas más altas de efectos sexuales de todos los antidepresivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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