

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Primarios

- Imipramina
- Amitriptilina

Secundarios

- Amoxapina
- Nortriptilina

Propiedades farmacológicas

- Inhiben la recaptación de 5-HT y NA.
- Las terciarias además inhiben: alfa 1 adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgico (H1)

Farmacocinética

- Semivida: 8 a 80 hs → Dosis una vez al día
- Son metabolizados por las CYP (variabilidad respuesta)
- Ventana terapéutica estrecha (se puede monitorizar en plasma)

Efectos adversos

- Sedantes (H1 y alfa-1) → Tolerancia
- Cognitivos, visión borrosa, boca seca, taquicardia (Muscarínicos) → Cierta tolerancia
- Hipotensión ortostática (alfa-1)
- Pueden bajar umbral para convulsiones.
- Son cardiotoxicos (sobre todo arritmias)

Interacciones

- ISRS, antipsicóticos, antiarrítmicos tipo 1C (aumentan concentración de ATC).
- NO usar en conjunto con IMAO (porque potencian sus efectos sobre las aminas simpaticomiméticas)

Aplicaciones Terapéuticas

- Utilidad limitada en Depresión
- Se utilizan como coadyuvantes para dolor oncológico o neuropático (a dosis bajas)

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

- Iproniazida
- Moclobemida
- Selegilina

Mecanismo de acción

- Inhiben irreversiblemente las dos formas enzimáticas (A y B) de la MAO

Acción antidepresiva

- Inhiben completamente la enzima tras pocos días, pero la respuesta puede tardar al menos 2 semanas.

Otras acciones

- Suprimen sueño paradójico
- Ansiolíticos

Farmacocinética

- Se absorben bien vía oral
- Son ampliamente metabolizadas en hígado
- Semividas breves

Reacciones adversas

- Agitación e hipomanía
- Alucinaciones y convulsiones
- Cefaleas, debilidad, fatiga, sequedad de boca.

Interacciones

- Tiramina (contenida en quesos, bebidas alcohólicas) pueden desencadenar → Crisis hipertensiva
- Efedrina (y otros simpaticomiméticos acción indirecta)
- Alcohol, anestésicos, sedantes, antihistamínicos (se pueden potenciar sus efectos)

Aplicaciones Terapéuticas

- Segunda línea en Depresión sobretodo atípicas (IMAO A - Moclobemida)
- Parkinson y Alzheimer (IMAO B - Selegilina)

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- Fluoxetina
- Paroxetina
- Sertralina
- Citalopram

Propiedades Farmacológicas:

- Acción antidepresiva
- Acción ansiolítica y sedante

Farmacocinética:

- Vía oral buena absorción
- Muy liposolubles
- Semivida de eliminación (10-20 hs) → Dosis una vez al día.
- Metabolismo por citocromos hepáticos

Efectos adversos

Pueden generar:

- Insomnio, ansiedad, irritabilidad, libido disminuida.
- Disfunción erectil, anorgasmia.
- Náuseas, diarrea y vómitos

Dependencia física

- La supresión repentina puede causar síndrome de abstinencia.

Embarazo:

- Paroxetina (malformaciones cardíacas)
- Venlafaxina (complicaciones perinatales)

Aplicaciones Terapéuticas

- Síndromes Depresivos
- Síndromes de Ansiedad
- Otros usos (TEPT, síndrome disfórico premenstrual, síntomas postmenopáusicos)

INHIBIDORES SELECTIVOS DE SEROTONINA (5-HT) Y NORADRENALINA (NA)

- Venlafaxina
 - Duloxetina
 - Desvenlafaxina
-
- Inhiben la recaptación de ambas aminas (5-HT y NA)
 - No tienen estructura tricíclica.
 - Aprobados para: Depresión; ansiedad; dolor (neuropático y fibromialgia).

La **VENLAFAXINA** fue el primer AD llamado dual: inhibidor de la recaptación de serotonina y, con menor potencia de noradrenalina, sin afinidad apreciable sobre receptores muscarínicos e histaminérgicos, por lo que debía conservar la eficacia antidepressiva de los ADT sin sus molestos efectos adversos.

Se ha propuesto que a dosis de 75-150 mgrs se comporta como un ISRS aumentando progresivamente su potencia noradrenérgica al incrementar la dosis. A dosis elevadas tiene una débil afinidad dopaminérgica.

- Venlafaxina es sustrato y a la vez inhibidor débil de la enzima 2D6 del citocromo P450 pero sus posibles interacciones no son clínicamente relevantes.
- Venlafaxina puede producir un incremento sostenido de la presión arterial en relación con la dosis (mayor riesgo a dosis de 300mgrs/día o superiores) por lo que es prudente un control de la TA antes de iniciar el tratamiento y un seguimiento de la misma en pacientes con dosis de venlafaxina elevadas.

La **DULOXETINA** es un fármaco dual más “puro” pues ejerce su acción inhibitoria de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica desde dosis bajas. Se ha sugerido que muestra una mayor afinidad sobre la recaptación de NA que sobre la 5HT (Engleman et al, 1998). Tiene también una débil acción dopaminérgica así como sobre los receptores muscarínicos, alfa1 adrenérgicos, histamínicos, y opiáceos.

Duloxetina puede causar efectos adversos más intensos que los ISRS que como en el caso de éstos son transitorios y tienden a atenuarse con el tiempo. La incidencia de disfunción sexual es baja y no se han descrito incrementos del peso con su uso. Estudios de control de tensión arterial en pacientes tratados con duloxetina 60 mg/día y placebo no encontraron diferencias significativas, sin embargo se ha señalado la posibilidad de respuestas hipertensivas con los IRNS, por lo que es prudente el seguimiento de la TA si se administran dosis elevadas.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

El síndrome serotoninérgico (SS) se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica, deterioro neuromuscular y alteraciones en el estado mental. El diagnóstico es clínico y por laboratorio. El tratamiento es mediante medidas de apoyo a base de líquidos, hipotermia, benzodiacepinas y, cuando lo amerite, intubación y ventilación mecánica. El pilar de la intervención farmacológica es ciproheptadina, un antagonista central H1, con un antagonismo periférico 5-HT2A. El medicamento disponible sólo se puede administrar por vía oral, por lo que en enfermos críticos debe administrarse a través de sonda nasoyeyunal.

El SS se manifiesta clásicamente por una tríada clínica: cambio en el estado mental, hiperactividad del sistema autónomo y anomalías neuromusculares, pero estos hallazgos no se encuentran invariablemente en todos los pacientes con SS. El exceso de serotonina produce, en los casos leves, temblor y diarrea. Los síntomas graves incluyen delirio, rigidez neuromuscular, hipertermia y disfunción autónoma.

Fisiopatología y mecanismos moleculares

La serotonina es sintetizada en las neuronas presinápticas mediante la descarboxilación y la hidroxilación de L-triptófano. Una combinación de mecanismos de recaptación, ciclos de retroalimentación y enzimas metabólicas regulan sus acciones biológicas. Los receptores de serotonina están divididos en siete grupos (es decir del 5-HT1 al 5-HT7) que incluyen numerosos miembros (por ejemplo: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F). Ningún receptor surge de manera individual como responsable de la aparición del SS, aunque varias líneas de investigación convergen en señalar que los receptores 5-HT2A contribuyen de manera significativa en la aparición de este síndrome.

El incremento de los agonistas serotoninérgicos puede saturar otros receptores serotoninérgicos como el 5-HT1A, y así éstos contribuyen mediante una interacción farmacodinámica. Las concentraciones de noradrenalina en el SNC parecen correlacionarse con el resultado clínico del SS, lo que señala que la hiperactividad noradrenérgica en el SNC podría jugar un papel crítico en el SS. Otros neurotransmisores, entre los que se incluyen los antagonistas de los receptores NMDA y GABA, pueden alterar el desarrollo del SS, pero su papel resulta menos claro. Se ha planteado que los receptores dopaminérgicos podrían estar involucrados mediante interacciones farmacodinámicas en las interacciones directas entre los receptores de dopamina y serotonina, y el error al diagnosticar el SS y considerarlo como un síndrome neuroléptico maligno.

Independientemente del mecanismo, el SS se produce cuando el uso terapéutico de una droga, el intento de envenenarse o la interacción medicamentosa inadvertida libera uno o más de un grupo diferenciado de eventos moleculares.

Estos hechos son los siguientes: aumento de la síntesis de serotonina, incremento en la liberación de neurotransmisores, inhibición de la recaptación de la serotonina e inhibición del metabolismo de los neurotransmisores.

manifestaciones clínicas

Los pacientes con un SS leve pueden encontrarse afebriles, pero presentar taquicardia, y un examen clínico donde se destacan los hallazgos autonómicos como escalofríos, diaforesis o midriasis. El examen neurológico puede revelar temblores intermitentes, mioclonía e hiperreflexia.

Un paciente con un SS moderado puede presentar taquicardia, hipertensión e hiperpirexia, con temperaturas centrales que alcanzan con frecuencia los 40°C. El examen físico muestra habitualmente midriasis, ruidos de hiperactividad intestinal, color de piel normal y sudoración profusa.

Los cambios mentales incluyen: agitación leve o hipervigilancia y verborragia leve. Los pacientes pueden presentar fácilmente signos involuntarios de sobresalto, clono ocular horizontal y exhibir una extraña torsión de la cabeza caracterizada por la rotación repetitiva de la cabeza con moderada extensión del cuello. Resulta interesante observar que la hiperreflexia y el clono del SS moderado pueden ser considerablemente mayores en las extremidades inferiores; los reflejos tendinosos profundos rotulianos muestran una respuesta clónica durante varios segundos luego de un solo golpe sobre el tendón, mientras que el reflejo radial sólo está ligeramente incrementado.

Diagnóstico

No existen exámenes de laboratorio para confirmar el diagnóstico de SS. El diagnóstico se basa exclusivamente en los antecedentes y el examen físico. En el contexto de la evolución de los síntomas y su tasa de cambio, los médicos generalistas deberán determinar el uso de medicamentos bajo receta o de venta libre, sustancias ilícitas y suplementos dietarios. Para establecer el diagnóstico es necesaria una evaluación centrada en el temblor, el clono, la rigidez muscular y los reflejos osetendinosos tanto de los miembros superiores como de los inferiores. Se deberá observar el tamaño de las pupilas y su reactividad, la sequedad de la mucosa oral, la intensidad de los ruidos intestinales, el color de la piel y la presencia de diaforesis.