



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



ANTIDEPRESIVOS

*Escuela Universitaria de Tecnología Médica
Septiembre 2013*



Pedro Grosso
Ayudante del Departamento de
Farmacología y Terapéutica

La Depresión

- **Es una enfermedad sistémica**, frecuente (riesgo de depresión unipolar en población de 15%)

- **Características clínicas:** estado de ánimo deprimido o triste; pesimismo; interés disminuido; lentificación mental, alteraciones del sueño, de la alimentación y actividad física (cambios de peso); falta de autoestima; culpa; energía y libido disminuidas; ideas suicidas.

* **Síntomas depresivos constituyen la enfermedad cuando:**

→ Están presentes todos los días durante 2 semanas.

→ Alteran el funcionamiento del individuo.

La Depresión

- **Etiopatogenia:** hay cambios en la neurotransmisión. Se han diseñado hipótesis a partir de descubrimientos farmacológicos.

(Noradrenalina, Dopamina, Serotonina)

* Comparte vías comunes con trastornos por ansiedad.

- **Clasificación:**

→ Primaria ó Secundaria

→ Depresión Mayor (unipolar), ó Trastorno Bipolar.

Tratamiento de la Depresión

- Pilares:

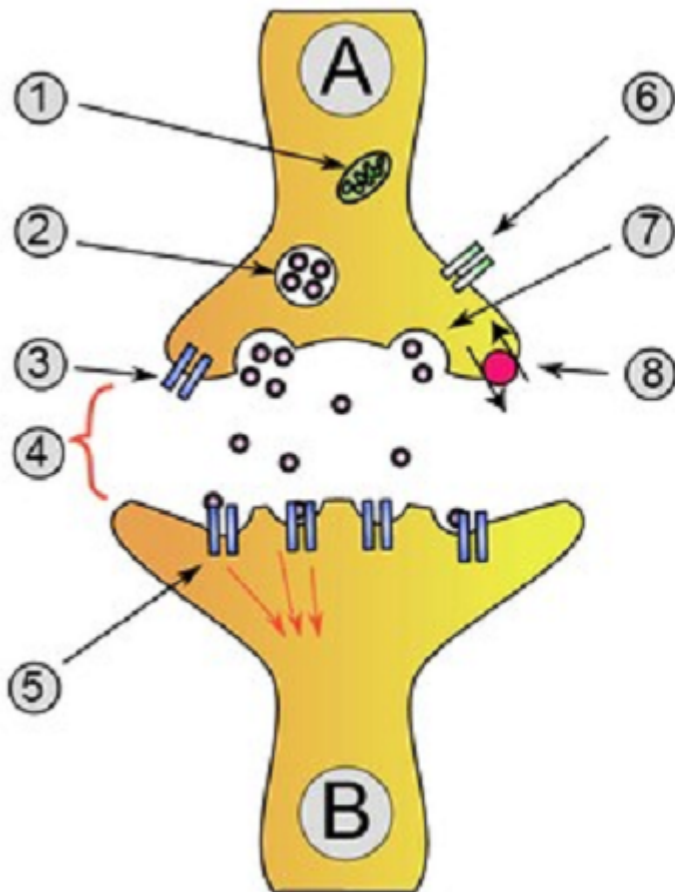
→ No Farmacológico

→ Farmacológico (se inicia cuando se hace diagnóstico de enfermedad)



¿Tristeza o depresión?

Modulación farmacológica en la sinapsis...



1. Mitocondria
2. Vesícula sináptica con neurotransmisores
3. Receptor presináptico
4. Sinapsis con neurotransmisor liberado (serotonina)
5. Receptores postsinápticos activados por neurotransmisor
6. Canal de calcio
7. Exocitosis de una vesícula
8. Neurotransmisor recapturado (bomba de amina – inhibida por los ADT).

Generalidades de antidepresivos

- 3 a 4 semanas de latencia de respuesta (promedio).
- Eficacia es la misma.
- Difieren en su perfil de seguridad (principal determinante de la selección).
- Mecanismo de acción inicial distinto, que culminan en vías finales comunes (modificaciones genómicas).
- Cerca del **20%** de los pacientes deprimidos no responde a varios antidepresivos a dosis adecuada.

Generalidades de antidepresivos

Mecanismo de acción:

En los sistemas de monoamina la recaptación del transmisor es el *principal mecanismo* por el cual la neurotransmisión se detiene.



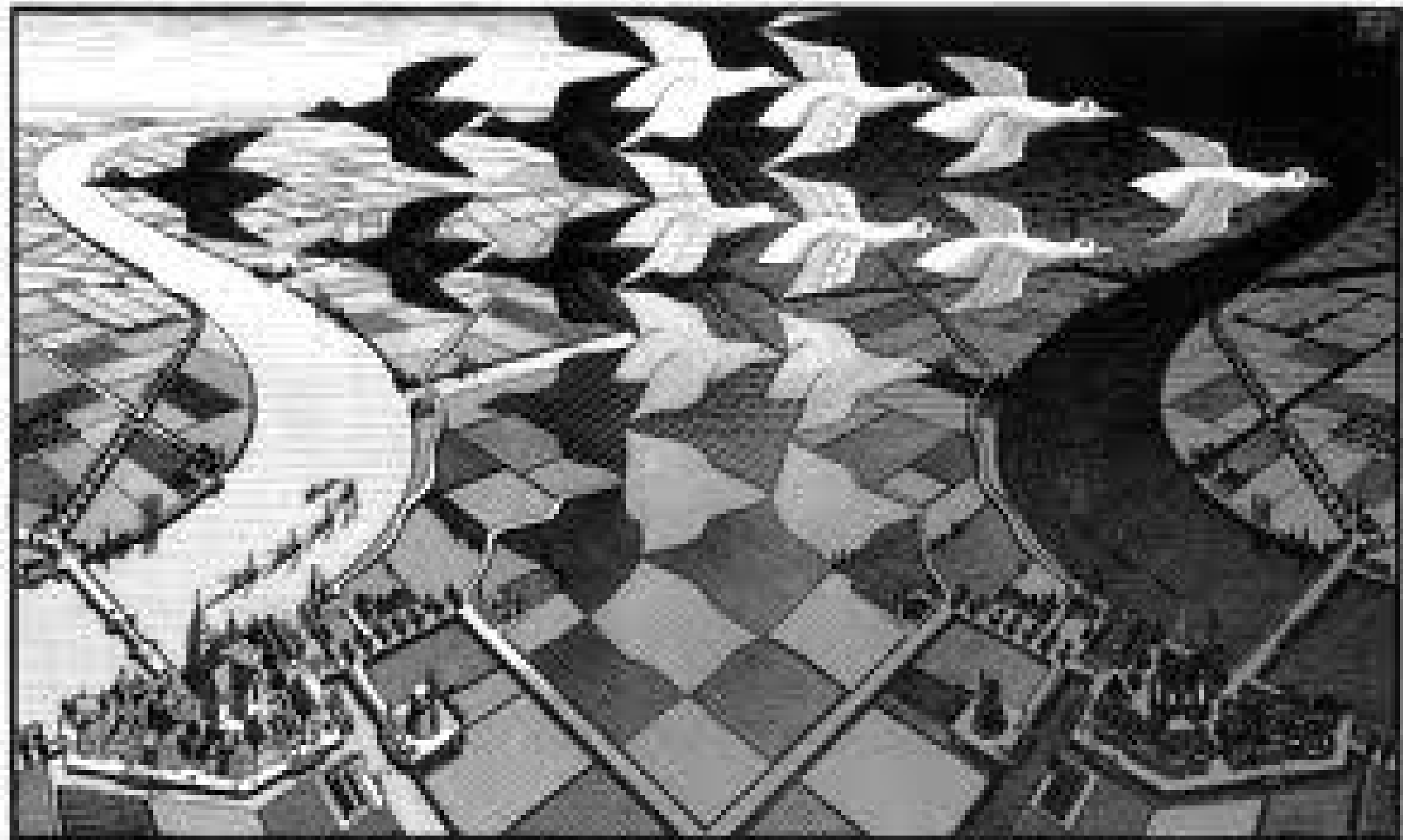
Inhibir la recaptación puede mejorar la neurotransmisión.

Efectos farmacológicos:

- Antidepresivo. No son euforizantes, sino que suprimen síntomas depresivos.
- Ansiolítico
- Analgésico
- Otros...

¿En qué situaciones se indican fármacos antidepresivos?

- Enfermedad Depresiva Mayor.
- Trastorno Bipolar (no en monoterapia)
- Trastornos por Ansiedad (ansiedad generalizada - TAG-, crisis de pánico, obsesivos-compulsivos -TOC-, fobias)
- Trastorno de estrés postraumático (TEPT)
- Síndromes dolorosos (neuropáticos)



Clasificación de los fármacos Antidepresivos

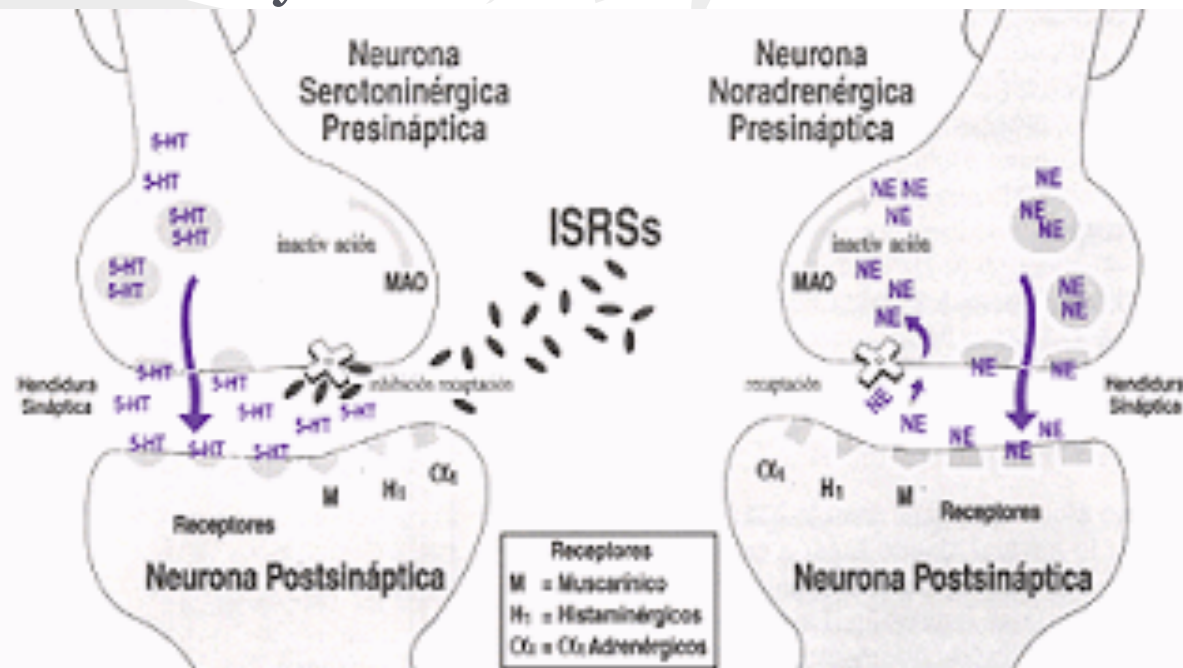
- Inhibidores de la MAO (IMAOs)
- Antidepresivos Tricíclicos (ATC)
- Inhibidores selectivos de recaptación de Serotonina (ISRS)
- Otros

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

----- Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram -----

Propiedades Farmacológicas:

- Acción antidepresiva
- Acción ansiolítica y sedante



Son 10 veces más selectivos para serotonina que para noradrenalina

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

Farmacocinética:

- Vía oral buena absorción
- Muy liposolubles
- Semivida de eliminación (10-20 hs) → *Dosis una vez al día.*
- Metabolismo por citocromos hepáticos (CYP)
(ej. Sustrato e inhibidores moderados de CYP2D6)

Interacciones: - Tamoxifeno - Warfarina, ATC



Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

Efectos adversos

- ⊗ Pueden generar:
 - Insomnio, ansiedad, irritabilidad, libido disminuida.
 - Disfunción eréctil, anorgasmia.
 - Náuseas, diarrea y vómitos(se genera tolerancia)

- ⊗ **Dependencia física**
 - La supresión repentina puede causar síndrome de abstinencia.

- ⊗ **Embarazo:**
 - Paroxetina (malformaciones cardíacas)
 - Venlafaxina (complicaciones perinatales)

- ✓ **No causan efectos:**
 - Cardiovasculares graves
 - Antimuscarínicos
 - Sedantes

Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)

Aplicaciones Terapéuticas

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

*** Clara ventaja en el margen de seguridad en comparación con los tricíclicos, y mucho más seguros cuando se excede la dosis.**

Inhibidores selectivos de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA)

----- *Venlafaxina y sus metabolitos* -----

- Inhiben la recaptación de ambas aminas (5-HT y NA)
- No tienen estructura tricíclica.
- Aprobados para: Depresión; ansiedad; dolor (neuropático y fibromialgia).
- Usos “off label”: incontinencia urinaria, autismo, bulimia nerviosa...
- Comparten perfil de seguridad con ISRSs

Antidepresivos Tricíclicos

- *Terciarias*-

- *Secundarias*-

---- *Imipramina, Amitriptilina, 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)

Antidepresivos Tricíclicos

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 cardiotóxicos (sobretudo arritmias!!!)

Intoxicación aguda → Grave, puede llevar a la muerte!!!

(excitación e inquietud breves, crisis tónico-clónicas, distonías, coma con respiración deprimida, hipoxia reflejos disminuidos, hipotermia e hipotensión.)

Antidepresivos Tricíclicos

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 hoy por su seguridad...
- 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 (hay selectivas)

Acción antidepresiva

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

- MAO A → NA y 5-HT.

- MAO B → Dopamina

Otras acciones

- Suprimen sueño paradójico - Ansiolíticos

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

Farmacocinética

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

Reacciones adversas

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

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)

Otros Antidepresivos

---- *Bupropión* ----

- Inhibe transporte de Dopamina y Noradrenalina
- Puede actuar como estimulante (agitación, anorexia e insomnio).
- Puede haber cambio repentino de depresión a manía.
- Se utiliza sobretodo como coadyuvante en el tratamiento del Síndrome de Abstinencia a la Nicotina

