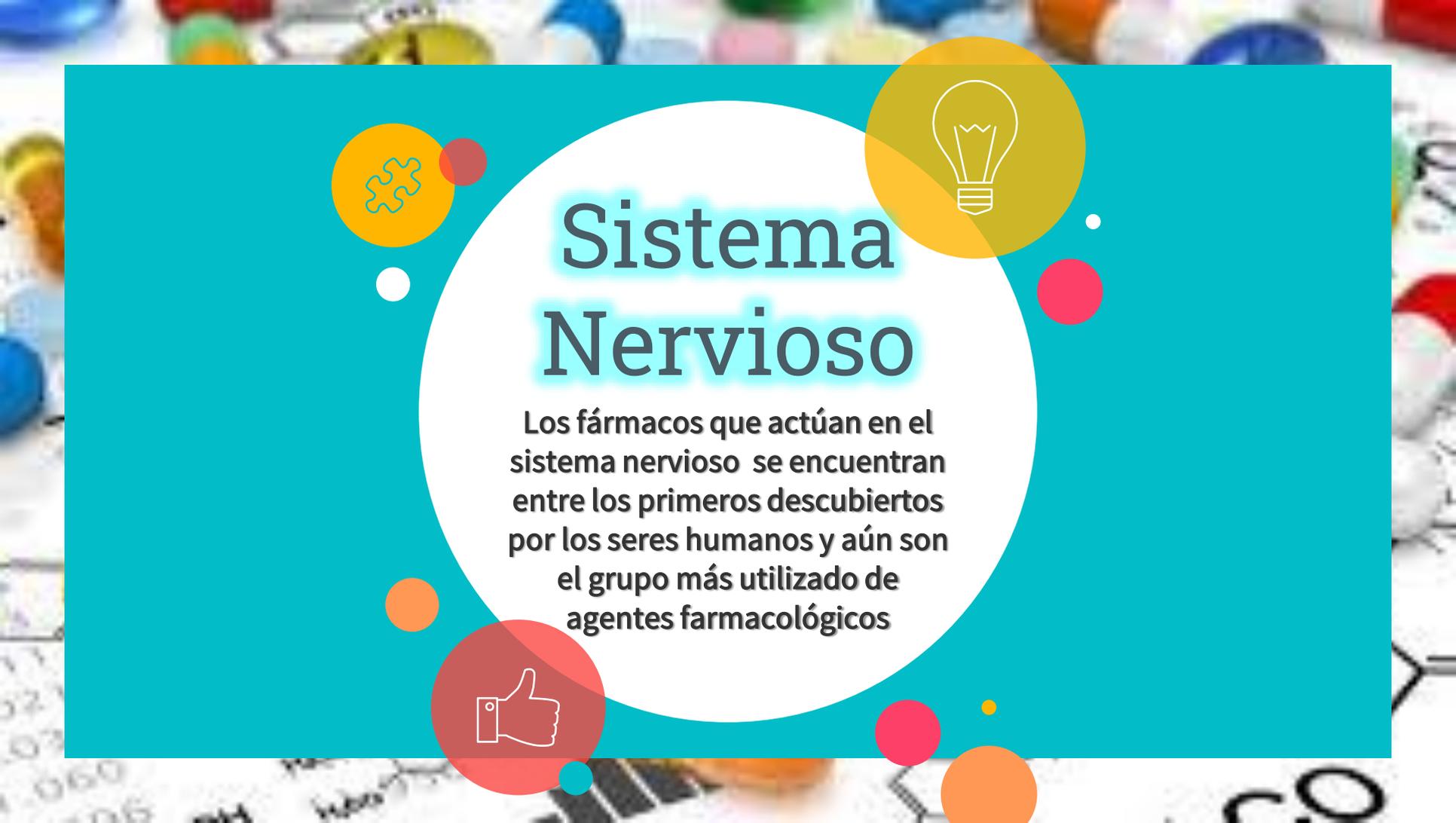




**Terapéutica
farmacológica en el
Sistema Nervioso**



**Pilar castro
Farmacología**



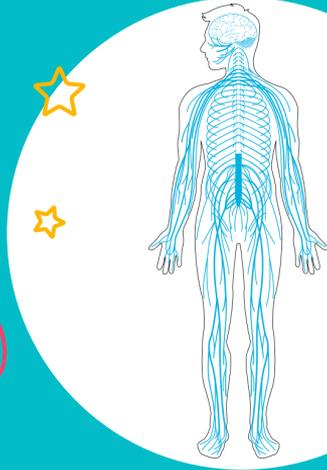
Sistema Nervioso

Los fármacos que actúan en el sistema nervioso se encuentran entre los primeros descubiertos por los seres humanos y aún son el grupo más utilizado de agentes farmacológicos

Función sensitiva: receptores sensitivos detectan estímulos internos y externos, la información es transportada por neuronas aferentes al encéfalo y médula espinal.

Función integradora: la información recibida es procesada y toma decisiones para efectuar las respuestas apropiadas.

Función motora: neuronas eferentes generan la respuesta motora.



Sistema Nervioso

Autónomo



SISTEMA NERVIOSO

SN

ENC
Sistema Nervioso Central

SNP
Sistema Nervioso Perif.



SISTEMA PARASIMPÁTICO

SISTEMA SIMPÁTICO



NA regula un número de funciones vitales de forma autónoma, sin requerir el control consciente.



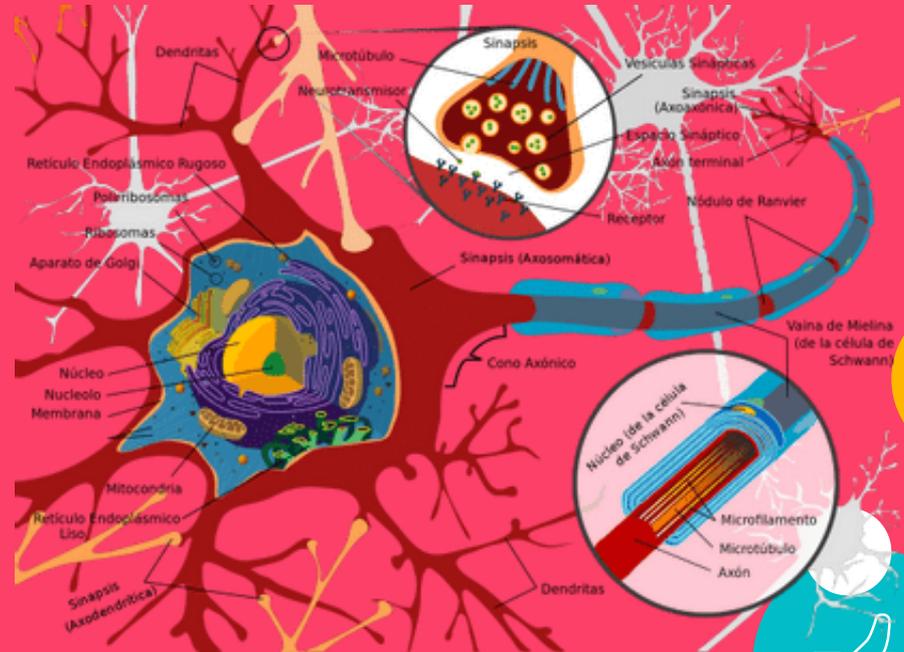


La transmisión del impulso nervioso al nivel de la sinapsis del SNA tiene lugar mediante la liberación de sustancias químicas llamadas neurotransmisores:

- Noradrenalina (NA)
- Acetilcolina (Ach)

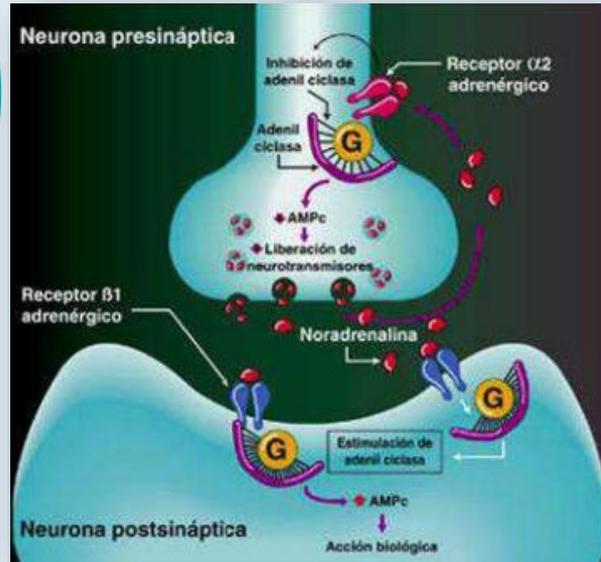
La modificación farmacológica de la actividad del SNA se basa en el empleo de sustancias capaces de imitar las acciones del neurotransmisor (NT).

6





Fármacos simpaticomiméticos o adrenérgicos



Son sustancias que tras su administración reproducen o imitan los efectos derivados de la estimulación del sistema nervioso simpático.

- **Directamente:** Estimulando R adrenérgicos
- **Indirectamente:** Aumentando la liberación de noradrenalina
- **Mecanismo mixto.**





El prototipo de fármacos simpaticomiméticos son las catecolaminas:

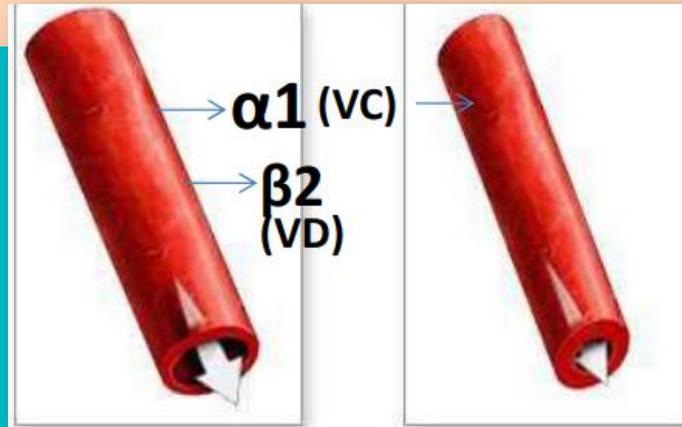
- Adrenalina o epinefrina
- Noradrenalina o norepinefrina
- Dopamina

8

Los α - adrenerreceptores se dividen en:

$\alpha 1$: efecto constrictor (vasoconstricción y contracción de ms. lisa)

$\alpha 2$: inhibición presináptica (su estimulación inhibe la transmisión del impulso químico)

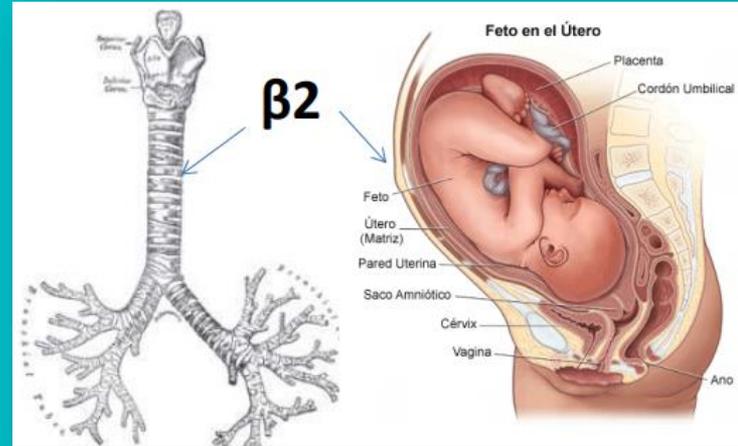
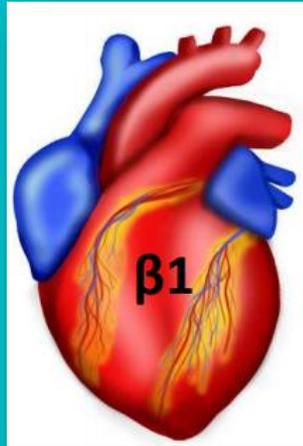




Los β - adrenorreceptores se dividen en:

β_1 : predominan en el corazón. Su estimulación provoca aumento de la contractilidad, conductividad y frecuencia cardíaca.

β_2 : predominan en el músculo liso. Su estimulación provoca broncodilatación, vasodilatación venosa y arteriolar y relajación contracciones uterinas (entre otros).



Simpaticomiméticos de acción



- **Directa:** Catecolaminas
- **Indirecta:** Anfetaminas
- **Mixta:** Efedrina



CATECOLAMINAS

Efectos adversos catecolaminas:

A dosis habituales: Palpitaciones, sensación de angustia, intranquilidad, cefaleas, temblor y extremidades frías.

Sobredosificación: Hipertensión, edema pulmonar, arritmias, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, vasoconstricción generalizada.

Br:
Va:
esj
Va:
Re:
Co:
Co:
ve:
Co:
Mi:

Piloerección





ANFETAMINA

12

- Favorecen la liberación de noradrenalina en la terminación nerviosa o impiden su recaptación.
- Esta acción sería la responsable de su efecto anorexígeno, de alerta y estimulante motor.
- También aumentan la concentración de dopamina (actividad locomotora y conducta estereotipada) y serotonina (trastornos de la percepción y conducta psicótica) y a dosis elevada inhibición de la MAO

El uso prolongado produce dependencia psicológica y tolerancia.

Intoxicación anfetamínica

: • Afectación CV: Palpitaciones, aumento de la presión arterial, fibrilación auricular o ventricular, infarto, etc.

• Afectación neurológica: Alerta, excitación, euforia, irritabilidad, temblor, ansiedad, depresión, psicosis, insomnio, crisis pánico, etc.

Metilfenidato: Se utiliza en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad





Simpáticomiméticos de acción mixta:

13

EFEDRINA

Se utiliza como descongestionante nasal, en forma de gotas o aerosoles para la nariz y también en algunos preparados anticatarrales

A pesar de su empleo tópico, la
sobredosificación puede
ocasionar:

síntomas de toxicidad general
como hipertensión, arritmias
cardíacas, además de
congestión nasal de rebote



Fármacos simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos



En función de su mecanismo de acción, se clasifican en:

- Bloqueantes adrenérgicos de acción central: Inhiben la activación del S.N. Simpático actuando sobre los procesos de síntesis, almacenamiento o liberación del neurotransmisor.

Bloqueantes α y β adrenérgicos:
Actúan sobre los R adrenérgicos directamente.



De acción central:

El empleo terapéutico de estos fármacos es muy escaso por la frecuencia de efectos indeseables.

Metildopa: Tratamiento de elección para las complicaciones hipertensivas del embarazo.

Efecto adverso: Hipotensión ortostática y sequedad de boca.





Bloqueantes α adrenérgicos:

16

-**Ergotamina**, posee una potente acción VC sobre las arterias extracraneales, empleándose en el tratamiento de la migraña.



-**Doxazosina, alfuzosina**: Se utilizan para la hipertensión arterial, fenómeno de raynaud.

1. Hipertensión esencial
2. Enfermedades vasculares periféricas (Raynaud)
3. Insuficiencia cardíaca congestiva
4. Hiperplasia prostática benigna





Bloqueantes β adrenérgicos:

17

Propranolol, carvedilol, labetalol, timolol

Principales aplicaciones a nivel cardíaco: Insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial, arritmias.

También en temblor esencial, ansiedad, migraña.

La suspensión del tratamiento debe ser gradual





Efectos Adversos

- Dado que son fármacos que afectan al sistema CV se deberán controlar las constantes vitales (tensión, arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria)
- Los fármacos pueden tomarse ante episodios de hipotensión, por tanto dosis insuficientes o excesivas pueden provocar hipo o hipertensión y taquicardias
- La respuesta al ejercicio puede verse alterada por la medicación.



Fármacos parasimpáti- com- éticos o colinérgicos



Reproducen los efectos de la estimulación del S.N.
Parasimpático

- El NT es la ACETILCOLINA
- Hay 2 tipos de R:
 - Nicotínicos (en ganglios)
 - Muscarínicos (órganos efectores)

Según el mecanismo de acción se diferencian, 2 tipos de fármacos colinérgicos:

- De acción directa sobre el R: Acetilcolina, pilocarpina
- De acción indirecta o anticolinesterásicos: Donezepilo, Rivastigmina, Neostigmina



APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE COLINÉRGICOS:

1. Glaucoma, íleo paralítico, miastenia gravis, intoxicación atropínica, Sdeme. Sjögren.
2. Donezepilo, Rivastigmina: Alzheimer

Efectos tóxicos: náuseas, vómitos, diarrea, cólicos abdominales, disnea, bradicardia, hipotensión..

Fármacos parasimpaticolíticos o anticolinérgicos



Bloquean los efectos derivados de la estimulación del sistema nervioso parasimpático:

- Butilescopolamina: Tto de cólicos GI y renales.
- Bromuro de Ipratropio y Tiotropio: producen BD y se utiliza en asma bronquial.
- Atropina: Produce taquicardia y se utiliza en la bradicardia sinusal y bloqueo A-V. En el ojo produce midriasis.
- Triexifenidilo y biperideno: Se utilizan en el parkinson.





- Los pacientes en tratamiento con fármacos colinérgicos, según su patología pueden presentar, debilidad muscular (miastenia gravis), retención urinaria, glaucoma.
- Los fármacos de administración oftálmica pueden producir miopía y reducción de la visión nocturna. Para evitar riesgo de caídas , las zonas deben estar libre de obstáculos y con luz.
- Puede haber rigidez muscular, espasmos y salivación intensa (con niveles plasmáticos altos) o bien cansancio rápido o debilidad.





Sistema Nervioso

Central



Cerebro



SNC

Médula espinal



nsitiva:
nsitivos
s internos
ormación es
por neuronas

Función integradora:
la información
recibida es procesada
y toma decisiones
para efectuar las
respuestas
apropiadas.

Función motora:
neuronas
eferentes
generan la
respuesta
motora..



Anestésicos locales



Bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso en el que se apliquen. Actúan bloqueando los canales de Na voltaje dependientes.

Clasificación:

- Ésteres: procaína, tetracaína (Colircusi Anestésico®) , benzocaína (Hibitane®).
- Amidas: Lidocaína, mepivacaína, prilocaína.
- Pramocaína

La sensibilidad de las fibras nerviosas al anestésico local es mayor:

– Menor diámetro – Mayor frecuencia de disparo y duración del potencial

Por tanto la secuencia de bloqueo será:

1º) Vasodilatación 2º) Analgesia 3º) Pérdida de la actividad motriz y sensibilidad táctil



R. adversas:

- **SNC: signos de depresión y excitación** (nauseas, vómitos, agitación, coma, parada respiratoria). Ropivacaína parece ser menos neuro y cardiotoxico.
- Sistema cardiovascular:
 - Dosis terapéuticas: taquicardia y aumento de la resistencia periférica
 - Dosis altas: vasodilatación arteriolar e hipotensión. Depresión de la conducción y la contractilidad.

AT:

- Administración tópica en picaduras, quemaduras leves y prurito externo (no aplicar sobre mucosas ni heridas)
- Tto de afecciones bucofaríngeas: gingivitis, faringitis, amigdalitis.
- Lidocaína, mepivacaína, articaína (vía IM). Se usan en odontología, intervenciones breves y superficiales e intervenciones obstétricas

Fármacos ansiolíticos



- Alivian o suprimen el síntoma de la ansiedad sin producir sedación o sueño (ansiolítico ideal).

Clasificación:

1. Benzodiazepinas (BZD): tratamiento de elección de los trastornos de ansiedad generalizada.
2. Buspirona: menor eficacia ansiolítica que benzodiazepinas.
3. Ansiolíticos bloqueantes del sistema autónomo (ansiolíticos y sedantes)
 1. Antihistamínicos: hidroxizina.
 2. Neurolépticos a dosis bajas
 3. Antidepresivos tricíclicos e IMAO (ataques de pánico o fobia)
 4. Propanolol: de elección en pánico de escena (puede asociarse a BZD)





Benzodiazepinas (BZD): facilitan la transmisión inhibitoria mediada por GABA. Al unirse la receptor aumenta la frecuencia de apertura del canal de Cl en respuesta al GABA

28

Acción corta: midazolam, triazolam, brotizolam

Acción intermedia: alprazolam, bromazepam, flunitrazepam, lorazepam, ketazolam, oxazepam, nitrazepam, temazepam.

Acción larga: Clobazam, clorazepato, diazepam, clordiazepóxido.

Se absorben bien por vía oral (IM normalmente errática y lenta)

Temazepam, oxazepam, lorazepam: se metabolizan directamente por conjugación (utilidad en ancianos, insuficiencia hepática)

Predomina acción hipnótica

Predomina acción ansiolítica





RA: sedación, somnolencia, ataxia, incoordinación motora, alternan la capacidad para conducir vehículos, amnesia anterógrada.

- La acción tóxica aumenta en ancianos.
- Baja capacidad letal
- Tratamiento intoxicación aguda: flumazenilo por vía IV. • Pueden producir dependencia física y psicológica. Reducción progresiva de la dosis.

Interacciones: alcohol, barbitúricos, opiáceos, anti-H1 potencian sus efectos depresores del SNC.





BUSPIRONA

Agonista parcial del receptor 5-TH1A.

Acción ansiolítica, carece de acción hipnótica, anticonvulsivante y miorrelajante.

No presenta tolerancia ni dependencia.

30

Desventajas: • Menor eficacia ansiolítica que las benzodiazepinas. • Su actividad terapéutica se instaura lentamente (2 semanas). • Poco eficaces en pacientes tratados previamente con BZD.

RA: mareo, aturdimiento, cefalea, nerviosismo. Síntomas disfóricos, pensamientos suicidas.

Interacción: reacciones hipertensivas cuando se asocian a IMAO.





Fármacos antidepresivos

Clasificación:

- 1. Inhibidores de la recaptación de aminas biógenas (NA, 5HT) **Antidepresivos tricíclicos**, **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, **Inhibidor selectivo de la recaptación de NA: reboxetina**, **Inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT**, **Antagonistas selectivos de los receptores α_2 -adrenérgicos: mirtazapina**.
- 2. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
- 3. Otros: Hipérico.





Antidepresivos tricíclicos

32

1ª generación **amitriptilina**, nortriptilina, **imipramina**, doxepina.

2ª generación: maprotilina, viloxacina, trazodona.

AT:

- Inhibe la recaptación de NA y 5-HT aumentando la activación de sus receptores (efecto antidepresivo)
- Presentan actividad analgésica (dolores crónicos)
- Tratamiento de la enuresis nocturna (imipramina vía oral, 1 h antes de acostarse)

RA:

- Al aumentar noradrenalina: taquicardia, temblor, ansiedad
- Al inhibir receptor de histamina: sedación y somnolencia
- Al bloquear receptor alfa-1 adrenérgico: hipotensión ortostática



Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Fluoxetina (Prozac[®]), **Paroxetina** (Seroxat[®]), **sertralina** (Besitran[®]), **citalopram** (Seropram[®]) escitalopram (Esertia[®]).

33

RA:

- Anorexia, intolerancia gastrointestinal.
- Comportamiento suicida en niños y adolescentes.
- Citalopram y escitalopram: prolongación del intervalo QT.
- En caso de sobredosis son los antidepresivos más seguros: vómitos, agitación y menor riesgo de muerte



Inhibidor selectivo de la recaptación de NA: Reboxetina.

Se utiliza en casos graves de depresión y en los que es necesario mejorar la motivación y la autoestima.

Administración oral, elevada unión a proteínas plasmáticas.

RA:

- Pueden exacerbar la hipertensión.
- Venlafaxina puede exacerbar arritmias ventriculares.
- Duloxetina produce hiperglucemia en diabéticos e insuficiencia hepática mortal en pacientes con enfermedad hepática.

RA:

- Cardiovasculares: Taquicardia, hipotensión
- Digestivas: sequedad de boca, estreñimiento
- Neurológicas: insomnio

Inhibidor de la recaptación de NA y 5-HT: Venlafaxina, Duloxetina



Antidepresivos inhibidores de la recaptación de aminas biógenas

RA: cardiovasculares, anticolinérgicas muscarínicas, aumento de peso, en enfermos con depresión bipolar pueden desencadenar la fase maníaca.

- Los ISRS presentan menos reacciones adversas y son más seguros en casos de intoxicación.

Interacciones: potencian fuertemente los efectos del alcohol: depresión respiratoria (muerte).

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

No selectivos (inhiben ambas isoenzimas): **Fenelzina, trancipromina.**

Selectivo (IMAO-A): **clorgilina, moclobemida.**

Aumentan la concentración de NA y 5-HT en el espacio sináptico.

R. A:

- Hipotensión ortostática.
- Fatiga, sequedad de boca, estreñimiento.

Fármacos antipsicóticos



Se utilizan en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno paranoide y trastornos neuropsiquiátricos.

El principal mecanismo de acción de los antipsicóticos clásicos es el bloqueo de receptores dopaminérgicos D2.



Antipsicóticos clásicos: Clorpromazina, tioridazina, flufenacina, zuclopentixol, haloperidol, droperidol

Los síntomas que mejoran en mayor proporción son los positivos (alucinaciones, fabulaciones, agresividad, agitación)

Bloqueo de receptores dopaminérgicos: D2, D3, D4.

R. A:

- Efectos extrapiramidales (parkinsonismo, discinesia, acatisia.)
- Síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia). Tto: dantroleno.
- Hiperprolactinemia
- Inhiben la secreción de hormona del crecimiento • Aumento del apetito



Antipsicóticos atípicos: Clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona , ziprasidona, aripiprazol

Bloqueo de receptores dopaminérgicos D2, antagonistas 5-HT2A y agonista 5-HT1A

RA:

– Clozapina:
agranulocitosis
(medicamento de especial
control médico).



Fármacos antiepilépticos



FENITOÍNA

Bloquea los canales del sodio voltaje dependientes: inhibe la propagación de actividad eléctrica desde el foco al resto del cerebro.

- Elevada unión a proteínas plasmáticas, cinética no lineal (dosis dependiente)
- Estrecho margen terapéutico: monitorizar sus niveles (10-20 $\mu\text{g/mL}$).

RA:

- Relacionadas con la dosis: nistagmo, ataxia, visión borrosa, náuseas, somnolencia.
- No relacionadas con la dosis: hipertricosis, hiperplasia gingival.
- Teratogenia (epilepsia es un factor de riesgo de malformaciones congénitas, valorar beneficio/riesgo).



FENOBARBITAL

Barbitúrico de acción prolongada que incrementa la actividad del GABA

- Larga semivida plasmática.
- Estrecho margen terapéutico: monitorizar sus niveles (15-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

RA:

- Sedación, somnolencia, incapacidad para concentrarse o atender.
- Crisis de porfiria



ÁCIDO VALPROICO

Aumenta los niveles de GABA e inhibe los canales de sodio.

- Elevada unión a proteínas plasmáticas
- Estrecho margen terapéutico: monitorizar sus niveles (50-100 μ g/mL).

RA:

- Gastrointestinales (nauseas, vómitos), aumento de peso, temblor, sedación y somnolencia.
- Excepcionalmente hepatitis grave



CARBAMAZEPINA

Bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes.

- Estrecho margen terapéutico: monitorizar sus niveles (4-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

RA:

- Diplopia, náuseas, vómitos, cefalea.
- Baja teratogenicidad (hipoplasia de uñas)



Antiparkinsoni anos

El tratamiento consiste en la administración de fármacos dopaminérgicos y/o anticolinérgicos para paliar los síntomas.



LEVODOPA

Difunde a las neuronas y se convierte en dopamina gracias a la L-aminoácido-aromático descarboxilasa (LAAD).

- El 95% de la levodopa se convierte en dopamina fuera del SNC (reacciones adversas). Por ello se administra junto con inhibidores de LAAD periférica: **carbidopa** y **benserazida**.

RA:

- Náuseas, vómitos (administración de domperidona, no atraviesa BHE)
- Hipotensión, arritmias (tratamiento con beta-bloqueantes)
- Discinesias, distonías (músculos orofaciales en ancianos)
- Alteraciones psiquiátricas: alteraciones del sueño, pesadillas nocturnas, alucinaciones.



Derivados ergóticos: BROMOCRIPTINA, LISURIDA, PERGOLIDA

Activan receptores dopaminérgicos, mejoran el cuadro clínico parkinsoniano (acinesia).

R. A:

similares a levodopa pero con mayor frecuencia de alteraciones psiquiátricas





Inhibidores de la COMT: ENTOCAPONA (Comtan®)

Metaboliza a la dopamina (también noradrenalina y adrenalina).

R. A:

anemia, trastornos
digestivos, orina marrón
rojizo.

Inhibidores de la MAO-B: SELEGILINA (Plurimen®), RASAGILINA

Inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B.

R. A:

gastrointestinales, discinesia e
insomnio.



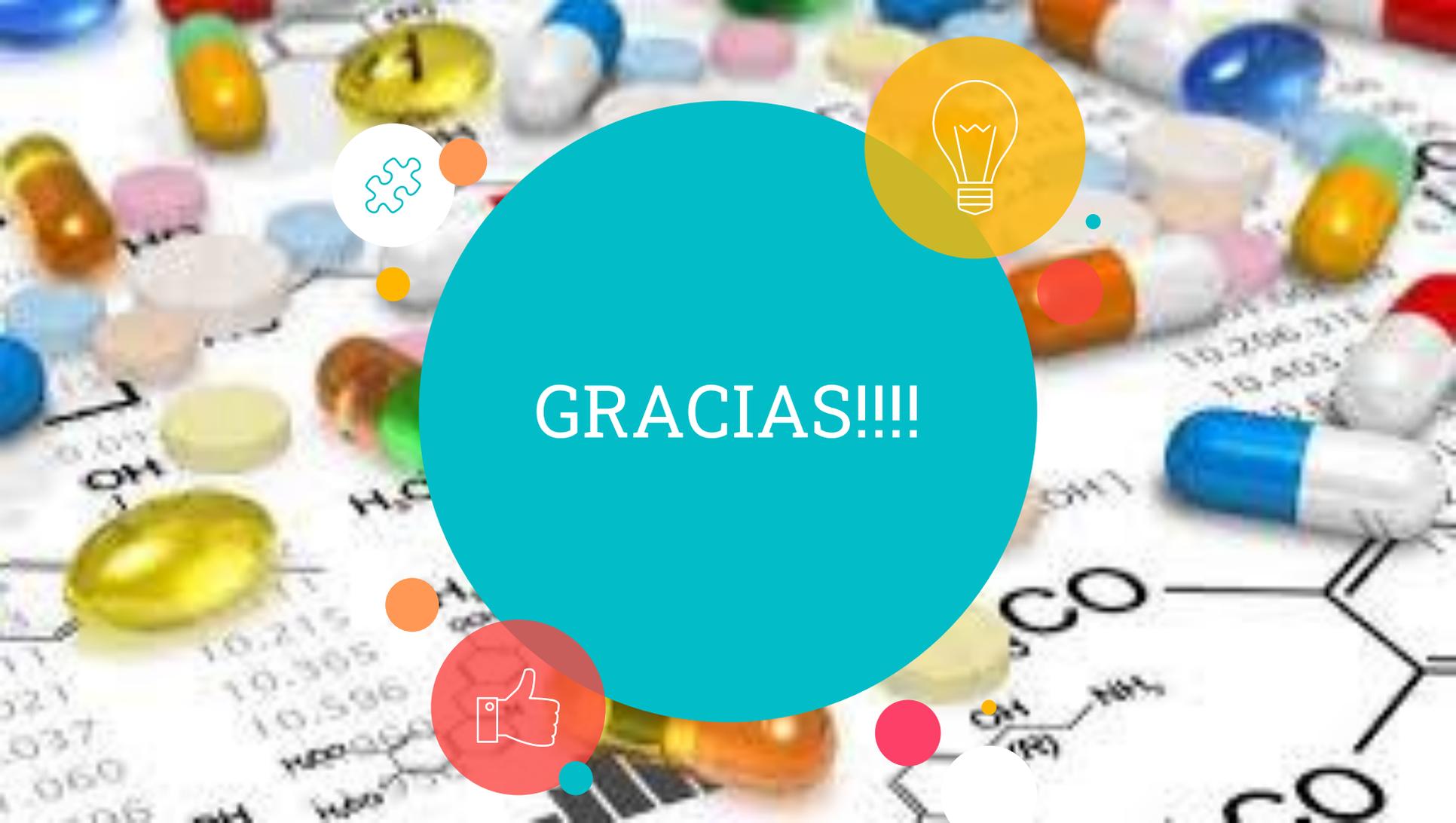


Anticolinérgicos de acción central: TRIHEXIFENIDILO (Artane®), BIPERIDENO (Akineton®), PROCICLIDINA (Klemadren®), DIFENHIDRAMINA (Benadryl®) BENZTROPINA.

El bloqueo de los receptores muscarínicos mejora algunos síntomas (temblor y la rigidez)

R. A:

- Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, midriasis, retraso en el vaciado gástrico.
 - Confusión mental con pérdida de memoria reciente.
- 
- 



GRACIAS!!!!