



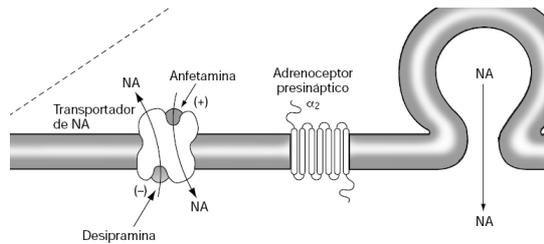
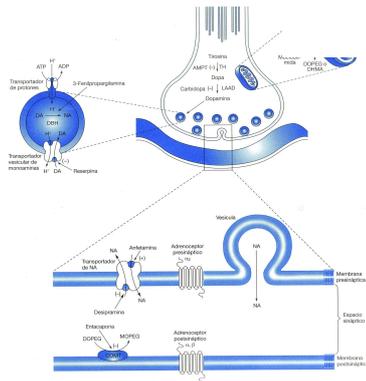
FARMACOLOGÍA DE ANTIDEPRESIVOS

Prof., Miguel Morales Segura
mmorales@med.uchile.cl



- LOS ANTIDEPRESIVOS ACTUALMENTE DISPONIBLES NO SE DISTINGUEN POR SU EFICACIA Y SUS EFECTOS ADVERSOS
- CON TODOS ELLOS PUEDE SER NECESARIO UN PERIODO DE HASTA 6 SEMANAS PARA QUE EL EFECTO TERAPEUTICO SE MANIFIESTE, E INCLUSO MAS TIEMPO PARA OBTENER EL BENEFICIO MAXIMO

SITIOS DE ACCIÓN DE ANTIDEPRESIVOS



SERTs: Transportador de serotonina

NERTs: Transportador de Noradrenalina

CLASIFICACION DE FARMACOS ANTIDEPRESIVOS

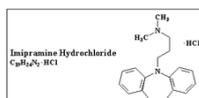
PRIMERA GENERACIÓN:

a) ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS:

Mecanismo:

BLOQUEO RECAPTACION DE NORADRENALINA, SEROTONINA Y EN MENOR MEDIDA, DOPAMINA

Fármacos: Imipramina, Clorimipramina, Desipramina, Amitriptilina, Nortriptilina



EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE TRICÍCLICOS

RESPUESTAS AL INICIO:

- SUEÑO, CANSANCIO, TORPEZA E INSEGURIDAD AL CAMINAR
- DIFICULTAD DE CONCENTRACIÓN, DE PENSAR

DESPUÉS DE DOS SEMANAS:

- SE COMIENZA A OBSERVAR EL EFECTO ANTIDEPRESIVO
- MEJORA DE ÁNIMO Y DE TRASTORNOS DEL APETITO Y SUEÑO
- FIN DE IDEAS DE CULPA Y DE SUICIDIO
- ANSIOLÍTICO
- DESINHIBICIÓN DE LA MOTRICIDAD

REACCIONES ADVERSAS A ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

- EFECTOS ANTIMUSCARÍNICOS
(amitriptilina > imipramina > desipramina)

EFFECTOS CARDIACOS

TAQUICARDIA
(POR BLOQUEO MUSCARINICO, -ADRENERGICO Y BLOQUEO DE LA RECAPTACION DE NORADRENALINA).

HEMODYNAMICOS
HIPOTENSION ORTOSTATICA (5 A 24% DE LOS PACIENTES).

SEDACION (Anti Alfa1 y anti H1, SNC)

-MANIFESTACIONES CENTRALES

AGITACION, INSOMNIO, TEMBLOR
(RESPUESTAS SIMPATICOMIMETICAS POR BLOQUEO DE LA RECAPTACION, SON REVERTIDAS POR β-BLOQUEADORES)

-ACTIVIDAD SEXUAL ALTERADA

DISMINUCION DE LA LIBIDO, IMPOTENCIA, ANORGASMIA
EYACULACION RETARDADA

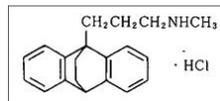
[- AUMENTO DE PESO POR EXCESIVA APETENCIA DE HIDRATOS DE CARBONO]
(ANTAGONISMO DA, 5-HT Y BLOQUEO H₁)

INTERACCIONES DE ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

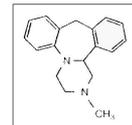
- POTENCIAN EL EFECTO DE:
ALCOHOL
SEDANTES
AMINAS BIOGENAS
MEDICAMENTOS ANTIPARKINSONIANOS
ANTIPSCOTICOS

INTERACCIONES:

- CIGARRILLO REDUCE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ADES
- REDUCEN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ANTICONCEPTIVOS



Maprotilina

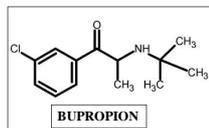


Mianserina

SEGUNDA GENERACIÓN

HETEROCÍCLICOS:

- ISRS-antagonista 5HT₂: TRAZODONA, NEFAZODONA.
- ISRN (INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA): MAPROTILINA
- ANTAGONISMO DEL RECEPTOR ALFA-2 ADRENERGICO: MIANSERINA

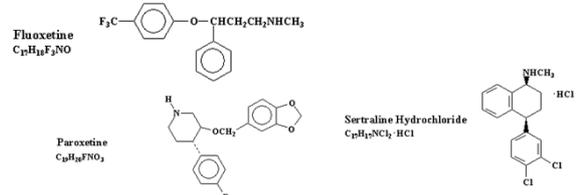


BUPROPION

SEGUNDA GENERACIÓN

ATÍPICO:
IRSND: BUPROPIÓN

Débil bloqueador de la recaptación de NA y 5-HT;
También inhibe recaptación de Dopamina

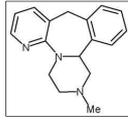


SEGUNDA GENERACIÓN:

ISRS (INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA) FLUOXETINA,

TERCERA GENERACIÓN:

PAROXETINA, SERTRALINA, CITALOPRAM,
FLUVOXAMINA, S-CITALOPRAM

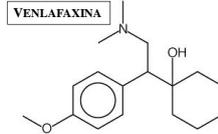


Mirtazapina

TERCERA GENERACIÓN

BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES α_2 PRE-SINÁPTICO
5HT₂ y 5HT-3 POSTSINÁPTICOS:

MIRTAZAPINA



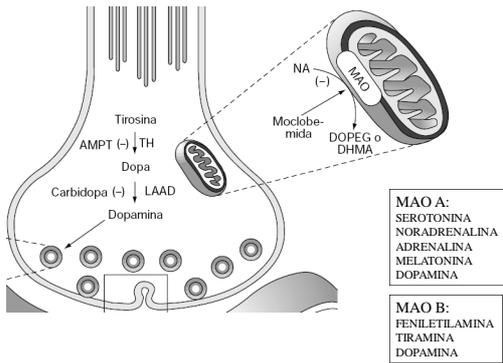
VENLAFAXINA

TERCERA GENERACIÓN

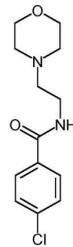
IRSN (INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA y
NORADRENALINA):

VENLAFAXINA

SITIO DE ACCIÓN DE LOS IMAOs



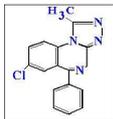
3) **IMAOs**
(INHIBIDORES REVERSIBLES DE LA MAO
TIPO "A"):



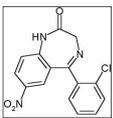
MOCLOBEMIDA

- Efecto corrector del sueño
- Efecto ansiolítico** (Fobias, ansiedad)
- Efectos adversos poco importantes
- Menos eficaz que los tricíclicos
- Vida media muy corta aprox. 2 horas
- Buena absorción oral
- Fenómeno de primer paso saturable
- Interacciones con :
Tiramina, Efedrina, fenilpropranolamina, alimentos
- Inhiben la oxidación de:
Sedantes, alcohol, anti H1, anticolinérgicos, etc.

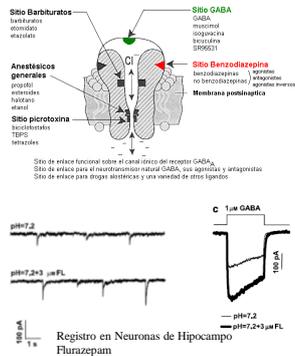
Otros antidepresivos: con propiedades ansiolíticas y antidepresivas:
ALPRAZOLAM CLONAZEPAM



Alprazolam



Clonazepam



FITOFÁRMACOS

IRSN (FITOFÁRMACO INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE
SEROTONINA, NORADRENALINA y DOPAMINA):

Extracto de HYPERICUM PERFORATUM

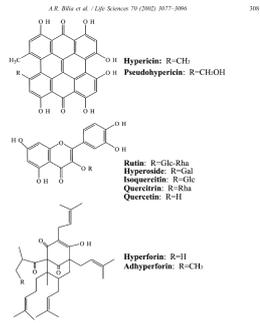


Fig. 1. Structure of StW constituents with main biological interest.

GENERALIDADES ACERCA DE LOS
ISRS

PERFIL DEL ANTIDEPRESIVO DE USO MAS FRECUENTE:
FLUOXETINA

METABOLISMO

La **fluoxetina** se N-desmetila hasta **norfluoxetina (activo)**

Excreción: Lenta

Vida media:

Fluoxetina: 50 h,

Norfluoxetina: 150 –200 h.

Eliminación: varias semanas

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Muy semejantes a tricíclicos, pero menor efecto cardiovascular.

USOS TERAPÉUTICOS:

Distimia, alteraciones del apetito, enfermedad obsesivo-compulsiva y crisis de pánico.

REACCIONES ADVERSAS

Insomnio, nerviosismo, cefalea, sopor, temblor, náuseas, diarreas, anorexia, sequedad bucal, bajo peso, anorgasmia, eyaculación retardada.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS
ANTIDEPRESIVOS

USOS TERAPÉUTICOS

Ansiedad generalizada: preocupación excesiva, ansiedad crónica, tensión muscular, agitación, fatigabilidad, insomnio Deterioro de la concentración mental e irritabilidad.

VENLAFAXINA, ISRS, TRICÍCLICOS Y NEFAZODONA

Fobia social: temor y evitación de las reuniones sociales ISRS, IMAO, CLONAZEPAM Y TERAPIA CONDUCTUAL.

Trastorno de pánico: ISRS, VENLAFAXINA, NEFAZODONA

A veces se adiciona una benzodiazepina.

La buspirona es ineficaz.

USOS TERAPÉUTICOS

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC):

CLOMIPRAMINA, FLUVOXAMINA, FLUOXETINA, PAROXETINA, SERTRALINA

Trastorno de estrés postraumático:

Memoria recurrente y pesadillas, entorpecimiento emocional, conducta de evitación y síntoma de hiper-alerta.

Ningún fármaco se ha establecido como tratamiento de elección, pero los ISRS parecen ser más útiles.

SINDROME DE DEPRIVACION

Ansiedad	Vómitos
Mialgias	Calofríos
Parestesias	Temblores
Disforia	Sintomas pseudogripales
Mareos	Náuseas
Síntomas vertiginosos	

- DISMINUIR GRADUALMENTE LA DOSIS
- UTILIZAR AQUELLOS QUE TIENEN UNA SEMIVIDA MAS PROLONGADA (FLUOXETINA)

EFFECTOS ADVERSOS

ISRS:

Síntomas Frecuentes: Náuseas, cefalea, diarrea, agitación, insomnio, somnolencia, mareos, temblores, fatiga, diaforesis, disfunción sexual

Ocasionales:

Xerostomía, ansiedad, manía, parestesias, anorexia, palpitaciones, frecuencia urinaria, sofocos, aumento de peso, estreñimiento, visión borrosa, mamoplasia, abulia, dispepsia, alopecia.

EFFECTOS ADVERSOS

MIRTAZAPINA:

Síntomas Frecuentes: somnolencia, aumento de peso, aumento del apetito, mareos, xerostomía, estreñimiento.

Síntomas Ocasionales: Astenia, colesterol y triglicéridos elevados

Ganancia de peso: 5HT_{2c} y H₁
Hiperglicemia

EFFECTOS ADVERSOS

VENLAFAXINA

Síntomas frecuentes:

Náuseas, cefalea, mareo, sudoración, anorexia, disfunción sexual, insomnio, nerviosismo, ansiedad.

Síntomas ocasionales:

Aumento de peso, xerostomía, estreñimiento, aumento de la presión arterial.



Síntomas raros:

Prolongación del intervalo QT, hipotensión, convulsiones, aumento de la presión intraocular.

TABLA 2. Efectos secundarios de los ISRS

- ✓ Intolerancia digestiva
 - o Náuseas
 - o Anorexia
 - o Diarreas
 - o Sequedad de boca
- ✓ Disfunción sexual
 - o Disminución de la libido
 - o Anorgasmia
 - o Disfunción erectil
- ✓ Estimulación central
 - o Intranquilidad
 - o Ansiedad
 - o Insomnio
- ✓ Temblor
- ✓ Cefaleas

TABLA 3. Síndrome serotoninérgico

- ✓ Cambios en el estado mental,
 - o Confusión
 - o Hipomania
- ✓ Agitación
- ✓ Mioclonias
- ✓ Diaforesis
- ✓ Escalofríos
- ✓ Temblores
- ✓ Náuseas, diarrea, dolor abdominal
- ✓ Ataxia

Se produce por aumento de la biodisponibilidad de Serotonina en el SNC y a nivel periférico

Antidepresivos Seguros en la Lactancia:

ISRS, IRSN

MONOTERAPIA

Paroxetina
Fluoxetina
Sertralina
Mirtazapina
Bupropión
Venlafaxina

JAMA 282: 223, 1999.

BC Medical Journal 47(3): 139-142, 2005

Lectura complementaria

CYP2D6		
Substrates	Inhibitors	Inducers
amitriptyline amipramine atomoxetine bisoprolol carvedilol cevimeline chlorpromazine chlorpropamide clomipramine clozapine cocaine codeline cyclobenzaprine desipramine desvenlafaxine dextromethorphan dolaseton donepezil doxepin encainide feofuramine fentanyl fecicicid fluoxetine fluphenazine fluvoxamine formoterol galantamine haloperidol hydrocodone	amiodarone bupropion ciclesox chloroquine chlorpheniramine cimetidine citalopram clonazepam cocaine desipramine diphenhydramine fluoxetine fluphenazine halofurane haloperidol hydroxychloroquine isartanib levomepromazine methadone moclobemide norfluoxetine paroxetine perphenazine quetiapine risperidone thioridazine timolol telereodine tramadol trazodone venlafaxine	carbamazepine ethanol phenobarbital phenytoin primidone rifampin ritonavir St John's wort

ANTIDEPRESIVOS Y GANANCIA DE PESO

Antidepressants

Tricyclic Antidepressants
General gains of 0.4 to 4.12 kg/month; minority of patients gain 15 to 20 kg in 2 to 6 months

amitriptyline
doxepin
imipramine
nortriptyline
trimipramine
mirtazapine

Elavil®
Vanatrip®
Sinequan®
Tofranil®
Aventyl®
Pamelor®
Surmontil®
Remeron®

bupropion
Wellbutrin SR®
Wellbutrin SR®
Zyban®
nefazodone
Serzone®

*Black Box warning for increased risk of seizure.
†Black Box warning for liver failure.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)
Initial weight loss followed by gain within 6 months in a minority of patients

fluoxetine
sertraline
paroxetine
fluvoxamine

Prozac®
Sarafem®
Zoloft®
Paxil®
Luvox®

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)
Less profound than tricyclics; some gain with long-term use of phenelzine

phenelzine
tranylcypromine

Nardil®
Parnate®

Weight changes associated with the use of various psychiatric medications

Medication	Effect on weight*
Antidepressant drugs	
Amitriptyline	++++
Imipramine	+++
Nortriptyline	Not clear
Protriptyline	Not clear
Trimipramine	Not clear
Desipramine	No change
Phenelzine	+
Tranylcypromine	No change
Isocarboxazid	-
Mirtazapine	+++
Citalopram	Not clear
Fluoxetine	Not clear
Sertraline	Not clear
Trazodone	Not clear
Fluvoxamine	Not known
Paroxetine	Not known
Venlafaxine	No change
Bupropion	-
Nefazodone	-

* - = loss, + = small gain, ++ = moderate gain, +++ = large gain, ++++ = very large gain

Psychiatric Services 53:842-847, 2002

Effect of antidepressant drugs on body weight

DRUG	EFFECT ON WEIGHT
Monoamine oxidase inhibitors (irreversible type)	Weight gain likely in short term (< 6 months) and long term (≥ 1 year)
Tricyclic compounds	Weight gain likely in short term and long term
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) other than paroxetine	Weight gain in short term less likely Weight gain in long term possible, but evidence is varied
Paroxetine	Weight gain in short and long term more likely than for other SSRIs
Nefazodone	Likely to have no effect on weight
Bupropion	Likely to cause weight loss
Mirtazapine	More likely than placebo to cause weight gain in short term, but less likely than tricyclics
Venlafaxine	Likely to have no effect on weight

CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE 70(7): 614-623, 2003

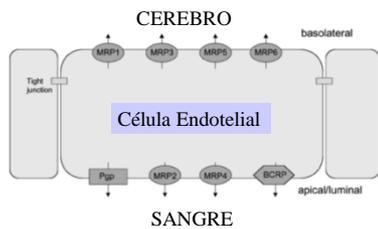
CLASIFICACION POR PROPIEDAD
SEDANTE/ESTIMULANTE

SEDANTES INTENSOS	AMITRIPTILINA TRIMIPRAMINA DOXEPIN MIANSERINA MIRTAZAPINA
SEDANTES LIGEROS	MAPROTILINA CLOMIPRAMINA FLUVOXAMINA PAROXETINA
ESTIM. LIGEROS	FLUOXETINA - SERTRALINA
ESTIM. INTENSOS	NORTRIPTILINA - DESIPRAMINA VENLAFAXINA - BUPROPION

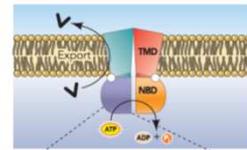
RECEPTORES ESPECIALIZADOS
QUE PUEDEN CONTRIBUIR A LA AUSENCIA
DE RESPUESTA TERAPÉUTICA A
ANTIDEPRESIVOS

RECEPTORES ESPECIALIZADOS:

Las células endoteliales de la barrera hematoencefálica contienen numerosos transportadores de membrana que están comprometidos en la entrada o salida de sustratos esenciales tales como electrolitos, nucleósidos, aminoácidos y glucosa.



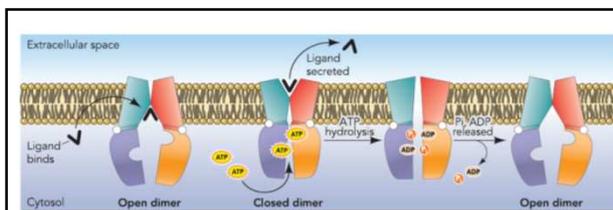
Localización de proteínas que seleccionan la salida de fármacos en células endoteliales de vasos cerebrales que forman la barrera hemato-encefálica.



El Transportador ABC

2 Dominios transmembrana (TMDs) que unen al ligando,
2 Dominios asociados a la membrana que unen al ATP, lo hidrolizan y realizan el transporte (NBDs).

Los transportadores ABC, MRP1 y MRP2, que transportan aniones orgánicos y están localizados en hepatocitos y en las membranas apicales del epitelio intestinal y renal participan en la detoxificación de muchos xenobióticos



Fármacos con acción:

Sustratos Inmunosupresores Anticancerígenos AntiH2 Anticonvulsivantes Verapamil Antieméticos Antibióticos Antidepresivos Morfina	Inhibidores Verapamil Ciclosporina A Indometacina Probenecid Valspodar Laniquidar Tariquidar
---	--