1. IDENTIFICACIÓN DE LA GUIA DE APRENIZAJE

- **Denominación del Programa de Formación**: Técnico en Servicios Farmacéuticos
- **Código del Programa de Formación:**331505
- **Nombre del Proyecto:** Plan de ajuste e implementación de protocolos para la gestión del servicio farmacéutico en los establecimientos de la región.
- **Fase del Proyecto**: EVALUACION
- **Actividad de Proyecto**: REALIZAR EL EVENTO DE SOCIALIZACION DE LOS PROTOCOLOS Y AUTO EVALUACION

- **Competencia**: SURTIR PRODUCTOS FARMACEUTICOS
- **Resultados de Aprendizaje Alcanzar**: APLICAR ACCIONES DE MEJORA DE ACUERDO CON RESULTADOS DEL PLAN DE EXHIBICION DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS IMPLEMENTADO
- **Duración de la Guía:** 48 horas

2. PRESENTACION

- La prestación del servicio farmacéutico en Colombia es de gran importancia para todo el sector salud razón por la cual es nuestro deber "Comprender y verificar la normatividad vigente para el uso correcto de los medicamentos de origen natural , homeopáticos , suplementos dietarios y cosméticos así como prevenir eventos asociados al uso incorrecto de medicamentos y dispositivos médicos desde la atención y dispensación en el servicio farmacéutico teniendo en cuenta su clase ,complejidad, naturaleza y características", a partir de la profundización de los conocimientos y realización de las acciones descritas en la siguiente guía te invito a realizar la exploración de saberes previos, la apropiación del aprendizaje y la aplicación del conocimiento, que conduzcan a alcanzar los Resultados de aprendizaje planteados en esta fase del proyecto y reunir las Evidencias o Actividades de Aprendizaje.

3. FORMULACION DE LAS ACTIVIDADES DE APRENDIZAJE

-

- ELABORAR LA IMAJEN CORPORATIVA EN LA QUE SE DEMUESTREN LAS TECNICAS DE MERCHANDISING Y LA CORRECTA EXHIBICION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MEDICAMENTOS Y/O DISPOSITIVOS MEDICOS SEGÚN EL TIPO DE ESTABLECIMIENTO.

- Ambiente Requerido: Ambiente simulación en salud y simulador.
- Materiales: videobeam , monitor , equipos portátiles , tablero , simulador

4. ACTIVIDADES DE EVALUACIÓN

Evidencias de Aprendizaje	Criterios de Evaluación	Técnicas e Instrumentos de Evaluación
Evidencias de Conocimiento :	Explica la normatividad farmacéutica de acuerdo a los procesos desarrollados en los servicios farmacéuticos.	Cuestionario de Preguntas Lista de chequeo Desempeño / Producto
Evidencias de Desempeño	Identifica la documentación y recurso humano requeridos para el funcionamiento de los establecimientos farmacéuticos según normatividad.	Lista de chequeo Desempeño / Producto
Evidencias de Producto:	Conoce las condiciones de infraestructura, dotación y equipos que deben cumplir las áreas del servicio farmacéutico para su funcionamiento y desarrollo de los procesos según normatividad.	Cuestionario de Preguntas Final

5. GLOSARIO DE TERMINOS

Consultar Material de Apoyo en la Plataforma LMS (Black Board).

http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/

6. REFERENTES BILBIOGRAFICOS

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjvyLCNp-vgAhUix1kKHbKbB68QFjABegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.saludcapital.gov.co%2Fsitios%2FVigilanciaSaludPublica%2FDocuments%2FLegislaci%25C3%25B3n%2F6%2520Otros%2FFORMATOS_RES_004651_de_2005.xls&usg=AOvVaw3OpSF5nxZblf6Z0aPG2nlo

https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/resolucion%2000014478%20de%202006.pdf

https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/sdmdu.pdf

https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2611.pdf

https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/resolucion-444-de-2008.pdf

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjsq87-p-vgAhVIjlkKHaH2AKkQFjAAegQIChAC&url=https%3A%2F%2Fwww.invima.gov.co%2Fprocesos%2Farchivos%2Fprocesos_eliminados%2FCapacitacion_y_asistencia%2F2008%2FVersiones%2520anteriores%2FVersion%25201%2FPM06-CAT-G22.ppt&usg=AOvVaw1aw82FxqRDsZ2AfjeMWI-a

http://www.mcg.com.ve/_catalog/unidosis.pdf

https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/resolucion-444-de-2008.pdf

7. CONTROL DEL DOCUMENTO

	Nombre	Cargo	Dependencia	Fecha GFPI-F-135 V01
Autor (es)	José Wilson Cabrera	Instructor	Salud	01 / 10 /2020

	JOSE WILSON CABRERA **Eduard Ivan Piedrahita**			

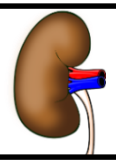
8. CONTROL DE CAMBIOS(diligenciar únicamente si realiza ajustes a la guía)

	Nombre	**Cargo**	**Dependencia**	**Fecha**	**Razón del Cambio**
Autor (es)					

Código de abreviaturas utilizadas

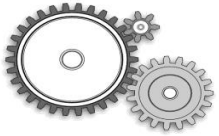
CODIGO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

FICHA FARMACOLÓGICA


Eliminación renal


Farmacocinética


Metabolismo hepático


Mecanismo de acción


Efectos adversos


Precauciones


Contraindicaciones

CODIGO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

FORMAS FARMACÉUTICAS


Comprimidos


Cápsulas


Gotas/gotero



Jarabe


Inyectable

CAPÍTULO 1

Nociones de farmacología general.

Introducción a la psicofarmacología

Índice temático

Nociones de farmacología general

- Conceptos básicos de farmacología
- Fases de la farmacología humana
- Farmacocinética
- Vías de administración de fármacos
- Parámetros farmacocinéticos
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción
- Farmacodinamia
- Eficacia
- Receptores
- Formas farmacéuticas
- Sistemas de liberación modificada

Índice temático

Introducción a la psicofarmacología

- Neuronas
- Sinapsis
- Neurotransmisión
- Bloqueo de la recaptación de neurotransmisores
- Clasificación de los psicofármacos

Nociones de farmacología general

CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA



La **farmacología** es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos.

Un **fármaco** es toda sustancia química utilizada en el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de una enfermedad o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.



La **farmacocinética** estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en el que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo.



La **farmacodinamia** evalúa las acciones y efectos de los fármacos.

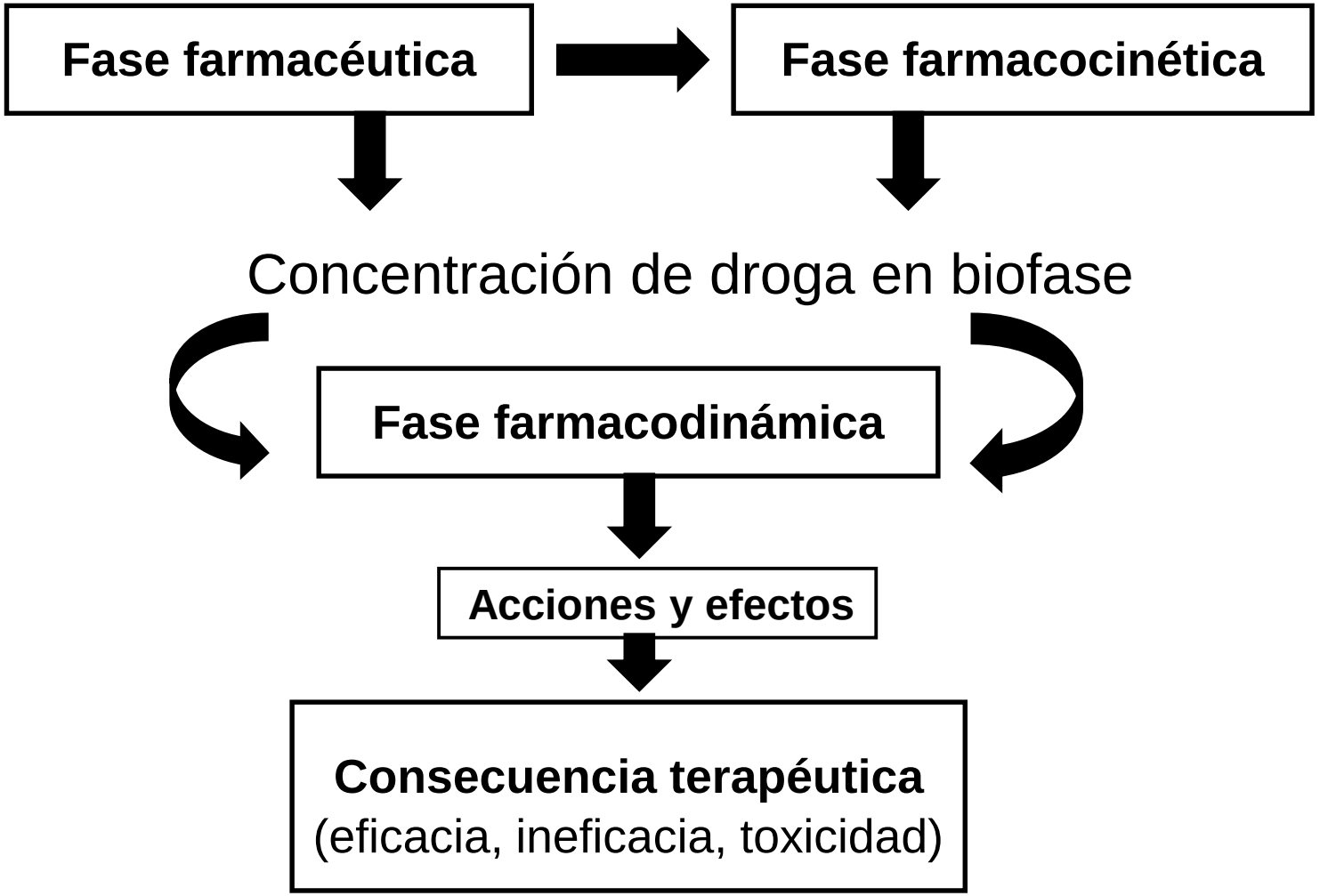
La **farmacología clínica** es la disciplina que analiza las propiedades y el comportamiento de los fármacos cuando son aplicados a un ser humano sano o enfermo.



La **farmacología terapéutica** establece las pautas de tratamiento racional que deben seguirse en los diversos procesos patológicos.

FASES DE LA FARMACOLOGÍA HUMANA

Todo medicamento, cualquiera sea su vía de administración, cumple necesariamente con una **fase farmacéutica**, una **fase farmacocinética** y una **fase farmacodinámica**.



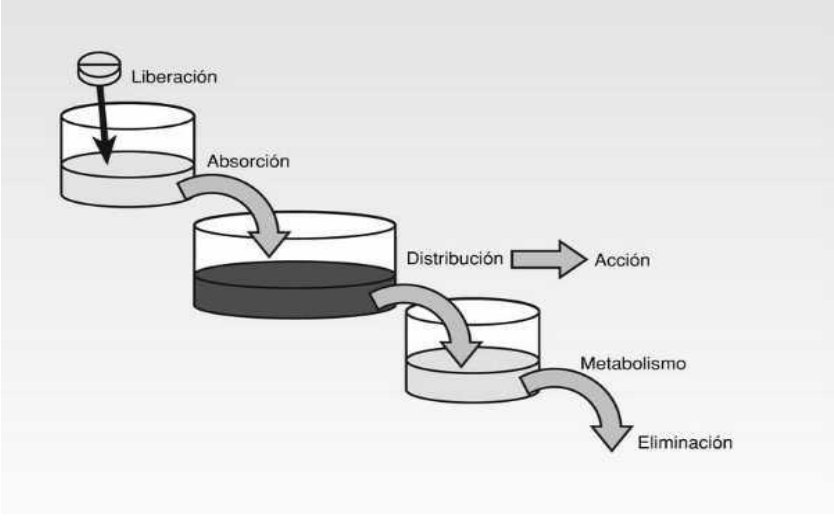
FARMACOCINÉTICA

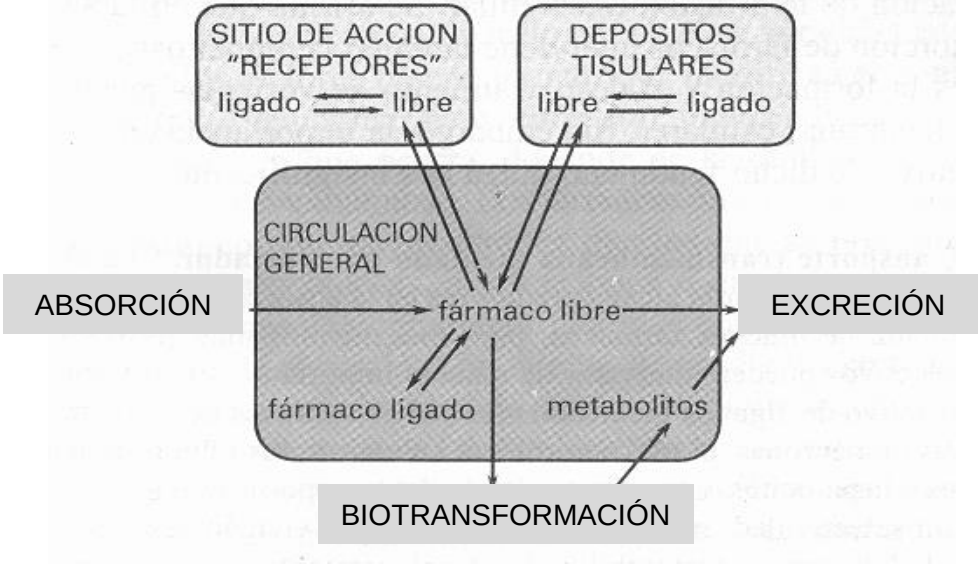
Farmacocinética → Es un conjunto de procesos que determina la **concentración de las drogas en la biofase**, como así también el estudio de cada uno de estos procesos.

Absorción
Distribución
Metabolismo
Excreción

← Estos incluyen la *absorción*, *distribución*, *metabolismo* y *excreción* de las moléculas de un principio activo.

← La farmacocinética es un *proceso* ***dinámico***, donde todos los fenómenos mencionados anteriormente ocurren simultáneamente.





VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS



Vías de administración de fármacos





Existen dos formas generales de vías de administración de fármacos: la **enteral** (oral, sublingual, rectal) y la **parenteral** (intravenosa, intramuscular, subcutánea). Además, hay otras vías de administración de los fármacos, como la *inhalatoria*, *dérmica* y *nasal*, entre otras.

Cada una de estas vías de administración presentan ventajas y desventajas que condicionan su elección por parte del médico tratante. Asimismo, los fármacos presentan determinadas vías de administración de acuerdo a su tipo de absorción, sus propiedades fisicoquímicas y las preparaciones farmacéuticas disponibles.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS



Parámetros farmacocinéticos

La **vida media** es el tiempo en el cual la concentración de un fármaco, en un compartimiento determinado, se reduce a la mitad (50%). Todos los fármacos tienen una vida media, como así también sus metabolitos activos o inactivos.

La **latencia de absorción** es el tiempo que transcurre entre la administración de un fármaco y la detección de la presencia del mismo en la sangre.

La **concentración mínima eficaz** es la concentración del fármaco por encima de la cual se observa el efecto terapéutico.

La **duración de la acción** es el tiempo transcurrido entre el momento en el que se alcanza la concentración mínima eficaz y el momento en que desciende por debajo de esta.

El **pico plasmático** es la máxima concentración plasmática que alcanza un fármaco en el organismo luego de su administración. Se suele medir el valor (concentración máxima o C_{max}) y el momento en el que se alcanza (T_{max}) la máxima concentración de una droga. Un pico plasmático elevado y precoz indica una mayor velocidad de absorción de un fármaco, mientras que un pico plasmático más elevado pero más tardío indica una menor velocidad.

ABSORCIÓN

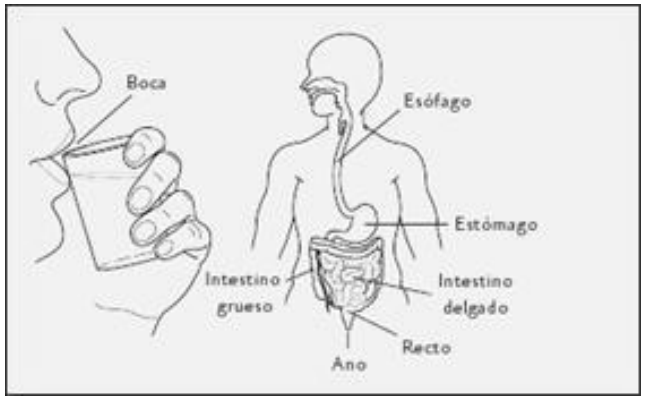
Absorción

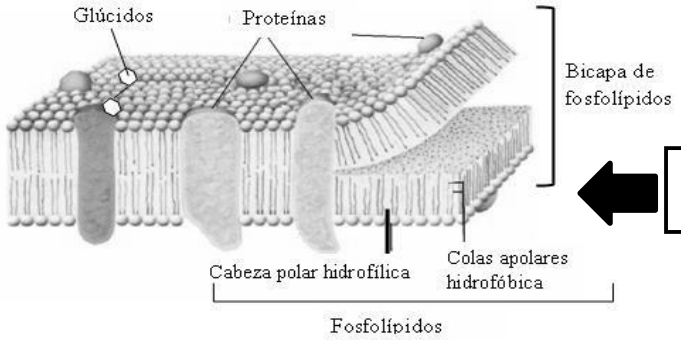


Se denomina **absorción** al pasaje de una droga desde un compartimiento en comunicación con el exterior a la sangre del compartimiento presistémico.

La absorción comprende los procesos de *liberación* del fármaco de su forma farmacéutica (cápsula, comprimido), su *disolución en líquidos*, la entrada de la droga en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de *transporte* y la *eliminación presistémica*.

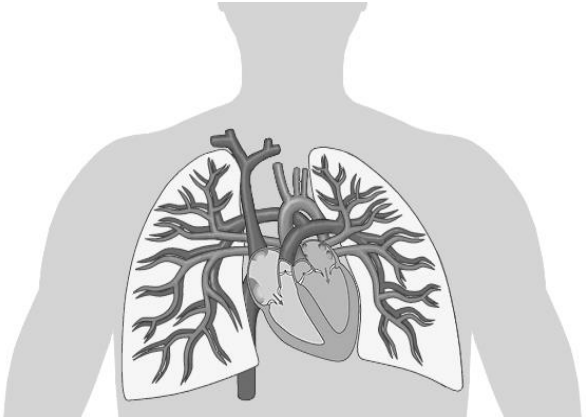
Todos los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución y eliminación requieren el pasaje de las moléculas del fármaco a través de las **membranas biológicas**, las cuales están formadas por una doble capa de lípidos en la que se intercalan proteínas.





Esquema de la membrana plasmática de las células humanas

ABSORCIÓN

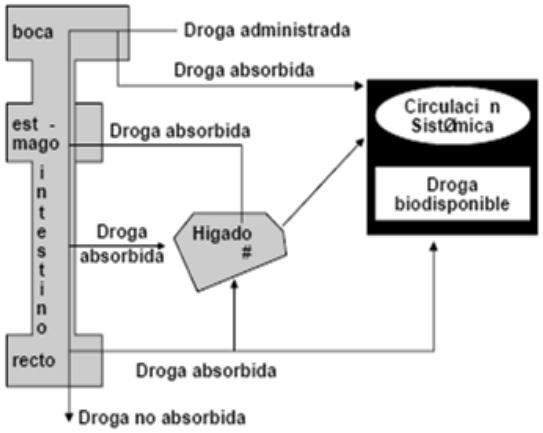


Absorción

Una molécula de droga alcanza la **circulación sistémica** cuando llega a las venas pulmonares. Al conjunto de elementos ubicados entre el sitio de absorción y las venas pulmonares se lo denomina **compartimiento presistémico**.

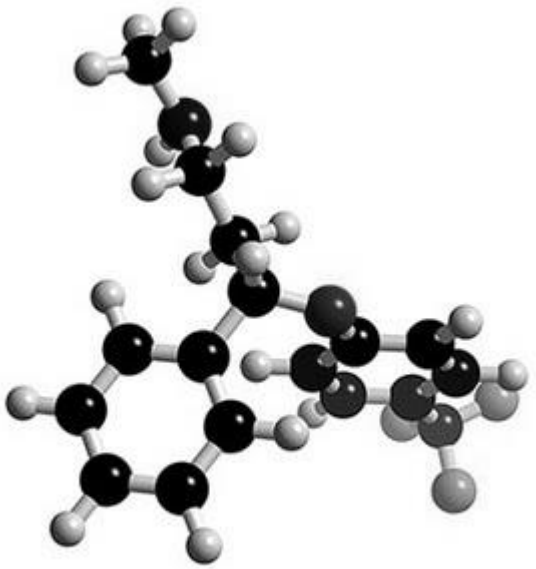
En el *compartimiento presistémico*, cada molécula de droga puede o no ser extraída, acumulada, biotransformada y/o excretada, por lo que no necesariamente toda el fármaco absorbido llega a la circulación general.

La cantidad de droga que llega a la circulación general se denomina **droga biodisponible**. Por ejemplo, si se administra 100 mg de un fármaco y luego de su eliminación presistémica llegan 25 mg de la droga a la circulación sistémica, estos 25 mg de la droga es el porcentaje de droga biodisponible que generará un efecto farmacológico.

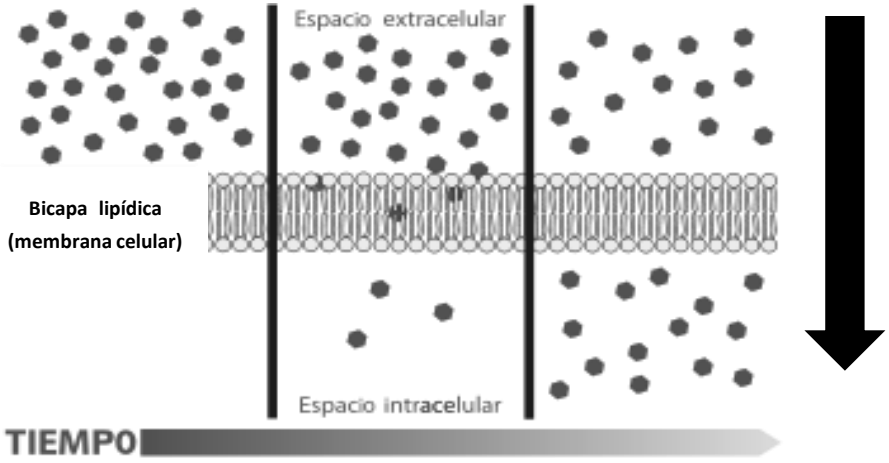


ABSORCIÓN

La **difusión simple** es el mecanismo de transporte de fármacos más utilizado. La mayor parte de los fármacos tienen un tamaño pequeño o mediano que permite su pasaje a través de las membranas plasmáticas, por medio de la difusión a favor de un gradiente de concentración (de mayor a menor concentración) cuando no están ionizados (presencia de carga en su molécula).



Pasaje de la droga



La velocidad del pasaje de las drogas, según la **ley de Fick**, será mayor cuanto *mayor sea el gradiente de concentración del fármaco*, cuando el *tamaño de la molécula sea menor* y su *liposolubilidad sea mayor*.

ABSORCIÓN

La **eliminación presistémica (EP)** es el conjunto de procesos de la ausencia de absorción de un fármaco asociada a la eliminación del mismo antes de llegar al ventrículo izquierdo.

El fármaco que llega a la circulación sistémica se denomina **droga biodisponible (DB)**. La droga biodisponible se calcula así:

$$DB = D - EP$$

La **fracción biodisponible (FB)** es la porcentaje de la *dosis de un fármaco administrado (D)* que llega a la circulación sistémica. La fracción biodisponible se calcula de la siguiente manera:

$$FB = DB/D$$

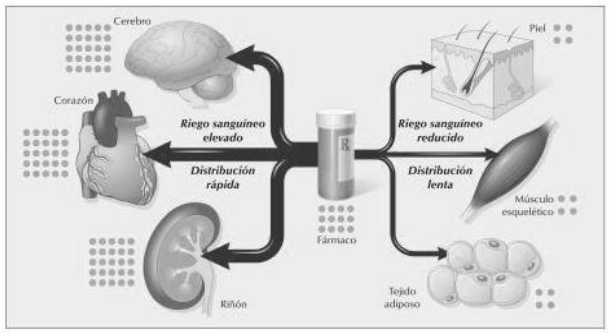
DISTRIBUCIÓN

Distribución

La **distribución** de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar (*biofase*), los órganos que lo eliminarán y condiciona las concentraciones que alcanzarán en cada tejido. La distribución se encuentra en el centro de todos los procesos farmacocinéticos.

La droga disuelta en el agua del plasma se denomina **droga libre**, a diferencia de la **droga unida** a proteínas o células sanguíneas.

La droga libre en plasma pasa al líquido intersticial y luego ingresa o no a las células, pudiendo acumularse en algunas de ellas. Solamente la droga libre puede generar una acción farmacológica, debido a que es necesaria la interacción entre fármaco y receptor para poder desencadenar un efecto farmacológico. La droga unida necesita desligarse de su unión a proteínas para poder acceder a la biofase y generar una acción farmacológica.



DISTRIBUCIÓN

Distribución

El fármaco disuelto en la sangre (*droga libre*) pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este pasaje de la droga depende de las características del fármaco (*tamaño de las moléculas, liposolubilidad y grado de ionización*), de su unión a las proteínas plasmáticas (droga unida), del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar y de las características del endotelio capilar.



Un **fármaco muy liposoluble** (más afín a los lípidos) accede más fácilmente a los órganos que están muy irrigados (cerebro, corazón, hígado o riñones) y mucho más despacio en el músculo y, finalmente, ingresará con mayor lentitud a la grasa y a otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas. La *liposolubilidad* habla de la afinidad de una sustancia por otra de características similares a los lípidos (grasas).

METABOLISMO

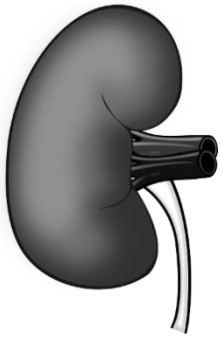
Metabolismo

Se denomina **biotransformación o metabolismo** a la modificación de una molécula por medio de una reacción química catalizada por enzimas.

Las características *lipofílicas* (afinidad por los lípidos) facilitan el pasaje de las drogas a través de las membranas plasmáticas y su posterior acceso al sitio de acción (biofase).

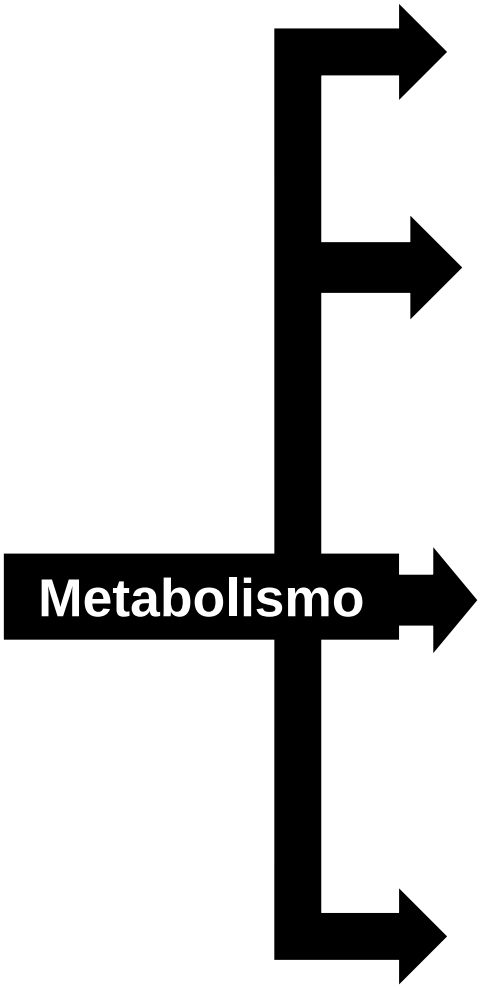
El metabolismo de los fármacos en metabolitos inactivos y más hidrofílicos (afines al agua) es importante para que puedan ser eliminados del cuerpo.

El **hígado** es el órgano más importante de metabolización de los fármacos. La mayor parte de las drogas que se eliminan por biotransformación son metabolizadas en el hígado. El **riñón** también es importante en la biotransformación de algunas drogas.





METABOLISMO



La mayor parte de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a **metabolitos**, que pueden ser activos, inactivos o tóxicos.

Las reacciones de biotransformación generan metabolitos inactivos *más polares*, que son fácilmente excretados del organismo. En ocasiones, el metabolismo de un fármaco puede generar metabolitos con una actividad biológica más potente o con propiedades tóxicas.

Generalmente los **metabolitos** son *más polares*, *más hidrosolubles* y *menos liposolubles* que la droga original, facilitando la eliminación de estos metabolitos del cuerpo. Frecuentemente los metabolitos son *inactivos* o mucho menos activos que la droga original (droga madre).

La velocidad con la que se metaboliza cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración en la sangre dependen de un patrón metabólico genéticamente establecido en cada individuo y de la influencia de factores fisiológicos, patológicos e iatrogénicos.

METABOLISMO

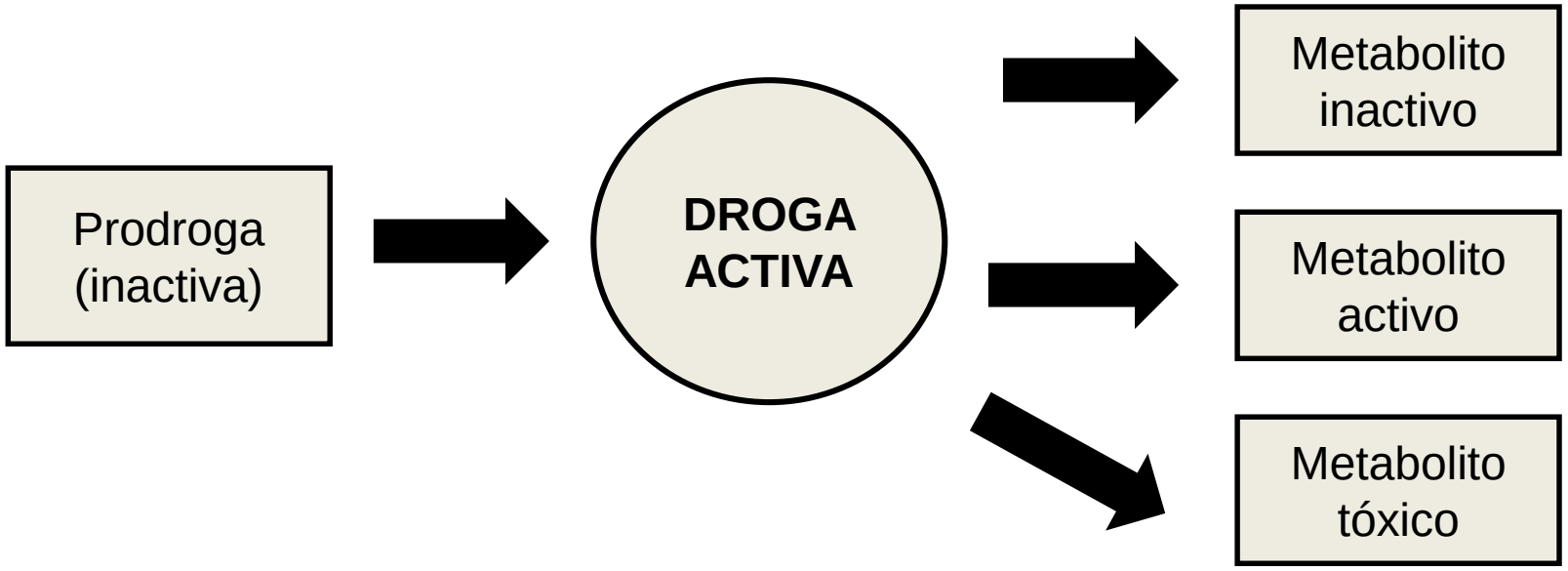
DROGA
más liposoluble
menos hidrosoluble

→

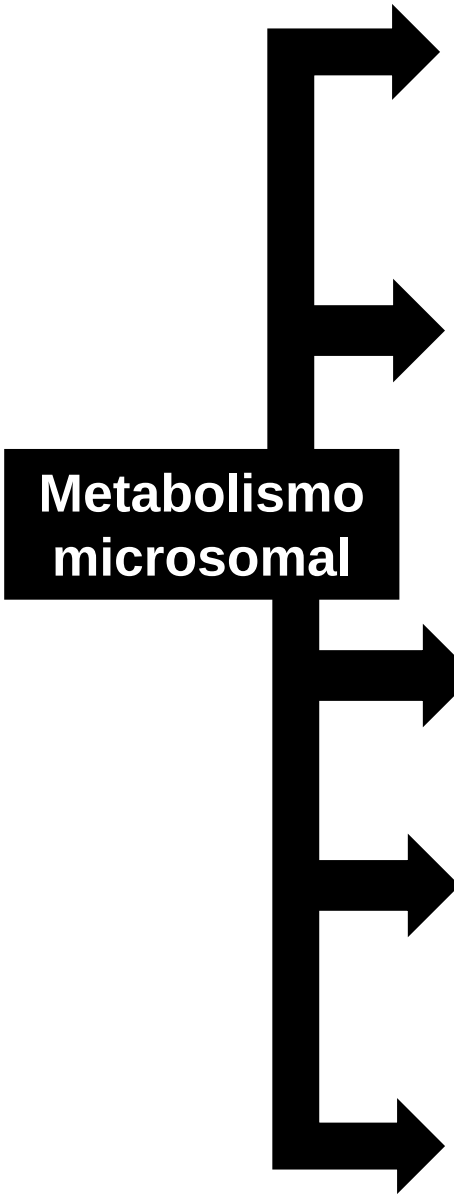
METABOLITO
menos liposoluble
más hidrosoluble

Mayor liposolubilidad (mejor difusión en las barreras biológicas)

- Menor unión a proteínas
- Peor difusión en las barreras biológicas
- Menor reabsorción renal



METABOLISMO MICROSOMAL



Hay una serie de procesos enzimáticos involucrados en el metabolismo de los fármacos que pueden alterar la cantidad de fármaco que permanece en el organismo. Estos procesos son los siguientes:

1) Inducción enzimática: es el aumento de la concentración de las enzimas biotransformadoras que incrementa la velocidad de reacción enzimática. El aumento de concentración puede ser por el aumento de la síntesis o por la disminución de la degradación de las enzimas.

2) Represión enzimática: es la disminución de la velocidad de reacción enzimática debido a la disminución de la concentración de enzima.

3) Estimulación enzimática: es el incremento de la velocidad de reacción enzimática sin aumentar la concentración enzimática.

4) Inhibición enzimática: es la consecuencia de la inhibición efectuada por los fármacos sobre la actividad enzimática.

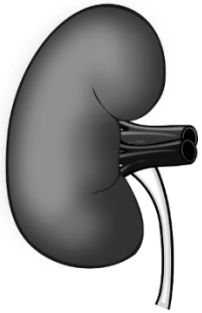
EXCRECIÓN

Excreción

La **excreción** es uno de los mecanismos utilizados por los fármacos y sus metabolitos (inactivos, activos y tóxicos) para eliminarse del organismo.



Las dos vías de excreción de fármacos más frecuentes son la *renal* y la *biliar*.



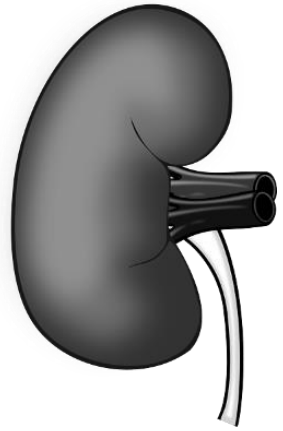
Los fármacos se eliminan del organismo, ya sea en *forma inalterada* (moléculas de la fracción libre o droga libre) o *modificados* como metabolitos inactivos, tóxicos o activos. Los órganos eliminan con mayor eficiencia los compuestos polares (hidrofílicos, más afines al agua) que aquellas sustancias no polares. Por lo tanto, los fármacos liposolubles no se pueden eliminar en forma efectiva y rápida hasta que son metabolizados a compuestos más polares.

Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por *vía urinaria*, *vía biliar-entérica*, sudor, saliva, leche materna y epitelios descamados (piel).

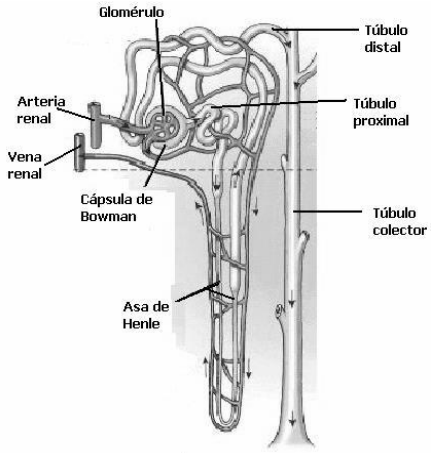
EXCRECIÓN RENAL

Excreción

La **excreción renal** es la vía más importante de excreción de los fármacos, siendo relevante cuando las drogas se eliminan en forma exclusiva por esta vía, en forma inalterada (moléculas de la fracción libre) o como metabolitos (inactivos, activos, tóxicos).



El **nefrón** es el principal sistema de excreción renal de drogas.



La excreción es el resultado de la combinación de los procesos de *ultrafiltración*, *reabsorción* y *secreción tubular.*

FARMACODINAMIA

Farmacodinamia

Definición

La **farmacodinamia** estudia las acciones y los efectos de los fármacos. Los fármacos se caracterizan por aumentar o disminuir (estimulación o inhibición) las funciones propias de una célula, tejido u organismo. Es importante tener en cuenta que los fármacos **no crean funciones nuevas**.

Mecanismo de acción

Es el proceso a través del cual un fármaco ejerce la *acción farmacológica* que se evalúa en el órgano efector (por ejemplo, el estímulo de un receptor, la inhibición de una enzima, el bloqueo de un receptor o la inhibición de la recaptación de un neurotransmisor). El resultado final es un *efecto farmacológico*.

Biofase

Es el *sitio* donde un fármaco ejerce sus acciones específicas (sitio de acción molecular). Los niveles de acción de un fármaco pueden ser molecular, subcelular, celular y tisular (tejidos), como así también el organismo entero y la sociedad misma.

FARMACODINAMIA

Acciones farmacológicas

Son las consecuencias de la combinación o interacción de un fármaco con una célula que desencadena modificaciones químicas, físicas o fisiológicas.

Receptores

El mecanismo de acción de un fármaco puede ser mediado a través de la interacción con elementos celulares específicos llamados **receptores**

Los **receptores** son elementos macromoleculares con los que interactúan los fármacos para producir sus efectos biológicos

Los fármacos suelen tener diferente **afinidad de unión** a los receptores y desencadenan modificaciones que representan una *cantidad* de activación celular que depende de la **actividad intrínseca o eficacia** de cada fármaco en particular

EFICACIA

Actividad intrínseca o eficacia

La **actividad intrínseca,** también denominada **eficacia,** es la relación que existe entre el máximo efecto obtenido con la administración de un fármaco con respecto al máximo efecto que se puede obtener en el sistema (órgano, tejido, célula).

De acuerdo a la ***eficacia*** que posee un fármaco, puede clasificarse como:

- Un **agonista**, cuando una droga genera el máximo efecto que el sistema puede desarrollar.

- Un **agonista inverso**, cuando genera el máximo efecto contrario que el sistema puede desarrollar.

- Un **agonista parcial**, cuando un fármaco genera un efecto intermedio.

- Un **antagonista**, cuando el fármaco no puede, por si mismo, generar un efecto clínico ya que solamente bloquea el receptor donde actúa un agonista endógeno (por ejemplo, una hormona o un neurotransmisor).

EFICACIA

Un ***agonista*** suele unirse a un tipo específico de receptor, desencadenando un efecto determinado (por ejemplo, secreción de una hormona o liberación de un neurotransmisor)

≠

Un ***antagonista* o *bloqueante*** se une a un receptor e impide que un agonista endógeno (como una hormona o un neurotransmisor) o un agonista exógeno (por ejemplo, un fármaco) se una al receptor. Por lo tanto, un antagonista genera el efecto contrario al esperado. Esto no es por una acción directa, sino por dificultar la libre unión del receptor a su agonista

RECEPTORES



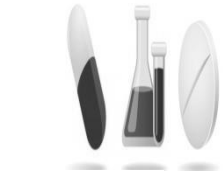
Los **receptores** se pueden encontrar en la superficie de la *membrana plasmática* o en el *citoplasma de la célula*. Los receptores de la membrana celular están en permanente recambio. En el caso de los receptores intracelulares, es necesario que el fármaco ingrese al interior de la célula

La **densidad (cantidad) de receptores** que se encuentran disponibles en la membrana plasmática de una célula puede variar, ya sea aumentando en número (*up regulation*) o reduciendo en número (*down regulation*). Esto puede generar modificaciones en la respuesta biológica a los medicamentos

FORMAS FARMACÉUTICAS



Formas farmacéuticas





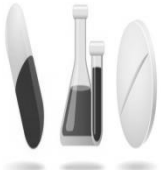
Una **forma farmacéutica** es la disposición individualizada a la que se adaptan los fármacos o principios activos y los excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un **medicamento**. Es la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración.

El objetivo principal es el de normalizar la dosis de un medicamento. Al principio, se elaboraban para poder establecer unidades que tuvieran una dosis fija de un fármaco con el que se pudiera tratar una determinada patología.

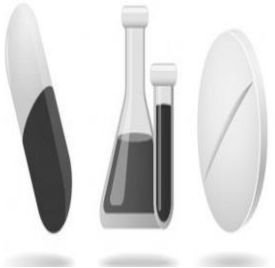
Una forma farmacéutica determina la eficacia del medicamento, ya sea permitiendo la liberación del principio activo de manera lenta o en su lugar de mayor eficiencia en el tejido blanco (biofase), evitando daños al paciente por interacciones químicas, solubilizando las sustancias insolubles, mejorando los sabores de los fármacos y modificando el aspecto visual.

FORMAS FARMACÉUTICAS





Formas farmacéuticas





Cápsula: es un pequeño contenedor de consistencia sólida (duro o blando) y en su interior se encuentra un principio activo a administrar por vía oral.

Comprimidos: es una forma farmacéutica sólida que contiene uno o más principios activos con actividad terapéutica y diversos excipientes. Se obtienen aglomerando, por compresión, una cantidad constante de partículas de una droga. Se administra por vía oral, sublingual, vaginal y rectal.

Vial: es un frasco de pequeño tamaño que contiene un fármaco inyectable en forma de polvo o líquido, del cual se van extrayendo cantidades determinadas.

Jarabe: es una solución acuosa de alta concentración de hidratos de carbono en donde se encuentra disuelto un principio activo.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Sistemas de liberación modificada

Los **medicamentos de liberación modificada** son aquellos en los que la velocidad y el lugar de liberación del principio activo es diferente de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía.

Con los fármacos de liberación modificada se *logran objetivos terapéuticos difíciles* de conseguir con las formas tradicionales y se hace *más cómodo* el tratamiento, ya que se logra reducir el control de la medicación por parte del paciente.

En muchas patologías, el *régimen posológico ideal* es aquel con el cual se consigue *inmediatamente* una concentración terapéutica aceptable de fármaco en el lugar de acción (biofase) y esta concentración se mantendría *constante* durante todo el tiempo del tratamiento.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Sistemas de liberación modificada

Se define como **liberación** al proceso mediante el cual un principio activo (fármaco) presente en una forma de dosificación determinada llega a estar disponible para su **absorción**.

En las formas farmacéuticas sólidas, en las que el medicamento no está de antemano disuelto (*comprimidos, cápsulas, tabletas*), el proceso de liberación comprende la *desintegración*. La liberación implica la *disolución* del principio activo en los fluidos corporales. El fármaco debe estar en condiciones adecuadas para su absorción (en su forma libre, no asociado con ninguna macromolécula, como es el caso de las proteínas).

Algunos ejemplos de psicofármacos de liberación modificada disponibles en el mercado farmacéutico argentino son:

- ✓ Quetiapina XR (liberación prolongada)
- ✓ Paroxetina CR (liberación controlada)
- ✓ Venlafaxina XR (liberación retardada)
- ✓ Zolpidem CR (liberación prolongada)
- ✓ Lamotrigina XR (liberación extendida)
- ✓ Carbamazepina LC (liberación controlada)

Introducción a la psicofarmacología

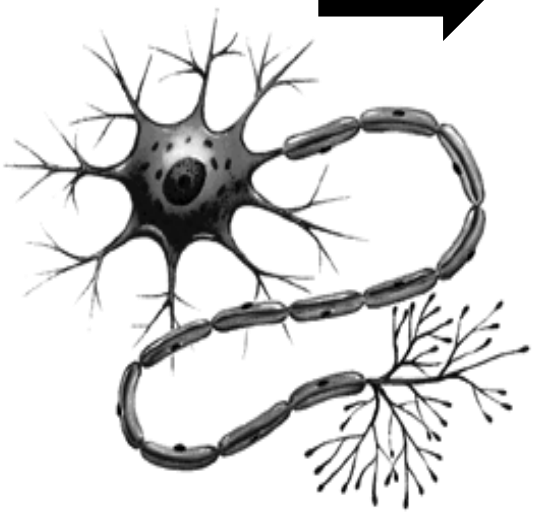
NEURONAS

Neuronas

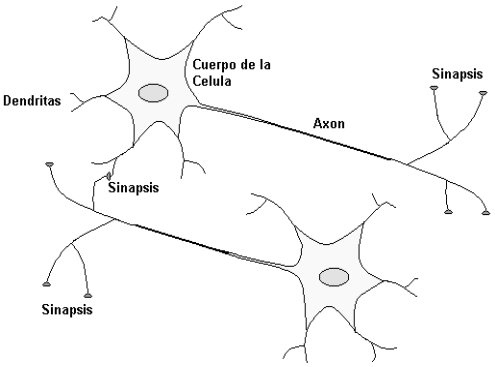
Las **neuronas** o **células nerviosas** son las unidades funcionales del *sistema nervioso*. Se especializan en recibir estímulos y conducir impulsos nerviosos. Se encuentran dispuestas en forma de red de comunicaciones interconectadas de diferentes neuronas que transmiten señales de una parte a otra del sistema nervioso.

Son **células de comunicación** del cerebro. Las neuronas están unidas a otras miles de neuronas, en contacto a través de la denominada *sinapsis*. De acuerdo a su tamaño, forma y localización, cada neurona cumple una función determinada (movimiento, sensibilidad).

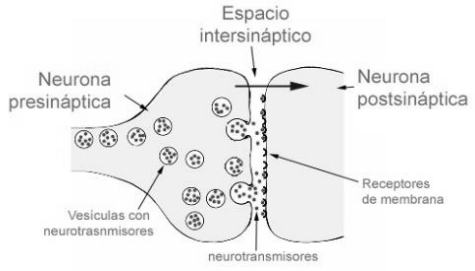
Están formadas por un cuerpo celular llamado *soma* y por las *dendritas*, que cumplen la función de transmitir la información con otras neuronas. El axón es la prolongación más larga de la neurona y permite el transporte de sustancias producidas en el cuerpo neuronal (neurotransmisores).



SINAPSIS



Sinapsis



Es una *unión entre neuronas especializadas* o entre una neurona y una célula efectora (glándula o músculo). En esta unión se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso.

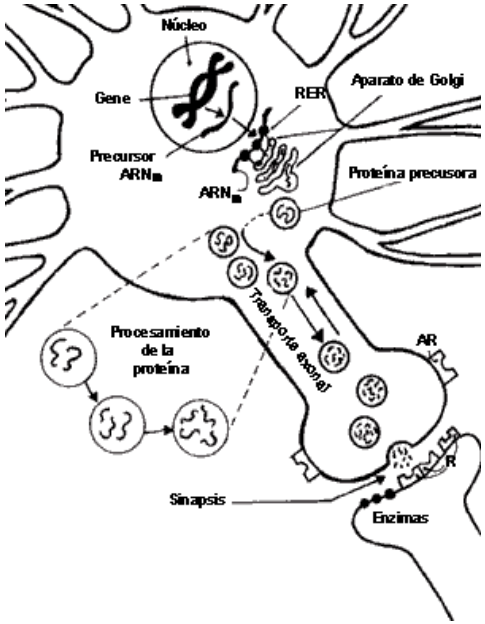
El *impulso nervioso* se inicia con una descarga química que origina una corriente eléctrica en la membrana de la *célula presináptica* (célula emisora). Una vez que este impulso nervioso alcanza el extremo del axón (la conexión con la otra célula), la propia neurona segrega un tipo de sustancia química llamada **neurotransmisor**, que se encuentran en el espacio sináptico.

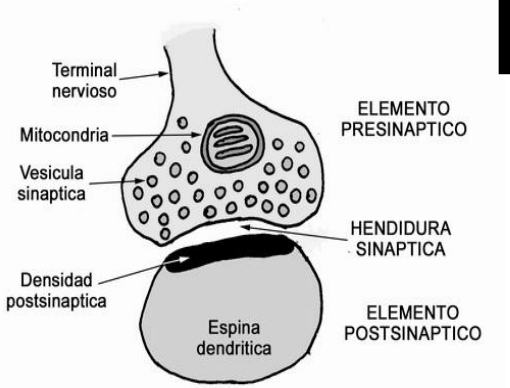
Los neurotransmisores segregados, tales como la noradrenalina, serotonina o acetilcolina, pueden excitar o inhibir la acción de la otra célula, llamada *célula post sináptica*.

La **brecha sináptica** o **espacio sináptico** es el espacio intermedio entre la neurona transmisora (presináptica) y la neurona postsináptica o receptora.

NEUROTRANSMISIÓN

Neurotransmisión





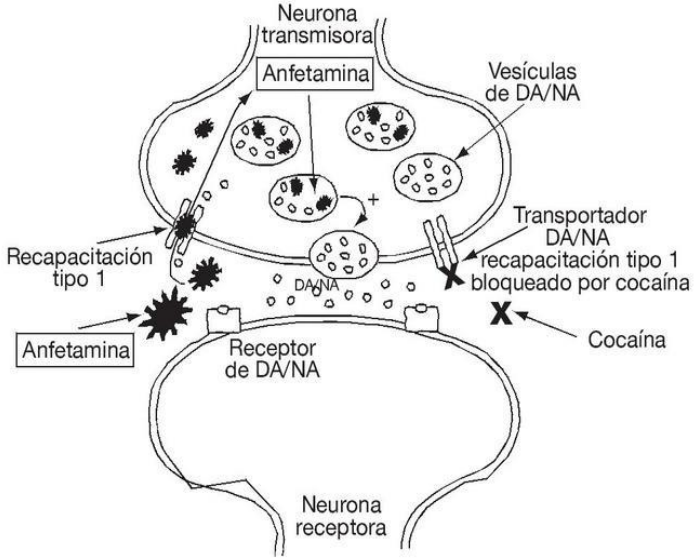
Es el proceso por el cual una neurona envía una señal química a otra neurona, la cual modifica su funcionamiento.

Este proceso es fundamental en la psicofarmacología, ya que los psicofármacos modifican la transmisión de los diferentes neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA).

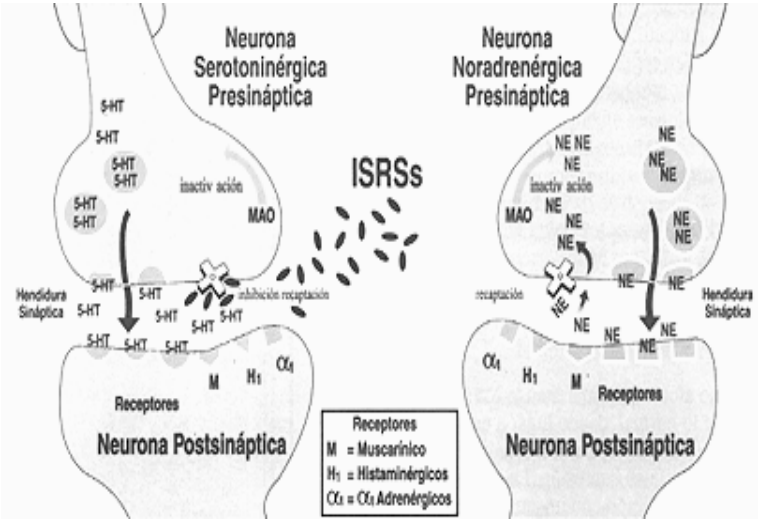
Es un tipo de secreción *parácrina* (una sustancia que actúa sobre células vecinas) y *autócrina* (una sustancia que se actúa sobre la propia célula que la secreta).

Presenta diferentes etapas: biosíntesis de neurotransmisores, almacenamiento de los mismos, liberación, interacción con los receptores y terminación de acción.

BLOQUEO DE LA RECAPTACIÓN DE NEUROTRANSMISORES



El **bloqueo de la recaptación** de neurotransmisores aminérgicos (serotonina, noradrenalina, dopamina) genera una mayor biodisponibilidad de dichos neurotransmisores en la brecha (espacio) sináptica. Por lo tanto, estos estimulan a los receptores ubicados en la membrana plasmática de las neuronas, ubicadas tanto antes (presinápticas) como después (postsinápticas) del espacio sináptico.



Dentro de los psicofármacos que bloquean la recaptación de neurotransmisores, se incluyen los antidepresivos *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),* los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA) o "antidepresivos duales"* , los *inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina,* la *mirtazapina* y la *trazodona*.

CLASIFICACIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Los **psicofármacos** se clasifican en:

- Antipsicóticos → ***Capítulo 2***
- Antidepresivos → ***Capítulo 3***
- Ansiolíticos e hipnóticos → ***Capítulo 4***
- Estabilizadores del estado de ánimo → ***Capítulo 5***
- Drogas para trastornos cognitivos → ***Capítulo 6***
- Drogas psicoestimulantes → ***Capítulo 7***

CAPÍTULO 2

Farmacología de las drogas antipsicóticas

Índice temático

- Historia de los antipsicóticos
- Bases orgánicas
- Cronología del desarrollo de los antipsicóticos
- ¿De qué se habla cuando se habla de esquizofrenia?
- Clasificación de los antipsicóticos
- Antipsicóticos típicos o neurolépticos
  - ¿A qué se hace referencia al hablar de las *vías dopaminérgicas?*
  - Efectos sobre los receptores de dopamina (DA)
  - Conceptos importantes sobre los antipsicóticos típicos
  - Efectos adversos de los antipsicóticos típicos
  - Características farmacocinéticas comunes a todos los antipsicóticos típicos
  - Haloperidol
  - Decanoato de haloperidol
  - Trifluperazina
  - Tioridazina
  - Clorpromazina
  - Levomepromazina
  - Clotiapina
  - Equivalencia de dosis entre los antipsicóticos típicos

Índice temático

- Antipsicóticos atípicos o de segunda generación
  - Mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos
  - Efectos de la acción sobre receptores
  - Clasificación de los antipsicóticos atípicos
  - Incidencia de efectos adversos en orden de frecuencia
  - Clozapina
  - Risperidona
  - Paliperidona
  - Asenapina
  - Sertindol
  - Olanzapina
  - Quetiapina
  - Ziprasidona
  - Aripiprazol
  - Lurasidona
  - Equivalencia de dosis entre los antipsicóticos atípicos

HISTORIA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

La *locura*, como un término ambiguo y poco específico, es conocida desde tiempos inmemorables. Sin embargo, recién a comienzos del siglo XIX, con Pinel y Esquirol, se incluye a los denominados *alienados mentales* dentro de la medicina y se comienza a considerar a la psicopatología como un problema médico y no solo jurídico o social.

En este contexto, se desarrolla la psicopatología y los grandes fenomenólogos de la psiquiatría comienzan a abordar la problemática de la clasificación de estos trastornos mentales. En este sentido, y con los conocimientos de la época, se marca una gran diferencia entre los trastornos, con una clara base orgánica (por ejemplo, parálisis general progresiva sifilítica) y los trastornos psíquicos (como la esquizofrenia). Este **dualismo** es una de las piedras angulares sobre las que se constituye la psiquiatría a lo largo del siglo XIX y hasta la mitad del siglo XX.

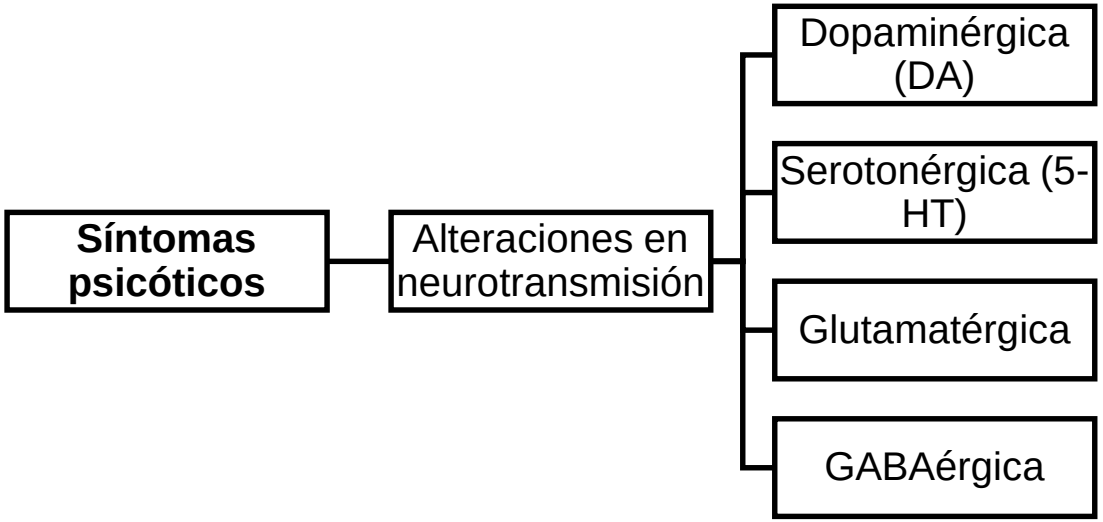
Hacia la década de 1950, el Dr. Henri Laborit comienza a experimentar con un nuevo anestésico: la *clorpromazina*. En los estudios que dirige, observa que al administrarla a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia los síntomas psicóticos disminuyen. Esto da pie al surgimiento de los antipsicóticos y a la consecuente revolución en el campo de la farmacología: la psicofarmacología. En este punto, al entender que una sustancia química puede alterar los síntomas psicóticos, se comienza a poner en tela de juicio a los trastornos como la esquizofrenia como únicamente fenómenos psíquicos.

BASES ORGÁNICAS

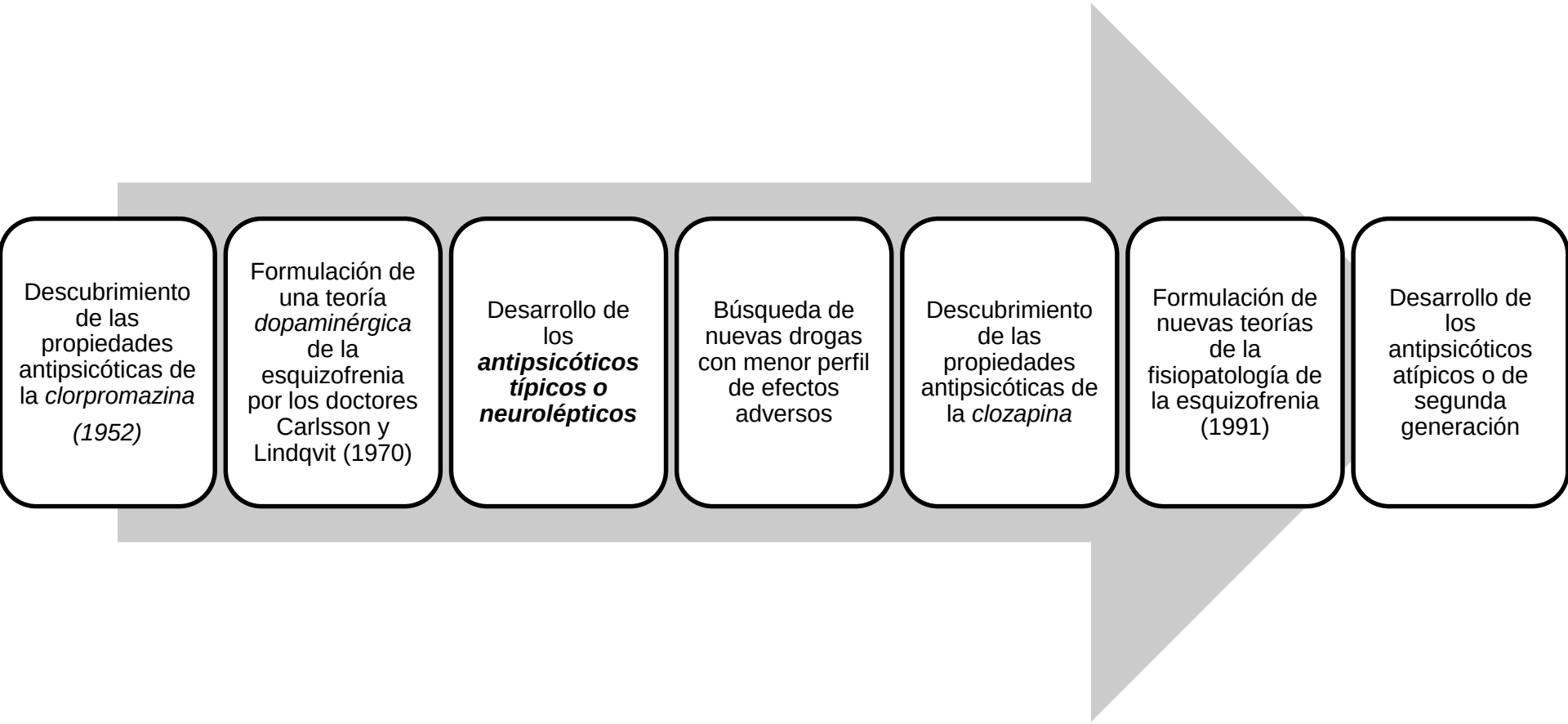
Cuando se estudió la farmacodinamia de la *clorpromazina*, se le adjudicó el efecto antipsicótico a la capacidad de bloquear receptores de dopamina en el sistema nervioso central (SNC).

Este postulado fue modificándose con el avance de nuevas líneas de investigación que demostraron que, a nivel orgánico, los síntomas psicóticos se atribuyen a alteraciones en varios tipos de neurotransmisión (dopaminérgica, glutamatérgica, serotonérgica y gabaérgica).

Este punto es importante, ya que al estudiar los mecanismos de acción de los antipsicóticos se observa que su efecto terapéutico está en relación con su capacidad de actuar sobre las vías de neurotransmisión antes mencionadas.



CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LOS ANTIPSICÓTICOS



¿DE QUÉ SE HABLA CUANDO SE HABLA DE ESQUIZOFRENIA?

Signos y síntomas

- **Síntomas positivos:**
  - Alucinaciones
  - Ideas delirantes
  - Alteraciones del lenguaje
  - Discurso y/o conducta desorganizada
  - Conducta catatónica
  - Agitación
- **Síntomas negativos:**
  - Aplanamiento afectivo
  - Retraimiento emocional
  - Abulia
  - Anhedonia
- **Síntomas cognitivos:**
  - Incoherencia en las asociaciones
  - Alteraciones de la fluidez verbal
  - Neologismo
  - Problemas para enfocar y mantener la atención
  - Alteración en el procesamiento de la información
  - Alteraciones en la concentración
- **Síntomas agresivos/hostiles:**
  - Hostilidad
  - Automutilación
  - Suicidio
  - Alteración en control de los impulsos
- **Síntomas afectivos**

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS

	ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS O NEUROLÉPTICOS	ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN
Incisivos	*Haloperidol*	*Aripiprazol*
	Trifluperazina	*Asenapina*
Transición	*Tioridazina*	*Clozapina*
		Lurasidona
		Olanzapina
		Paliperidona
		Quetiapina
Sedativos	*Clorpromazina*	*Risperidona*
	Clotiapina	*Sertindol*
	Levomepromazina	*Ziprasidona*
	Prometazina	

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS O NEUROLÉPTICOS

¿Qué son los antipsicóticos típicos o neurolépticos?

Constituyen un grupo de fármacos que se utilizan en el tratamiento de la psicosis (no solo de la esquizofrenia)

¿Qué les confiere la propiedad antipsicótica?

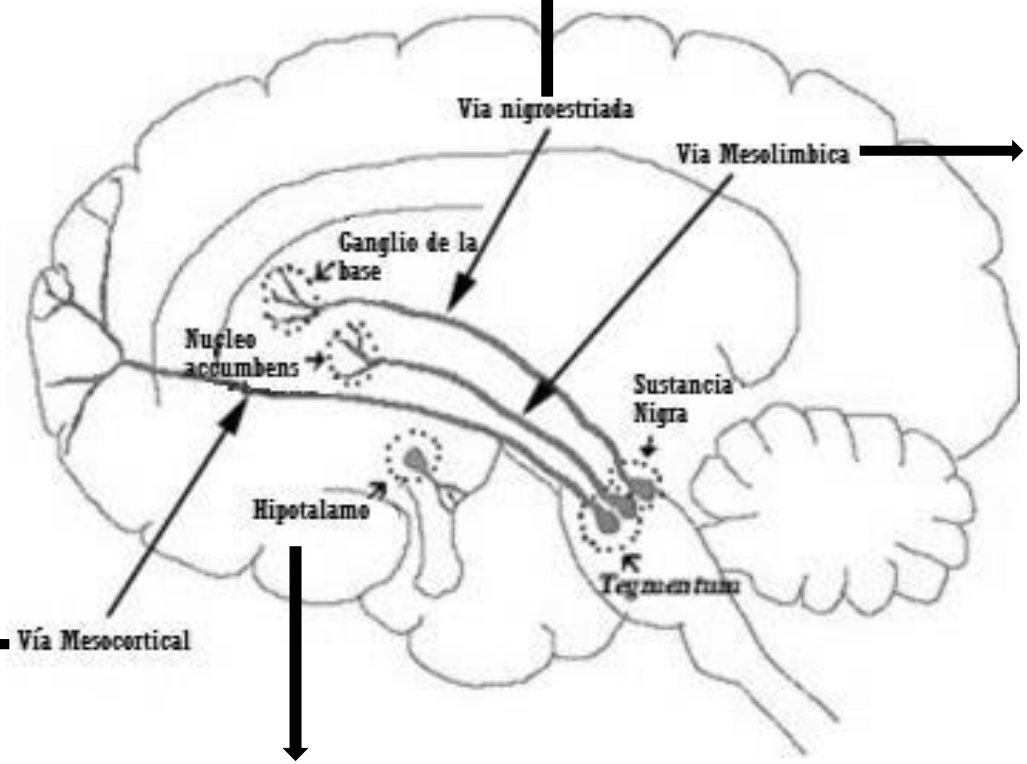
El efecto antipsicótico que poseen es otorgado por la capacidad de bloquear receptores dopaminérgicos a nivel de la vía mesolímbica y mesocortical

¿Cómo se los clasifica?

- Incisivos → Son los que bloquean los receptores de dopamina (DA) de formas más potentes (o en formas más *incisiva)*
- De transición → Potencia de bloqueo DA intermedia
- Sedativos → Baja potencia de bloqueo DA, alto bloqueo de receptores H_1 (lo que les confiere propiedades sedativas)

¿A QUÉ SE HACE REFERENCIA AL HABLAR DE LAS *VÍAS DOPAMINÉRGICAS?*

Sustancia nigra y ganglios de la base: control de movimientos



Área tegmental ventral y núcleo accumbens: relacionado con las sensaciones placenteras, euforia de las drogas, ideas delirantes y alucinaciones

Área tegmental ventral, corteza límbica y prefrontal: rol en síntomas positivos y negativos y en los efectos cognitivos de los antipsicóticos

Hipotálamo-hipofisaria: secreción de prolactina

BLOQUEO DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS (D_2)

VÍA	EFECTO ADVERSO	EFECTO TERAPÉUTICO
NIGROESTRIADA	Parkinsonismo	Tratamiento de trastornos de movimientos (neurológicos)
MESOLÍMBICA	Síndrome amotivacional Aplanamiento afectivo	***Efecto antipsicótico*** *(disminuye la presencia de alucinaciones y delirio)*
MESOCORTICAL	Anergia psíquica Disminución de la iniciativa	***Efecto antipsicótico*** *(disminuye los síntomas cognitivos de la enfermedad)*
TUBERO-INFUNDIBULAR	Hiperprolactinemia	-
ZONA QUIMIORECEPTORA	-	Efecto antiemético

Adaptado de *"Psicofarmacología práctica"*, Gabriela Jufe, tercera edición, editorial Polemos.

CONCEPTOS IMPORTANTES SOBRE LOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS



Cuanto mayor capacidad de bloqueo sobre receptores D_2 tenga un fármaco de este grupo, mayor será su ***potencia*** antipsicótica, o sea que mayor será su capacidad de disminuir los síntomas psicóticos con una menor dosis de la droga



Con este concepto en mente, los antipsicóticos atípicos se clasifican en:

- El grupo de los **incisivos** (***haloperidol y trifluperazina***) es de ALTA POTENCIA. A bajas dosis se consigue un efecto antipsicótico eficaz
- El grupo de los de **transición** (***tioridazina***) es de POTENCIA INTERMEDIA. Para lograr la misma eficacia que con los incisivos, se necesita una mayor dosis de la droga
- El grupo de los **sedativos** (***clorpromazina, levomepromazina*** *y* ***clotiapina***) es de BAJA POTENCIA. Para lograr el mismo efecto *antipsicótico* que con los incisivos, se requiere aún una mayor dosis del fármaco que con los de transición

CONCEPTOS IMPORTANTES SOBRE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS



*A dosis **EQUIVALENTES**, todos los antipsicóticos son igual de eficaces*



Equivalencia de dosis

HALOPERIDOL	TRIFLUPERAZINA	CLORPROMAZINA	TIORIDAZINA
2 mg	5 mg	100 mg	100 mg

¿Qué significa esto a nivel práctico?



Significa que, por ejemplo, 300 mg de ***clorpromazina*** (sedativo) es IGUAL DE EFICAZ como antipsicótico que administrar 6 mg de ***haloperidol*** (incisivo)

CONCEPTOS IMPORTANTES SOBRE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS



Los antipsicóticos típicos actúan sobre una gran variedad de receptores, no solo los D_2. Esto causa que tengan, además del efecto antipsicótico, otros efectos importantes. Debido a la cantidad de receptores sobre los que estas drogas actúan, se los ha considerado como drogas “promiscuas” o “sucias”



Receptores sobre los que actúan los antipsicóticos típicos

- Bloqueo de receptores dopaminérgicos (D_2)
- Bloqueo de receptores histaminérgicos (H_1)
- Bloqueo de receptores muscarínicos (M_1)
- Bloqueo de receptores adrenérgicos (α_1)
- Bloqueo de canales de calcio (Ca++)

CONCEPTOS IMPORTANTES SOBRE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS



El concepto de **POTENCIA**, explicado para el bloqueo D_2, también se aplica para los otros receptores que son afectados por los antipsicóticos típicos

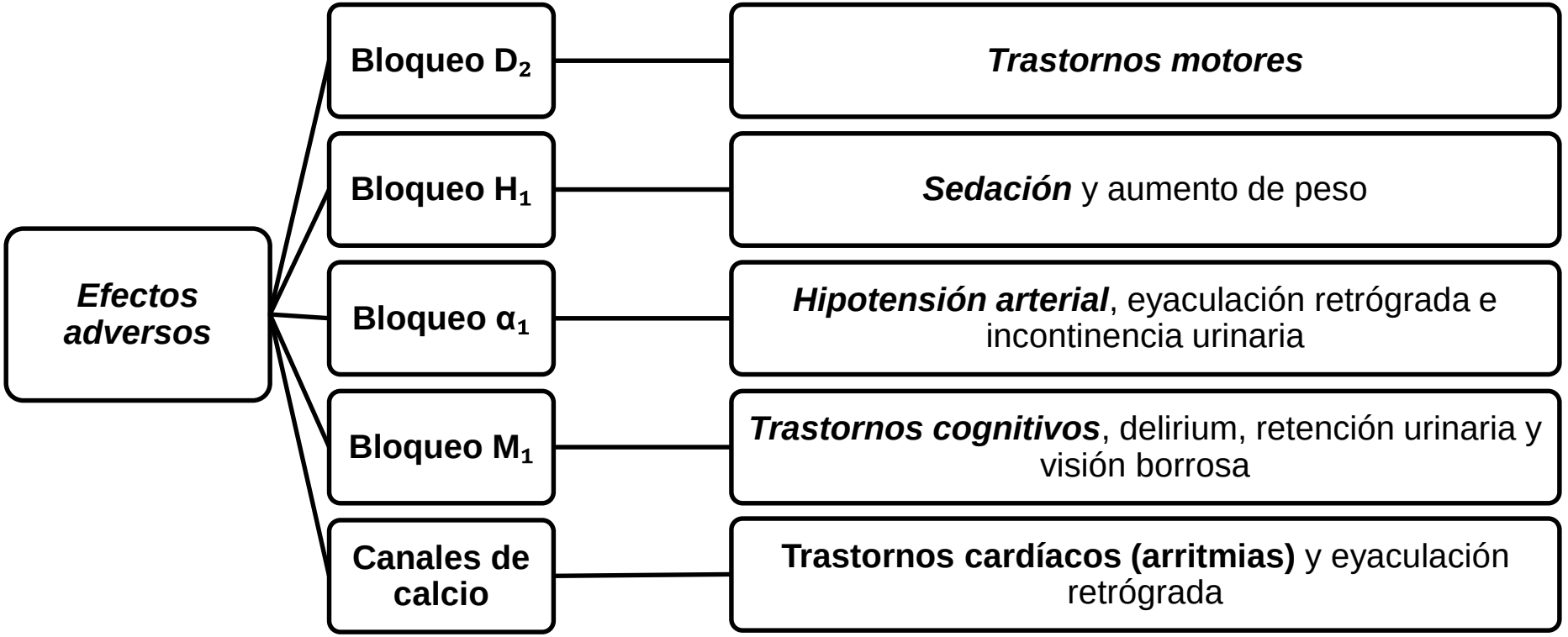


En el siguiente cuadro se explica, en forma comparativa, la potencia que tiene cada uno de los tipos de antipsicóticos típicos sobre cada receptor, algo de suma importancia para entender los efectos adversos que produce cada droga

Droga / Receptor	D_2	H_1	M_1	α_1	Ca^{++}
Haloperidol	**++++**	+	+	+	-
Tioridazina	+	**+++**	**+++**	++	++
Clorpromazina	+	**++++**	++	**+++**	-

EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

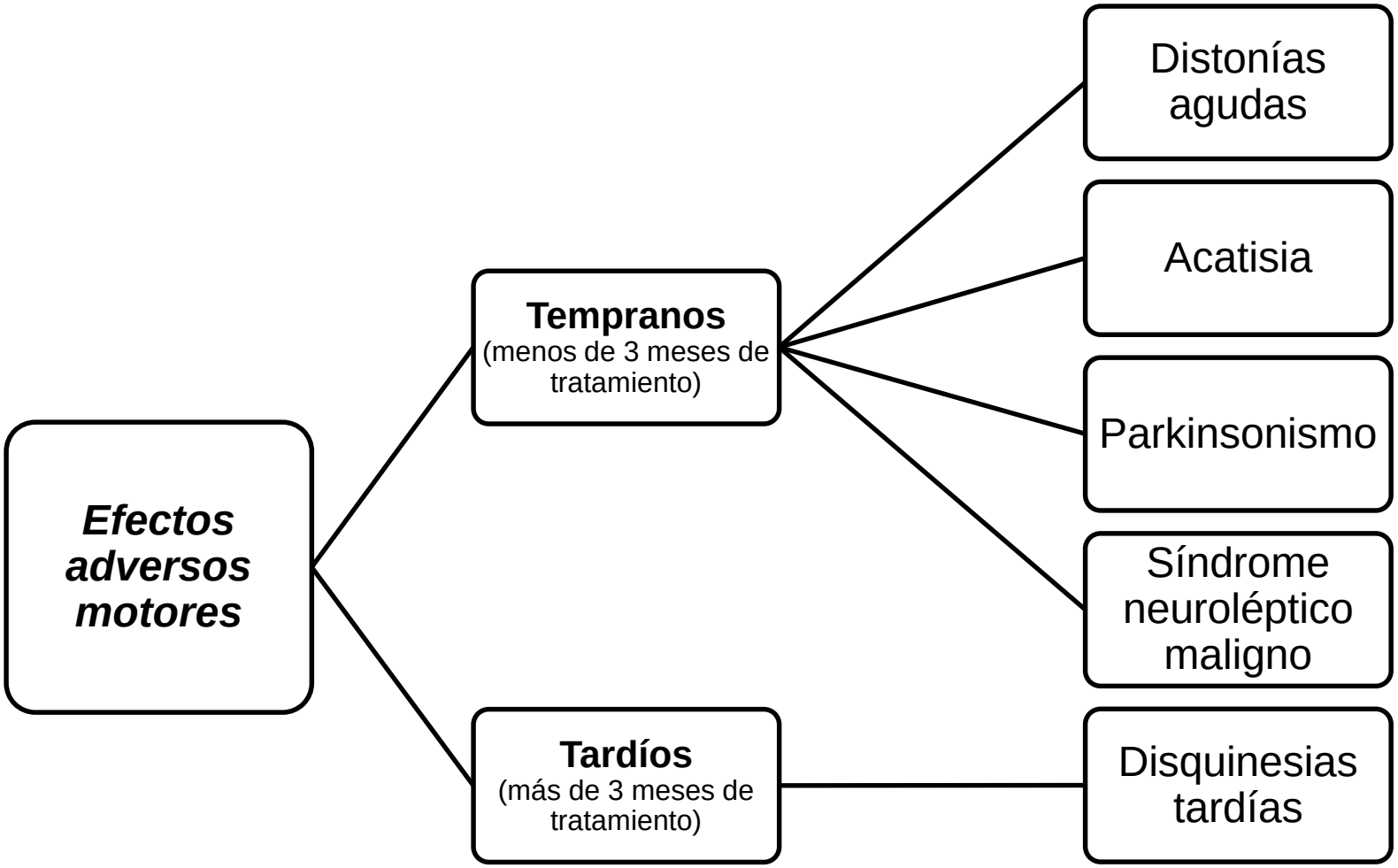
Un efecto que es considerado como adverso puede, bajo ciertas condiciones, ser clínicamente útil. Un ejemplo de esto es el efecto *sedativo* que tienen estas drogas por bloqueo sobre receptores H_1. Esto las hace particularmente útiles en los casos de excitación psicomotriz, donde la agitación del paciente lo pone en riesgo y también al personal de salud que lo asiste



En negrita se muestran los efectos adversos más frecuentes de cada receptor

EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Los principales efectos adversos relacionados con el bloqueo de receptores D_2 están vinculados a **trastornos motores** y se los divide en ***tempranos*** y ***tardíos***



EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Efectos adversos tempranos
(menos de 3 meses de tratamiento)



Distonías Agudas

Son alteraciones del tono muscular que pueden ir desde la contracción involuntaria de algún músculo aislado hasta adoptar posiciones bizarras o extrañas



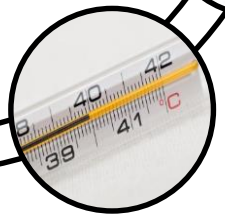
Acatisia

Está relacionada con un estado de ansiedad y se caracteriza por un componente objetivo motor (movimiento involuntario de las piernas, por ejemplo) y un componente subjetivo que suele manifestarse como quejas de inquietud o nerviosismo



Parkinsonismo

Este cuadro clínico es muy similar al observado en quienes padecen enfermedad de Parkinson. Los pacientes presentan un aumento del tono muscular, dificultad en la marcha, temblor, hipomimia (“cara del jugador de póker”) y disminución en la iniciación de movimientos (bradiquinesia)



Síndrome neuroléptico maligno

Efecto potencialmente fatal (20% de mortalidad). Se caracteriza por rigidez muscular severa, aumento de la temperatura corporal, alteración en el nivel de conciencia con delirium, taquicardia, daño muscular, insuficiencia renal aguda y alteraciones en el laboratorio. Estos pacientes deben ser internados en unidad de terapia intensiva y tener un monitoreo constante

EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Efectos adversos tardíos

(más de 3 meses de tratamiento)



Disquinesias tardías

Son alteraciones de la esfera motora que suelen aparecer tardíamente en el tratamiento y tienen peor pronóstico, ya que responden parcialmente al tratamiento.

La incidencia de las mismas puede llegar al 20-30%, siendo su aparición mayor en pacientes ancianos. Lo más frecuente es que afecte al grupo muscular bucolinguofacial, manifestándose como la aparición de movimientos tipo *chupeteo, parpadeo o movimientos de la boca y/o lengua*

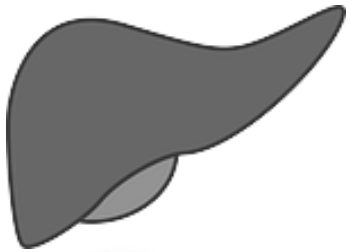
CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS COMUNES A TODOS LOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Si bien existen diferencias entre cada droga, se mencionarán aquí los mecanismos generales que hacen a la farmacocinética de este grupo de drogas

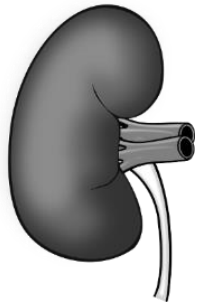
Absorción

- **Vía oral**  → Absorción muy variable según la droga
- **Vía intramuscular**  → Puede generar un comienzo de acción mas rápido
- **Vía intravenosa**  → Solo en urgencia y con monitoreo constante (este uso no está aprobado por la FDA)

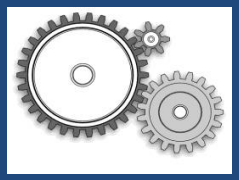
Metabolismo → Casi todas tienen metabolismo hepático por el grupo de enzimas del citocromo P450



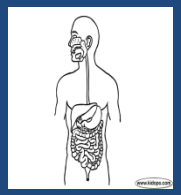
Excreción → Renal y, en menor medida, por la bilis



HALOPERIDOL



Bloqueo del receptor D_2 ++++ *(efecto incisivo)*
Bloqueo del receptor H_1 +
Bloqueo del receptor M_1 +
Bloqueo del receptor α_1 +



Vías de administración: oral e intramuscular
Absorción: oral, con una biodisponibilidad del 70%. Vida media: 24 horas
Metabolismo: hepático por el citocromo CYP3A4 y CYP2D6
Excreción: fecal (60%) y renal (40%)



Mayor frecuencia: parkinsonismo
Menor frecuencia: sedación, distonías y disquinesias, hipotensión, síndrome neuroléptico maligno e hiperprolactinemia

Dosis y presentaciones

2 a 60 mg/día

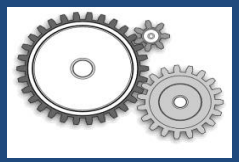
Indicaciones

Esquizofrenia, estados psicóticos agudos y crónicos, excitación psicomotriz, trastorno de la personalidad, estados confusionales agudos y crónicos, alcoholismo (síndrome de Korsakoff)

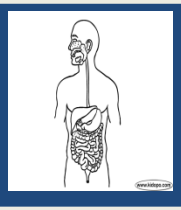
Presentaciones



DECANOATO DE HALOPERIDOL



Bloqueo del receptor D_2 ++++ *(efecto incisivo)*
Bloqueo del receptor H_1 +
Bloqueo del receptor M_1 +
Bloqueo del receptor α_1 +



Vías de administración: intramuscular profunda cada 28 días
Absorción: tras la inyección, se produce una liberación lenta y sostenida de haloperidol. Tiene una vida media de tres semanas. El metabolismo y la excreción son iguales que en la presentación oral



Los efectos adversos son los mismos que para su presentación oral. Es importante tener en cuenta que *una vez que la droga ha sido administrada no es posible eliminarla del organismo*. Si aparece un evento adverso, se mantendrá, posiblemente, durante el tiempo de acción de la droga (alrededor de 28 días)

Rango de dosis recomendado

El rango de dosis mensual es de 10 a 20 veces la vía oral.

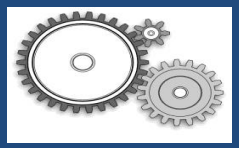
Indicaciones

Esquizofrenia, estados psicóticos agudos y crónicos, excitación psicomotriz, trastorno de la personalidad, estados confusionales agudos y crónicos, alcoholismo (síndrome de Korsakoff)

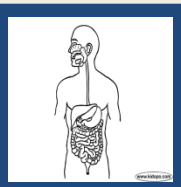
Presentaciones



TRIFLUPERAZINA



Bloqueo del receptor D_2 +++ *(efecto incisivo)*
Bloqueo del receptor H_1 +
Bloqueo del receptor M_1 +
Bloqueo del receptor α_1 +



Vías de administración: oral
Absorción: oral, con una biodisponibilidad del 60-70%. Vida media: 24 horas
Metabolismo: hepático por el CYP3A4
Excreción: renal



Mayor frecuencia: parkinsonismo
Menor frecuencia: sedación, distonías y disquinesias, hipotensión, síndrome neuroléptico maligno e hiperprolactinemia

Rango de dosis recomendado

5 a 80 mg/día

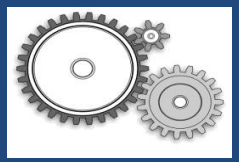
Indicaciones

Esquizofrenia, estados psicóticos agudos y crónicos, excitación psicomotriz, trastorno de la personalidad, alcoholismo (síndrome de Korsakoff)

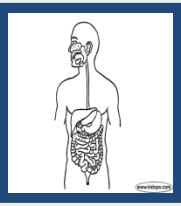
Presentaciones



TIORIDAZINA



Bloqueo del receptor D_2 +
Bloqueo del receptor H_1 +++
Bloqueo del receptor M_1 +++
Bloqueo del receptor α_1 ++



Vías de administración: oral
Absorción: vía oral, tiene una biodisponibilidad del 60%. Vida media: 10 horas
Metabolismo: hepático por el CYP1A2 y CYP2D6
Excreción: fecal (50%) y renal (50%)



Mayor frecuencia: sedación, trastornos cognitivos, retención urinaria, delirium, alucinaciones, cefalea
Menor frecuencia: trastornos motores

Rango de dosis recomendado

50 a 800 mg/día

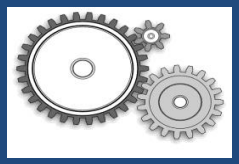
Indicaciones

Tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos durante las primeras etapas de la suspensión del alcohol, tratamiento coadyuvante de la depresión asociada a síntomas psicóticos

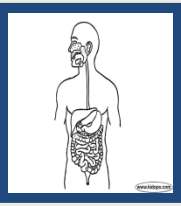
Presentaciones



CLOTIAPINA



Bloqueo del receptor D_2 +
Bloqueo del receptor H_1 ++++ *(efecto sedativo)*
Bloqueo del receptor M_1 +
Bloqueo del receptor α_1 ++



Vías de administración: oral, intravenosa e intramuscular
Absorción: por vía oral presenta una rápida absorción
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Mayor frecuencia: *sedación* (uno de los efectos buscados al indicar la droga).
Menor frecuencia: parkinsonismo, distonías y disquinesias, síndrome neuroléptico maligno, hiperprolactinemia, trastornos cardíacos, agitación.

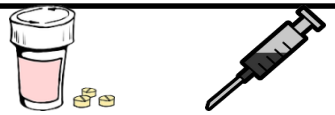
Rango de dosis recomendado

20 a 360 mg/día

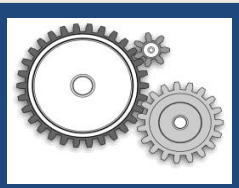
Indicaciones

Trastornos del sueño, estados psicóticos agudos y crónicos, depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de despersonalización, excitación psicomotriz

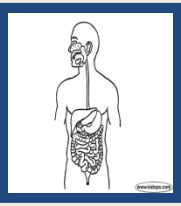
Presentaciones



CLORPROMAZINA



Bloqueo del receptor D_2 +
Bloqueo del receptor H_1 ++++ *(efecto sedativo)*
Bloqueo del receptor M_1 ++
Bloqueo del receptor α_1 +++



Vías de administración: oral e intramuscular
Absorción: vía oral, con una biodisponibilidad del 10-69%. Vida media: 30 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal y fecal



Mayor frecuencia: sedación (este efecto es uno de los buscados al indicar la droga), hipotensión arterial, taquicardia, leucopenia, fenómenos alérgicos
Menor frecuencia: parkinsonismo, distonías y disquinesias, síndrome neuroléptico maligno, hiperprolactinemia, trastornos cardíacos

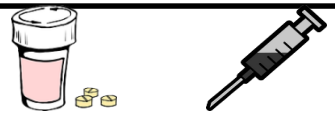
Rango de dosis recomendado

50 a 2000 mg/día

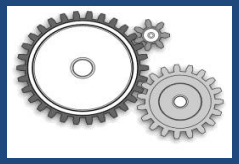
Indicaciones

Tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
Episodios maníacos e hipomaníacos
Excitación psicomotriz

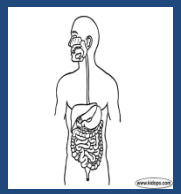
Presentaciones



LEVOMEPROMAZINA



Bloqueo del receptor D_2 +
Bloqueo del receptor H_1 ++++ *(efecto sedativo)*
Bloqueo del receptor M_1 ++
Bloqueo del receptor α_1 +++



Vías de administración: oral e intramuscular
Absorción: tiene una biodisponibilidad del 30-70%. Vida media: entre 15 y 30 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal y fecal



Mayor frecuencia: *sedación* (este efecto es uno de los buscados al indicar la droga), hipotensión arterial, taquicardia, retención urinaria.
Menor frecuencia: parkinsonismo, distonías y disquinesias, síndrome neuroléptico maligno, hiperprolactinemia, trastornos cardíacos

Rango de dosis recomendado

50 a 200 mg/día

Indicaciones

Estados psicóticos agudos y crónicos
Excitación psicomotriz
Episodio depresivo mayor (asociado a ISRS durante el inicio del tratamiento)

Presentaciones



EQUIVALENCIA DE DOSIS DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Como se explicó previamente, a dosis equivalentes, los antipsicóticos típicos son igualmente eficaces. Esto se debe a que todos comparten el mismo mecanismo de acción antipsicótico (el bloqueo de receptores D_2)

Droga	mg
Haloperidol	2
Trifluperazina	5
Tioridazina	100
Clorpromazina	100
Levomepromazina	100
Clotiapina	160

Adaptado de *"Psicofarmacología práctica"*, Gabriela Jufe, tercera edición, editorial Polemos.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN

¿Qué son los antipsicóticos atípicos?

Son un grupo de fármacos que se caracterizan por presentar actividad antipsicótica mediante un mecanismo de acción, en general distinto al de los antipsicóticos típicos (bloqueo DA)

¿Cómo surgen?

A través de la búsqueda de antipsicóticos que tengan un menor perfil de efectos adversos, surgen moléculas, como la *clozapina,* que evidencian una eficacia similar a los neurolépticos pero que poseen un mecanismo de acción distinto. Este descubrimiento modificó la teoría sobre las bases orgánicas de la esquizofrenia y, por extensión, de las psicosis

Nuevas teorías sobre los procesos orgánicos en las psicosis

- *Teoría serotonérgica*
- *Teoría glutamatérgica*
- *Teoría GABAérgica*

MECANISMO DE ACCIÓN ANTIPSICÓTICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES

Bloqueo serotonérgico (bloqueo 5-HT_{2A})

Actualmente, se sabe que la serotonina (5-HT) es de suma importancia en la fisiopatología de la esquizofrenia, ya que puede **modular la acción de la dopamina**.
Se ha demostrado la presencia de gran cantidad de receptores 5-HT a nivel de la corteza cerebral, el área tegmental ventral y el cuerpo estriado, centros afectados en la esquizofrenia.

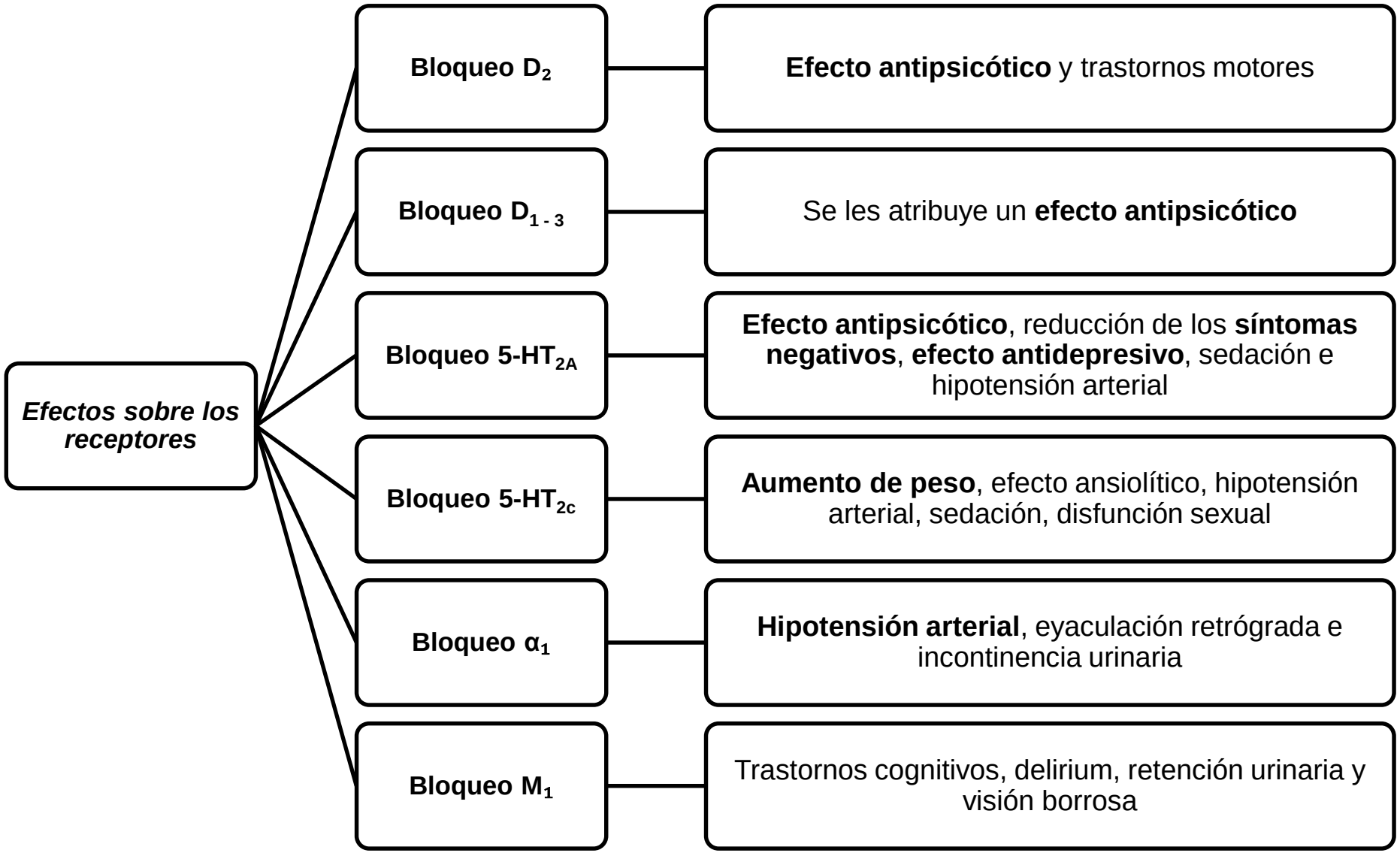
Existen numerosos receptores para serotonina a nivel del SNC (5-$HT_{2A, 1A, 2C, etc.}$). Si bien este grupo de drogas bloquean o estimulan varios de estos subtipos de receptores, el receptor **5-HT_{2A}** es de capital importancia en esta enfermedad



Bloqueo dopaminérgico (bloqueo D_2)

Los antipsicóticos atípicos tienen la capacidad, al igual que los típicos, de bloquear a los receptores D_2. Sin embargo, poseen una particularidad que los diferencia. Los atípicos presentan lo que se denomina **selectividad límbica**, bloquean preferentemente los receptores dopaminérgicos de las células donde se originan las vías mesolímbica y mesocortical (vinculadas con los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, respectivamente), sin afectar en forma significativa la vía nigroestriada (relacionado con los efectos adversos motores).
Por otro lado, el bloqueo sobre receptores D_2 se realiza con menos afinidad que con los típicos

EFECTOS DE LA ACCIÓN SOBRE RECEPTORES



CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN)

Bloqueantes $5HT_{2A}/D_2$:	*Asenapina*
	Clozapina
	Risperidona
	Sertindol
	Olanzapina
	Paliperidona
	Quetiapina
	Ziprasidona
Agonistas parciales D_2 / bloqueantes $5HT_{2A}$:	*Aripiprazol*

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN ORDEN DE FRECUENCIA

Síntomas extrapiramidales (parkinsonismo)

Este efecto adverso depende del bloqueo D_2 a nivel de la *vía nigroestriada*



\+

Risperidona
Paliperidona
Aripiprazol
Asenapina
Ziprasidona
Olanzapina
Quetiapina
Clozapina

\-

Sedación

La capacidad de producir sedación por estos fármacos está dada por su capacidad de bloquear los receptores H_1 a nivel del SNC



\+

Clozapina (persistente)
Quetiapina (desarrolla tolerancia)
Olanzapina (desarrolla tolerancia)
Asenapina
Risperidona
Paliperidona
Ziprasidona
Aripiprazol

\-

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN ORDEN DE FRECUENCIA

Trastornos cardíacos (prolongación del intervalo QT)

La prolongación del intervalo QT conlleva el riesgo de desarrollar una arritmia conocida como *torsión de punta* que, a su vez, puede asociarse a ***muerte súbita***



\+

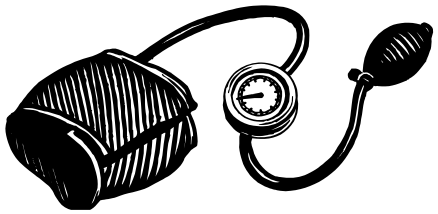
Ziprasidona
Sertindol
Clozapina
Risperidona
Paliperidona
Quetiapina

\-

Asenapina

Hipotensión arterial (hipotensión ortostática)

El bloqueo de receptores α_1 a nivel de las arterias produce relajación con caída de la tensión arterial. Este efecto se evidencia más cuando el paciente, tras estar acostado, se levanta súbitamente y por estar bloqueados estos receptores puede sentir *mareos, debilidad y/o desmayos* (esto último es lo que se conoce como *hipotensión ortostática*)



\+

Clozapina
Quetiapina
Ziprasidona
Risperidona
Paliperidona
Olanzapina

\-

Asenapina
Aripiprazol

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN ORDEN DE FRECUENCIA

Hiperprolactinemia

El bloqueo de receptores D_2 a nivel del hipotálamo-hipófisis puede producir un trastorno endocrinológico llamado *hiperprolactinemia*, que se puede manifestar por *galactorrea* (secreción de leche por el pezón), *trastornos menstruales* y trastornos secundarios a nivel de la glándula tiroides



\+
Risperidona
Paliperidona
Olanzapina
Asenapina
Ziprasidona
\-

No se observa este efecto con la *quetiapina, clozapina o aripiprazol*

Dislipemia
(aumento del colesterol y triglicéridos)

Si bien se desconocen los mecanismos por los cuales los antipsicóticos atípicos producen dislipemia, existe una fuerte asociación entre ambos y el desarrollo de síndrome metabólico

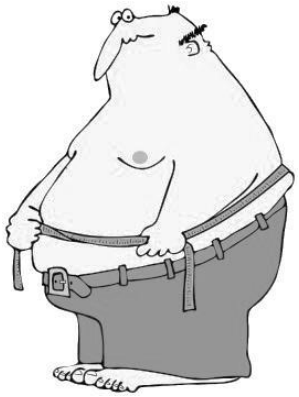


\+
Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Risperidona
Paliperidona
Ziprasidona
Aripiprazol
Asenapina
\-

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN ORDEN DE FRECUENCIA

Aumento de peso corporal

El bloqueo de receptores H_1 y de receptores 5-HT_{2C} a nivel del centro del hambre en el hipotálamo produce aumento del apetito, con el consiguiente incremento de peso



\+

Clozapina
Olanzapina
Risperidona
Paliperidona
Asenapina
Quetiapina
Aripiprazol
Ziprasidona

\-

Hiperglucemia

La hiperglucemia (aumento de niveles de glucosa en sangre) es un efecto adverso complejo que está relacionado, por un lado, con el aumento de peso (que incrementa la resistencia a la insulina) y, por otro lado, con un bloqueo postsináptico de receptores muscarínicos M_3 a nivel de las células β en el páncreas (células encargadas de liberar insulina)



\+

Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Risperidona
Paliperidona
Asenapina
Aripiprazol
Ziprasidona

\-

INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN ORDEN DE FRECUENCIA

Síndrome metabólico

¿Qué es el síndrome metabólico?

Son un grupo de factores de riesgo cardiometabólicos asociados a trastornos cardiovasculares (que incluyen enfermedad coronaria y cerebrovascular) y diabetes mellitus tipo 2. Estos factores, a su vez, aumentan la morbimortalidad, con la consiguiente disminución de la expectativa de vida

¿Cómo se diagnostica? *3 o más criterios ATP-III*

- **Obesidad central** (circunferencia de cintura ≥102 cm en hombres y ≥88 cm en mujeres)
- **Colesterol HDL** (hombres <40 mg/dl y mujeres <50mg/dl)
- **Triglicéridos** (≥ 150mg/dl)
- **Glucemia en ayunas** (≥110 mg/dl)
- **Presión arterial** (≥130 sistólica / ≥85 diastólica)



\+

Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Risperidona
Paliperidona
Asenapina
Ziprasidona
Aripiprazol

\-

CLOZAPINA

Primer antipsicótico atípico

Si bien esta molécula fue descubierta en 1958, poco después que la *clorpromazina*, recién en 1990 fue aprobada por la FDA para su uso principal: la **esquizofrenia refractaria** a otros tratamientos



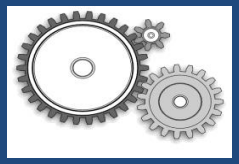
Pese a ser el primer antipsicótico atípico,
sigue siendo el **gold standard** en el tratamiento
de la *esquizofrenia refractaria*
y es el *modelo para el desarrollo de nuevos antipsicóticos*



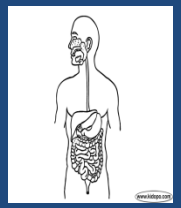
¿La droga ideal?

La clozapina es la droga con mayor eficacia del grupo. Pese a esto, se la reserva para casos de *esquizofrenia refractaria* donde otros fármacos no han logrado el resultado buscado. El motivo de esta cautela en su indicación es que esta droga posee un **efecto adverso potencialmente mortal: la AGRANULOCITOSIS** (disminución de glóbulos blancos en la sangre). Por esta causa, se requiere un monitoreo estricto del paciente y, por las características propias de la enfermedad, no siempre es posible llevar a cabo dicho seguimiento

CLOZAPINA



Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo D_2 (con menor potencia que el 5-HT_{2A} y presenta selectividad límbica)
Bloqueo de los receptores α_1, H_1 y 5-HT_{2C} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor M_1 (con baja potencia)



Vías de administración: oral
Absorción: tiene una biodisponibilidad del 50-60%. Vida media de 12 horas
Metabolismo: hepático por el CYP1A4, CYP3A4, CYP2D6 Y CYP2C19
Excreción: principalmente renal y, en menor medida, fecal



Mayor frecuencia: aumento de peso, convulsiones (efecto dosis-dependiente), **hiperglucemia**, **taquicardia,** sedación, hipotensión, salivación, dislipemia, aumento de la temperatura corporal (transitorio).
Menor frecuencia: agranulocitosis, trombocitopenia, trastornos cardíacos, trastornos motores, hiperglucemia, exacerbación del TOC

Rango de dosis recomendado

300 a 900 mg/día

Indicaciones

Esquizofrenia resistente al tratamiento, riesgo de conducta suicida recurrente, psicosis durante la enfermedad de Parkinson

Presentaciones



RISPERIDONA

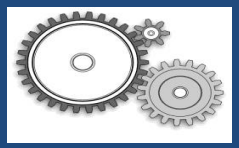
"El más típico de los atípicos"

Esta droga presenta un mecanismo de acción que se lo podría clasificar entre los antipsicóticos atípicos y los típicos. Esto se debe a que, si bien bloquea con alta potencia los receptores 5-HT_{2A} (característica de los atípicos), también *se une con alta afinidad a los receptores* D_2 (característica más común a los típicos y puntualmente del *haloperidol*)

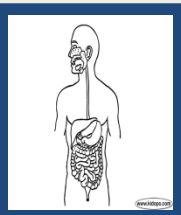
Características de la risperidona

- Al bloquear los receptores D_2, presenta a altas dosis (≥6 mg/día) un perfil de efectos adversos similar al *haloperidol* (parkinsonismo, hiperprolactinemia, disquinesias, entre otros)
- La risperidona, tras ser biotransformada a nivel hepático, presenta un metabolito activo, la *9-OH-risperidona (paliperidona)*
- Existe una presentación de risperidona de liberación prolongada (depósito). Se administra por vía intramuscular y comienza a actuar luego de tres semanas, durante las cuales es importante mantener la administración por vía oral)

RISPERIDONA



Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor D_2 (con alta potencia)
Bloqueo de los receptores α_1, H_1 y 5-HT_{2C} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor M_1 (con muy baja potencia)



Vías de administración: oral (comprimidos y solución oral) e intramuscular
Absorción: tiene una biodisponibilidad del 50-60%. Vida media: 3-16 horas
Metabolismo: hepático formando un metabolito activo: el *9-OH-risperidona*
Excreción: principalmente renal y, en menor medida, fecal



Parkinsonismo, disquinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno, aumento de peso, sedación, exacerbación de la manía

Rango de dosis recomendado

0.5 a 6 mg/día

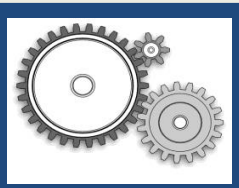
Indicaciones

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia
Tratamiento del trastorno bipolar tipo I (mantenimiento, episodios maníacos y mixtos)
Tratamiento de la irritabilidad asociada al trastorno del espectro autista

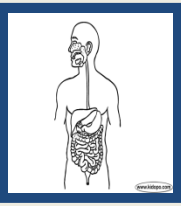
Presentaciones



PALIPERIDONA



Es el metabolito activo de la *risperidona* (9-OH-risperidona)
Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor D_2 (con alta potencia)
Bloqueo de los receptores α_1, H_1 y 5-HT_{2C} (con alta potencia)



Vías de administración: oral
Absorción: tiene una biodisponibilidad del 28%. Vida media: 23 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: principalmente renal y, en menor medida, fecal



Parkinsonismo, disquinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno, aumento de peso, sedación.

Rango de dosis recomendado

3 a 12 mg/día

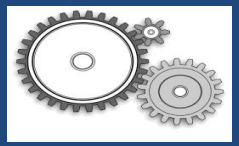
Indicaciones

Tratamiento del episodio agudo y de mantenimiento de esquizofrenia
Tratamiento del trastorno esquizoafectivo (monoterapia o como coadyuvante de estabilizadores del animo o antidepresivos)

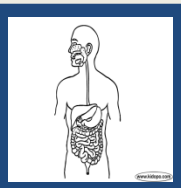
Presentaciones



ASENAPINA



Es el metabolito activo de la *risperidona* (9-OH-risperidona)
Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor D_2 (con alta potencia)
Bloqueo de los receptores α_1, H_1 y 5-HT_{2C} (con alta potencia)



Vías de administración: sublingual únicamente
Absorción: tiene una biodisponibilidad del 35%. Vida media: 24 horas
Metabolismo: hepático a través del CYP1A2, CYP3A4 y CYP2D6
Excreción: renal y fecal



Acatisia, hipoestesia oral (adormecimiento de la boca), sedación, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT, aumento de peso, síndrome neuroléptico maligno, parkinsonismo

Rango de dosis recomendado

5 a 20 mg/día

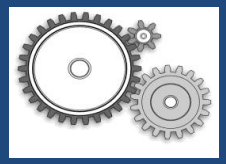
Indicaciones

Tratamiento agudo de la esquizofrenia
Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, con o sin características psicóticas (monoterapia o coadyuvante del litio o ácido valproico)

Presentaciones



SERTINDOL



Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor D_2 (con alta potencia y *selectividad límbica*)
Bloqueo de los receptores α_1 y 5-HT_{2C} (con alta potencia)
Bloqueo de los receptores H_1 y M_1 (con baja potencia)



Vías de administración: oral
Absorción: buena absorción por vía oral. Vida media: 3 días
Metabolismo: hepático por el CYP2D6 y CYP3A4.
Excreción: fecal



Trastornos cardíacos (arritmias), hipotensión arterial, disquinesias tardías, parkinsonismo, aumento de peso, sedación, síndrome de discontinuación (se debe disminuir la dosis lentamente antes de suspender la droga si fuese necesario)

Rango de dosis recomendado

12 a 24 mg/día. Se debe titular la dosis, comenzando con 4 mg/día hasta alcanzar el efecto deseado

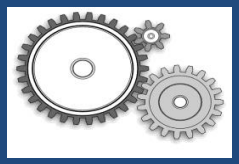
Indicaciones

Tratamiento de la esquizofrenia

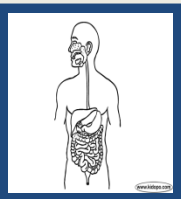
Presentaciones



OLANZAPINA



Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo D_2 (con menor potencia que el 5-HT_{2A} y presenta *selectividad límbica*)
Bloqueo de los receptores α_1, H_1, M_1 y 5-HT_{2C} (con alta afinidad)
Agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} (*le otorga propiedades antidepresivas*)



Vías de administración: oral e intramuscular
Absorción: buena por vía oral. Vida media promedio: 33 horas
Metabolismo: hepático con formación de metabolitos activos
Excreción: principalmente renal y, en menor medida, fecal



Mayor frecuencia: aumento de peso, sedación, hiperprolactinemia.
Menor frecuencia: hipotensión, trastornos hepáticos transitorios, hiperglucemia, dislipemia, trastornos motores, exacerbación del TOC, exacerbación de la manía, mayor incidencia de ataques de pánico.

Rango de dosis recomendado

5 a 20 mg/día

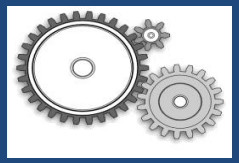
Indicaciones

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia
Tratamiento del trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos agudos y mixtos)
Terapia de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I (como monoterapia o asociado a litio o valproato de sodio)
Trastorno depresivo mayor resistente (adyuvante a fluoxetina) y depresión bipolar
Irritabilidad asociada al trastorno del espectro autista

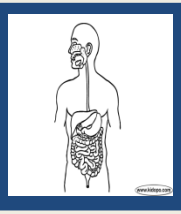
Presentaciones



QUETIAPINA



Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Bloqueo del receptor D_2 (con muy baja potencia y presenta selectividad límbica, es el antipsicótico con menor actividad antidopaminérgica)
Bloqueo de los receptores α_1, H_1, y 5-HT_{2C} (con alta afinidad)
Agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} (le otorga propiedades antidepresivas)



Vías de administración: oral
Absorción: buena por vía oral. Vida media promedio: 7 horas
Metabolismo: hepático con formación de un metabolito activo (norquetiapina)
Excreción: principalmente renal y, en menor medida, fecal



Trastornos cardíacos (arritmias), hipotensión arterial, trastornos hematológicos transitorios, disquinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno, sedación

Rango de dosis recomendado

Varía mucho según la indicación. Esquizofrenia: 400 a 800 mg/día. Depresión bipolar: 25 a 300 mg/día

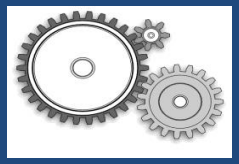
Indicaciones

Tratamiento de mantenimiento en esquizofrenia
Tratamiento del trastorno bipolar tipo I (mantenimiento, episodios maníacos agudos y episodios mixtos) como monoterapia o coadyuvante al litio o ácido valproico
Tratamiento del trastorno depresivo mayor junto con antidepresivos (formulación XR)

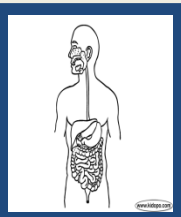
Presentaciones



ZIPRASIDONA



Bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}(con alta potencia)
Bloqueo del receptor D_2 (con menor potencia que el 5-HT_{2A})
Bloqueo de los receptores α_1, H_1 y M_1 (con baja afinidad)
Agonista del receptor 5-HT_{1A} (le otorga propiedades antidepresivas)
Inhibe la recaptación de 5-HT, NA y DA (propiedades antidepresivas)



Vías de administración: oral
Absorción: biodisponibilidad del 60%. Vida media promedio: 4 a 7 horas
Metabolismo: hepático por el citocromo CYP3A4
Excreción: principalmente fecal y, en menor medida, renal



Trastornos cardíacos (arritmias), síndrome neuroléptico maligno, disquinesias tardías, hiperglucemia, hipotensión arterial, reacciones alérgicas a nivel cutáneo, hiperprolactinemia, trastornos hematológicos, convulsiones

Rango de dosis recomendado

Para el tratamiento de la esquizofrenia, 80 a 200 mg/día. Para la depresión bipolar, 80 a 160 mg/día

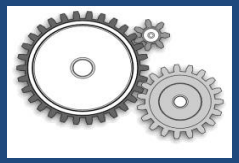
Indicaciones

Tratamiento de la esquizofrenia, tratamiento del trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos y/o mixtos, y adyuvante en terapia de mantenimiento)
Contraindicaciones: pacientes con prolongación del intervalo QT (trastorno cardíaco)

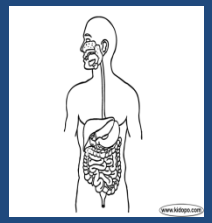
Presentaciones



ARIPIPRAZOL



Bloqueo del receptor 5-HT_{2A} (con alta potencia)
Agonista parcial del receptor D_2 (se lo considera un estabilizador del sistema dopaminérgico).
Bloqueo de los receptores α_1 y H_1 (con baja afinidad)
Agonista parcial 5-HT_{1A} (lo cual le otorga propiedades antidepresivas)



Vías de administración: oral
Absorción: por vía oral tiene una biodisponibilidad del 87%. Vida media: entre 75 y 146 horas
Metabolismo: hepático con formación de un metabolito activo
Excreción: principalmente renal y, en menor medida, fecal



Somnolencia, hipotensión arterial, parkinsonismo, disquinesias tardías, trastornos cardíacos (prolongación del intervalo QT)

Rango de dosis recomendado

10 a 30 mg/día

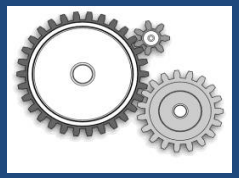
Indicaciones

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia
Tratamiento del trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos agudos y mixtos)
Terapia de mantenimiento del trastorno bipolar tipo I (como monoterapia o asociado a litio o valproato de sodio)
Trastorno depresivo mayor y depresión bipolar (adyuvante a un antidepresivo)
Irritabilidad asociada al trastorno del espectro autista

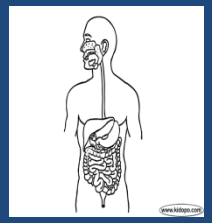
Presentaciones



LURASIDONA



Bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} (con alta afinidad)
Bloqueo de los receptores D_2 (con alta afinidad)
Bloqueo de los receptores α_{2A} y α_{2C}
Agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} (lo cual le otorga propiedades antidepresivas)



Vías de administración: oral
Absorción: tiene una biodisponibilidad del 20%. Vida media: 18 horas
Distribución: unión casi completa a proteínas plasmáticas (99%)
Metabolismo: hepático con formación de dos metabolitos activos y dos metabolitos inactivos
Excreción: principalmente fecal (80%) y, en menor medida, renal (9%)



Mayor frecuencia: somnolencia, acatisia, náuseas, temblor parkinsoniano y agitación, aumento de la prolactinemia.
Menor frecuencia: cansancio, inquietud, ansiedad, taquicardia, dolor abdominal, diarrea

Rango de dosis recomendado

40 a 160 mg/día

Indicaciones

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia
Tratamiento coadyuvante del litio y ácido valproico y monoterapia de la depresión bipolar

Presentaciones



EQUIVALENCIA DE DOSIS DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Debido a que, a diferencia de los antipsicóticos típicos, el efecto antipsicótico de los atípicos ***no depende*** directamente del bloqueo de los receptores D_2, realizar una equivalencia es complejo e inexacto.

De todas formas, con fines prácticos se consideran las siguientes equivalencias:

Droga	mg/día	mg/día	mg/día	mg/día	mg/día
Aripiprazol	5	10	15	25	30
Clozapina	75	175	350	500	700
Olanzapina	5	7,5	15	20	20
Quetiapina	100	225	450	600	825
Risperidona	1	2	4	6	10
Ziprasidona	40	60	120	160	200

Adaptado de *"Psicofarmacología práctica"*, Gabriela Jufe. Tercera edición. Editorial Polemos.

PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Clorpromazina	- Comprimidos de 25 mg y 100 mg - Ampolla de 5 mg/ml y 25 mg/ml
Haloperidol	- Comprimidos de 1 mg, 5 mg y 10 mg - Gotas de 2 mg/ml (0.1 mg/gota), gotas “Forte” de 10 mg/ml (0.5 mg por gota) - Ampollas de 5 mg/ml
Decanoato de haloperidol	- Ampollas de 1-3 ml (cada ml contiene 50 mg de haloperidol base)
Trifluperazina	- Comprimidos de 2 mg, 5 mg y 10 mg
Tioridazina	- Comprimidos de 10 mg y 25 mg - Comprimidos de liberación prolongada de 200 mg - Gotas al 3% (1 mg por gota)
Levomepromazina	- Comprimidos de 2 mg, 25 mg y 100 mg - Gotas de 0,25 mg por gota - Ampolla de 1 ml (25 mg/ml)
Clotiapina	- Comprimidos de 40 mg - Ampollas de 40 ml/mg
Clozapina	- comprimidos de 25 mg y 100 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Risperidona	- Comprimidos de 0,25 mg, 0,5 mg,1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg - Comprimidos de disolución rápida de 1 mg y 2 mg - Solución oral: frascos con 30 ml, 60 ml y 100 ml
Paliperidona	- Comprimidos de liberación prolongada de 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg
Asenapina	- Comprimidos sublinguales de 5 mg y 10 mg
Sertindol	- Comprimidos de 4 mg, 2 mg,16 mg y 20 mg
Olanzapina	- Comprimidos de 5 mg, 7,5 mg y 10 mg, ampollas de 10 mg
Quetiapina	- Comprimidos de liberación inmediata de 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg - Comprimidos de liberación prolongada (XR) de 50 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg
Ziprasidona	- Comprimidos de 20 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg
Aripiprazol	- Comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg
Lurasidona	- Comprimidos de 40 y 80 mg



Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.

CAPÍTULO 3

Farmacología de las drogas antidepresivas

Índice temático

- Depresión
- Trastornos depresivos (DSM-IV)
- Respuesta terapéutica a los antidepresivos
- Fármacos antidepresivos
- Teoría de los mecanismos de acción de los antidepresivos
- Mecanismo de acción de los antidepresivos
- Clasificación de los fármacos antidepresivos
- Antidepresivos tricíclicos (ATC)
- Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA)
- Bupropion
- Mirtazapina
- Mianserina
- Tianeptina
- Agomelatina
- Trazodona
- Vilazodona
- Presentaciones vigentes en Argentina

DEPRESIÓN

Depresión



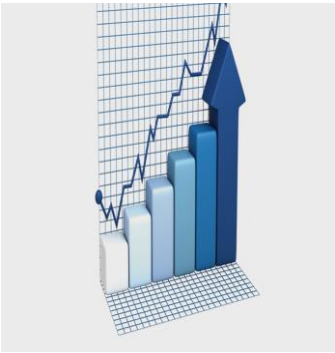
Es un estado persistente de *alteración del estado de ánimo*, *la conducta* y *las funciones cognitivas* que genera una disminución significativa del funcionamiento de los individuos.

Consecuencias de la depresión

- Produce un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes
- Aumenta la incidencia de comorbilidades médicas
- Afecta las actividades cotidianas
- Genera un impacto negativo sobre el funcionamiento social y del empleo de los sujetos
- Produce una alta mortalidad (principalmente por suicidios consumados)

DEPRESIÓN

Estadísticas de la depresión



Tiene un alto grado de heredabilidad y afecta al 20% de la población general.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2020 la depresión será la *segunda causa de mortalidad en el mundo*.

La prevalencia del **trastorno depresivo mayor** oscila entre el 5-9% en las mujeres y el 2-3% en los hombres.

El trastorno depresivo mayor puede aparecer en cualquier momento, siendo la edad promedio de inicio alrededor los 30 años. Se ha observado que entre el 75% y el 95% de los pacientes que presentan un trastorno depresivo mayor volverá a tener otro cuadro afectivo en el futuro.

TRASTORNOS DEPRESIVOS (DSM-IV)

Se pueden distinguir tres clasificaciones de los trastornos depresivos en el **DSM-IV**

- Trastorno depresivo mayor (TDM)
- Distimia
- Trastornos depresivos no especificados

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El **trastorno depresivo mayor (TDM)** se caracteriza por un curso clínico con *uno o más episodios depresivos mayores*, sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. Esta sintomatología no está asociada a una enfermedad médica, efectos de un medicamento o de una sustancia tóxica. Asimismo, se debe descartar que los episodios depresivos mayores no se expliquen mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y un trastorno psicótico no especificado.

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

El **episodio depresivo mayor (EDM)** se define como la presencia de un estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o la capacidad para el placer **durante dos semanas** que generan un **cambio en la actividad diaria** del paciente. Además, el paciente debe presentar al menos cuatro de los siguientes síntomas:

- *Cambio de peso corporal o del apetito*
- *Alteraciones del sueño y de la actividad motora*
- *Falta de energía*
- *Sentimientos de infravaloración o culpa*
- *Dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones*
- *Pensamientos recurrentes de muerte o intentos suicidas*

Estos síntomas deben mantenerse *la mayor parte del día*, *casi cada día*, durante al menos dos semanas consecutivas.

DISTIMIA O TRASTORNO DISTÍMICO



La **distimia** o **trastorno distímico** se caracteriza por un *estado anímico crónicamente depresivo* que se encuentra presente *la mayor parte del día de la mayoría de los días* durante *al menos dos años*. Durante los periodos de estado de ánimo depresivo, existen al menos otros dos síntomas de la siguiente lista:



- *Pérdida o aumento de apetito*
- *Insomnio o hipersomnia*
- *Falta de energía o fatiga*
- *Baja autoestima*
- *Dificultades para concentrarse o para tomar decisiones*
- *Sentimientos de desesperanza*

RESPUESTA TERAPÉUTICA A LOS ANTIDEPRESIVOS



La **respuesta clínica** de los pacientes con la administración de fármacos antidepresivos se basa en el *porcentaje de síntomas* que se encuentran presentes al momento de evaluar a los pacientes.

Cuando existe una mejoría del 50% o más de los síntomas del trastorno depresivo, se denomina **respuesta terapéutica**.

La **remisión completa** se observa en los casos de los pacientes que prácticamente no presentan ningún síntoma depresivo en los primeros meses de tratamiento antidepresivo.

La **recuperación** de un paciente se evidencia cuando los síntomas depresivos han desaparecido por un periodo de tiempo de *6 a 12 meses*.

RESPUESTA TERAPÉUTICA A LOS ANTIDEPRESIVOS



Se estima que aproximadamente dos tercios (67%) de los pacientes bajo tratamiento antidepresivo responden en forma satisfactoria a las *ocho semanas de tratamiento*, mientras que el tercio restante de los pacientes responden a la administración de placebo*.

Solamente un tercio de los pacientes presentan una *remisión de los síntomas depresivos* cuando reciben el primer tratamiento con fármacos antidepresivos. Los síntomas que pueden persistir al no alcanzar la remisión sintomática pueden incluir el insomnio, fatiga, quejas sobre distintos dolores físicos, trastornos en la concentración y falta de motivación.

* **Placebo**: sustancia inerte que no genera un efecto farmacológico (ni terapéutico ni adverso). Se suele utilizar en los estudios clínicos como comparador de otros tratamientos con fármacos activos.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Fármacos antidepresivos

Se han desarrollado con el fin de tratar diversos cuadros depresivos.

Su utilidad no se limita al tratamiento de los cuadros depresivos, sino que además son eficaces para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, la fibromialgia y trastornos del dolor, entre otros.

Prácticamente *todos los antidepresivos* tienen una **latencia de respuesta** de *dos a seis semanas* para que aparezca un efecto terapéutico sobre el estado de ánimo. Por lo tanto, no se puede considerar que exista una falta de respuesta al tratamiento después de cuatro semanas de comenzado el tratamiento.







TEORÍAS DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Existen diversas teorías de cómo actúan los antidepresivos

Una de las primeras teorías fue la ***hipótesis monoaminérgica de la depresión*****,** que postula que la causa de la depresión sería la *reducción de la biodisponibilidad de las aminas en el sistema nervioso central,* como es el caso de la serotonina, noradrenalina y dopamina

Otra teoría es la ***hipótesis de la sensibilidad de los receptores*****,** que se basa en la *alteración de la sensibilidad de los receptores en las neuronas* (receptores adrenérgicos α y β) luego de la administración crónica de antidepresivos (cambios en el número de receptores en la membrana de las neuronas, alteración en la transducción de los mensajes intracelulares y una afección en la capacidad de la respuesta). Estos cambios demoran mucho tiempo, lo que estaría alineado con el tiempo que tardan los efectos terapéuticos de los antidepresivos

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS



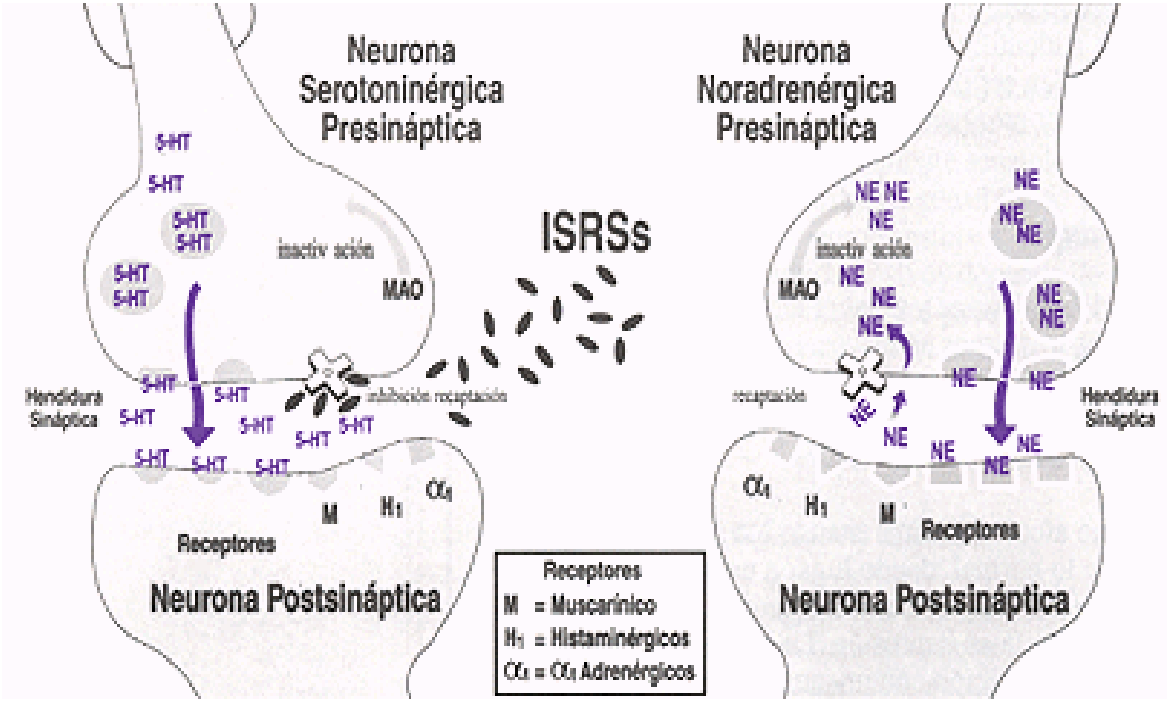
Existen diversos **mecanismos de acción inmediatos** de los fármacos antidepresivos, los cuales llevan a la aparición de *efectos terapéuticos* que ayudan a mejorar los síntomas asociados de los trastornos depresivos tales como el insomnio o la disminución del apetito. Además, estos mecanismos de acción inmediatos pueden desarrollar *efectos adversos*. Se destacan la *inhibición o bloqueo de la recaptación de los neurotransmisores (aminas)* y las *modificaciones en la expresión genómica de las neuronas*.

El **mecanismo de acción mediato** incluye la comunicación dentro de las células mediante los segundos mensajeros, luego del estímulo de un fármaco.

El **bloqueo de la recaptación** de neurotransmisores aminérgicos (serotonina, noradrenalina, dopamina) genera una mayor biodisponibilidad de dichos neurotransmisores en la brecha (espacio) sináptica, los cuales estimulan a los receptores ubicados en la membrana plasmática de las neuronas que se encuentran tanto antes (presinápticos) como después (postsinápticos) del espacio sináptico.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Ejemplo del **bloqueo de la recaptación** de los neurotransmisores aminérgicos (en este caso, la *serotonina*) por medio de los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).*



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

El **bloqueo** de determinados receptores y enzimas por los antidepresivos contribuyen al efecto antidepresivo y a otros efectos farmacológicos (efectos terapéuticos y reacciones adversas).

Bloqueo	Efecto clínico observable
Recaptación I de noradrenalina (NA)	Antidepresivo, insomnio, inquietud, taquicardia, sudoración, hipertensión arterial
Recaptación I de serotonina (5-HT)	Antidepresivo, antiobsesivo
Recaptación I de dopamina (DA)	Antidepresivo, estimulación sexual, efecto antiparkinsoniano, empeoramiento de la psicosis
Receptores adrenérgicos α_2	Antidepresivo, aumento de la vigilancia
Receptores adrenérgicos α_1	Sedación, hipotensión arterial, mareos, congestión nasal
Receptor de serotonina 5-HT_{2A}	Antidepresivo, ansiolítico, sedación, mejoramiento de funciones cognitivas
Receptor de serotonina 5-HT_{2C}	Antidepresivo, reducción de la inquietud psicomotriz, sedación
Enzima monoaminooxidasa (MAO)	Antidepresivo, disminución de la presión arterial
Receptor histaminérgico (H_1)	Sedación, aumento de peso, hipotensión arterial, potenciación de los depresores centrales
Receptor muscarínico (M_1)	Sequedad bucal, visión borrosa, constipación, retención urinaria, trastornos cognitivos, taquicardia, delirium

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

1) **Antidepresivos tricíclicos (ATC)**
   - Amitriptilina
   - Clomipramina
   - Nortriptilina
   - Imipramina

2) **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)**
   - Fluoxetina
   - Paroxetina
   - Sertralina
   - Fluvoxamina
   - Citalopram
   - Escitalopram

3) **Inhibidores de la enzima monoaminooxidasa (IMAO)**
   - Tranilcipromina

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

4) **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (ISRSNA)**
    4) Venlafaxina
    5) Desvenlafaxina
    6) Duloxetina
    7) Milnacipram

5) **Inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina:** bupropión

6) **Antagonistas de los receptores de serotonina y alfa-adrenérgicos**
    4) Mirtazapina
    5) Mianserina

7) **Estimulante de la recaptación de serotonina:** tianeptina

8) **Agonista de los receptores de melatonina y antagonista del receptor 5-HT_{2C}**: agomelatina

9) **Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y antagonista serotonérgico:** trazodona

10) **Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y agonismo de receptores de serotonina:** vilazodona

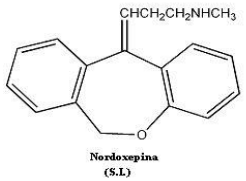
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

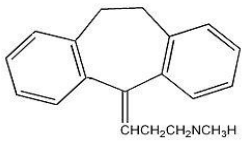
Son considerados, junto con los IMAO, un grupo de **antidepresivos tradicionales**. La *imipramina* es la droga patrón del grupo de las aminas terciarias.

Existen dos tipos de antidepresivos tricíclicos (ATC): las *aminas terciarias* y *secundarias*. Las aminas terciarias se caracterizan por bloquear receptores y las secundarias por no hacerlo.

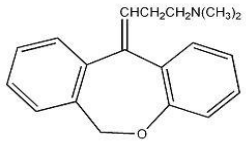
Las aminas terciarias se metabolizan en el organismo humano a aminas secundarias, por lo que cuando se administra un ATC terciario indirectamente se administra también un ATC secundario.



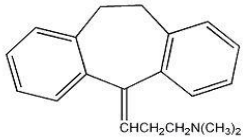
Nordoxepina (S.L)



Nortriptilina



Doxepina



Amitriptilina

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Mecanismo de acción inmediato

- Inhiben en forma inmediata la recaptación tipo I de las aminas endógenas (noradrenalina, serotonina), generando un incremento de la concentración de estas aminas en la biofase (brecha sináptica).
- Las **aminas secundarias** inhiben principalmente la recaptación tipo I de noradrenalina.
- Las **aminas terciarias** inhiben la recaptación tipo I de la noradrenalina y serotonina.
- Bloqueo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos H_1 y adrenérgicos α_1.

Los principales antidepresivos tricíclicos (ATC) son **amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina** y **desipramina**

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Farmacocinética

Administración: por vía oral, con una absorción rápida y completa. El pico plasmático se alcanza entre la primera hora y las ocho horas de administrado el fármaco.

Distribución generalizada, con una elevada unión a proteínas (mas del 90%).

Metabolismo: hepático, con la formación de aminas secundarias cuando se administran aminas terciarias.

Excreción: vía renal

Los antidepresivos tricíclicos tienen vidas medias prolongadas.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Efectos adversos

Son más frecuentes en el *comienzo del tratamiento* y especialmente en pacientes ancianos y desnutridos

La mayoría de los efectos adversos derivan del *bloqueo de diferentes receptores* (H_1, α_1 y M_1)

Efectos adversos más frecuentes

Sedación, temblor, viraje a la manía o hipomanía, insomnio, inquietud

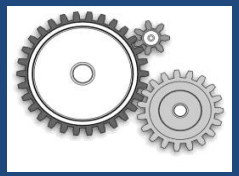
Síntomas anticolinérgicos (*boca seca, retención urinaria, constipación, visión borrosa*)

Arritmias, hipotensión ortostática, taquicardia

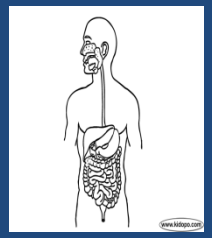
Trastornos sexuales (eyaculación retrógrada, impotencia sexual)

Aumento de apetito, incremento del peso corporal

IMIPRAMINA



Inhiben en forma inmediata la recaptación tipo I de las aminas endógenas (noradrenalina, serotonina), incrementando la concentración de estas aminas en la brecha sináptica
Bloqueo de los receptores de acetilcolina
Bloqueo moderado de los receptores H_1



Vías de administración: oral
Absorción: rápida y completa con un pico plasmático a las 1-2 horas. La biodisponibilidad por vía oral es del 90%. Vida media: entre 8 y 16 horas
Distribución: amplia con elevada unión a proteínas (90%).
Metabolismo: hepático con formación de un metabolito activo (desipramina)
Excreción: renal



Cefaleas, náuseas, visión borrosa, vértigo, constipación, sudoración, hipotensión postural, taquicardia, disuria, sequedad bucal, estomatitis, mal sabor en la boca

Rango de dosis recomendado

100 a 300 mg/día, administrado en 3 o 4 tomas diarias

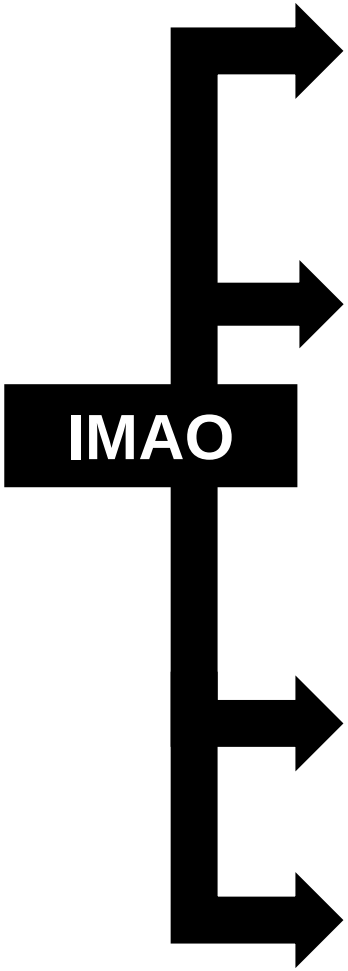
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) y tratamiento de la enuresis funcional en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años en adelante)

Presentaciones



INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ENZIMA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)



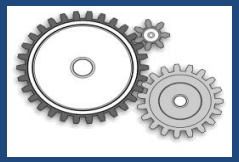
Los fármacos antidepresivos **IMAO** actúan inhibiendo la actividad de la enzima MAO (monoaminooxidasa).

La **MAO** es una enzima que se ubica en la membrana externa de las mitocondrias y actúa en el metabolismo de las aminas endógenas (dopamina, noradrenalina, adrenalina, tiramina). Tiene una gran variación entre un individuo y otro. Existen dos tipos de esta enzima: *MAO A* y *MAO B*.

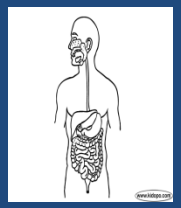
Presentan una *latencia de inicio de acción de dos a seis semanas*.

Hay inhibidores reversibles e irreversibles de la enzima MAO-A y MAO-B. La **tranilcipromina** es un inhibidor reversible y selectivo de la MAO.

TRANILCIPROMINA



Es un inhibidor reversible de la enzima monoaminooxidasa (MAO) no selectivo, o sea que inhibe tanto a la enzima MAO A como la MAO B. Por lo tanto, aumenta los niveles de dopamina, adrenalina, noradrenalina en el sistema nervioso central. Después de que se suspende la administración de la droga, la enzima MAO retoma su actividad enzimática a los 3-4 días, metabolizando las aminas endógenas (dopamina, adrenalina, noradrenalina).



Vías de administración: oral
Absorción: rápida, con un pico plasmático a las 1-2 horas. La biodisponibilidad es del 90%. Vida media: 2.5 horas
Distribución: amplia con elevada unión a proteínas (80%)
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Hipotensión ortostática (dosis dependiente), insomnio, agitación, viraje a la manía o hipomanía en los pacientes bipolares, trastornos sexuales, sequedad bucal, constipación, anorexia, náuseas, vómitos, aumento de peso corporal

Rango de dosis recomendado

10 a 90 mg/día, administrado en dos tomas diarias (a la mañana y al mediodía), debido a su marcado efecto estimulante del sistema nervioso central

Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) sin melancolía, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico con o sin agorafobia

Presentaciones



INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

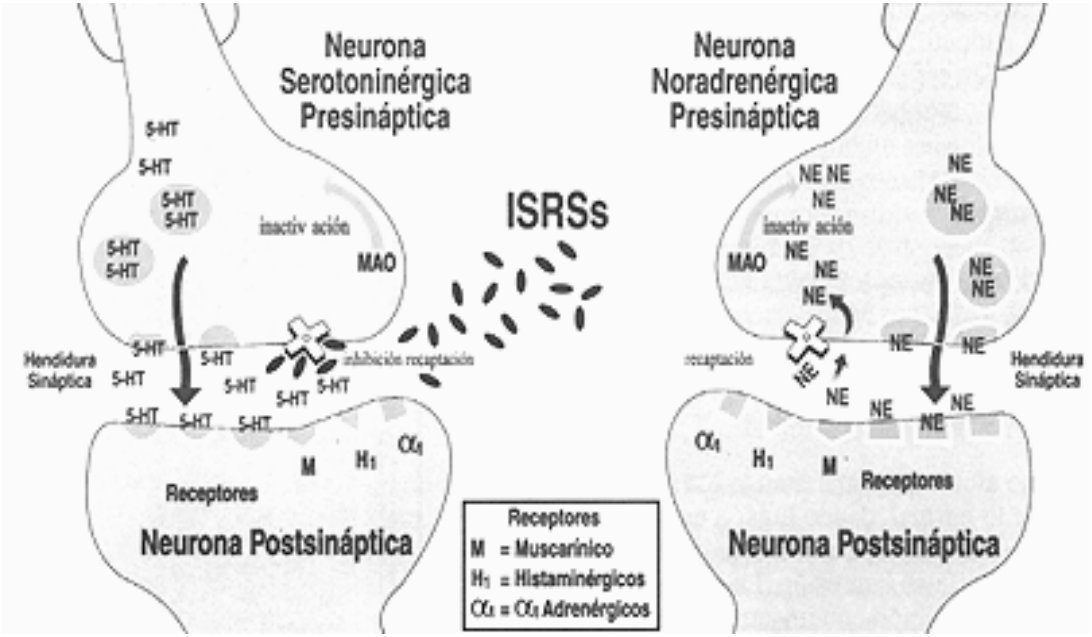
Esta clase de fármacos antidepresivos presentan el mismo mecanismo de acción: la **inhibición de la recaptación tipo I del neurotransmisor serotonina (5-HT)**, con el consecuente incremento de la concentración de este neurotransmisor en el espacio sináptico. En este grupo terapéutico se incluyen seis principios activos:

- *Fluoxetina*
- *Sertralina*
- *Fluvoxamina*
- *Paroxetina*
- *Citalopram*
- *Escitalopram*

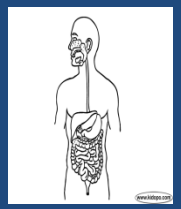
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

ISRS

Generan un bloqueo de la recaptación de la serotonina, con el consecuente incremento de la disponibilidad de la misma en el espacio sináptico. Esto favorece a que la acción de la serotonina sobre los receptores pre y postsinápticos tenga una mayor duración



FLUOXETINA



Vías de administración: oral
Absorción: total, con un pico plasmático a las 6-8 horas. Vida media: 1-3 días (administración aguda) y 4-28 días (administración crónica)
Distribución: amplia, con elevada unión a proteínas
Metabolismo: hepático con la formación de un metabolito activo, *la norfluoxetina*
Excreción: renal



Cefalea, astenia, ansiedad, nerviosismo, mareos, insomnio, temblor, constipación, náuseas, diarrea, anorexia, sequedad de boca, trastornos en la esfera sexual (disminución de la libido, impotencia sexual, alteración en la eyaculación)

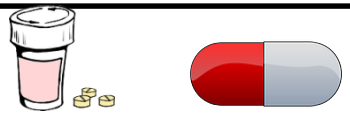
Rango de dosis recomendado

10 mg a 80 mg/día, de acuerdo al diagnóstico del paciente. Se administra en una única toma diaria, preferentemente por la mañana. No se debe exceder la dosis de 80 mg/día

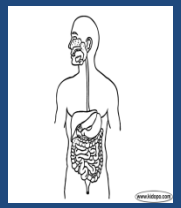
Indicaciones

- **Monoterapia:** Trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de pánico con o sin agorafobia, bulimia nerviosa moderada a severa, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno disfórico premenstrual (TDPM)
- **Combinada con olanzapina:** tratamiento de la depresión bipolar y de la depresión resistente

Presentaciones



PAROXETINA



Vías de administración: oral
Absorción: total, con un pico plasmático a las 6-8 horas. Vida media: 21 días
Distribución: amplia, con elevada unión a proteínas
Metabolismo: hepático con la formación de un metabolito inactivos
Excreción: renal (64%) y fecal (36%)



Astenia, sudoración, nerviosismo, mareos, insomnio, temblor, constipación, sequedad bucal, náuseas, trastornos en la esfera sexual (disminución de la libido, impotencia sexual, alteración en la eyaculación)

Rango de dosis recomendado

20 a 60 mg/día de acuerdo al diagnóstico del paciente. Se administra en una única toma diaria, preferentemente por la mañana con o sin las comidas

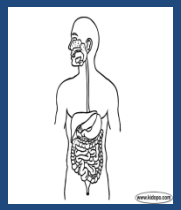
Indicaciones

- **Dosis estándar:** Trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM)
- **Dosis bajas (7.5 mg/día):** tratamiento de los sofocos moderados a severos en mujeres menopáusicas

Presentaciones



SERTRALINA



Vías de administración: oral
Absorción: buena, con un pico plasmático a las 4-8 horas. Vida media: 26 horas
Distribución: amplia con elevada unión a proteínas
Metabolismo: hepático con la formación de un metabolito: *desmetil-sertralina*
Excreción: renal (50%) y fecal (50%)



Cefalea, sudoración, nerviosismo, mareos, insomnio, temblores, constipación, sequedad bucal, náuseas, diarrea, trastornos en la esfera sexual (disminución de la libido, impotencia sexual, retardo en la eyaculación)

Rango de dosis recomendado

50 a 200 mg/día, de acuerdo al diagnóstico del paciente. Se administra en una única toma diaria, preferentemente por la mañana con o sin las comidas

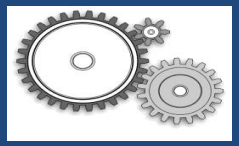
Indicaciones

Tratamiento agudo y para la prevención del trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno disfórico premenstrual (TDPM)

Presentaciones



FLUVOXAMINA



Mecanismo de acción de los ISRS (inhibición de la recaptación I de la serotonina)
Débil efecto inhibidor de la recaptación de noradrenalina



Vías de administración: oral
Absorción: completa, con un pico plasmático a las 3-6 horas. La biodisponibilidad es del 53%. Vida media: 13-15 horas
Distribución: amplia con elevada unión a proteínas (80%)
Metabolismo: hepático con la formación de un metabolitos inactivos
Excreción: renal



Cefalea, sudoración excesiva, nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia, temblores, constipación, sequedad bucal, náuseas, diarrea, taquicardia, palpitaciones

Rango de dosis recomendado

100 a 300 mg/día de acuerdo al diagnóstico del paciente. Se administra en una única toma diaria, especialmente por la noche (debido a su marcado efecto sedativo)

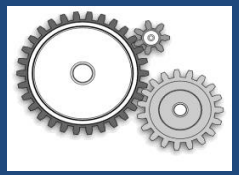
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM)
Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

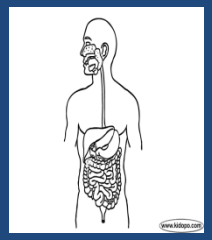
Presentaciones



CITALOPRAM



Mecanismo de acción de los ISRS (inhibición de la recaptación I de la serotonina)
Mínimo efecto inhibidor de la recaptación de noradrenalina, dopamina y ácido gammaaminobutírico (GABA)



Vías de administración: oral
Absorción: completa, con un pico plasmático a las 3 horas. La biodisponibilidad es del 80%. Vida media: 36 horas (un día y medio)
Distribución: amplia con elevada unión a proteínas (80%)
Metabolismo: hepático con la formación de varios metabolitos activos (demetil-citalopram, didemetil-citalopram, oxido-N-citalopram) con un débil efecto ISRS
Excreción: renal (15%) y hepático-biliar (85%)



Sudoración excesiva, agitación, somnolencia, fatiga, bostezos, sequedad bucal, náuseas, anorexia, diarrea, trastornos en la esfera sexual (anorgasmia femenina, alteración en la eyaculación, disminución de la libido).

Rango de dosis recomendado

20 a 60 mg/día de acuerdo al diagnóstico del paciente. Se administra en una única toma diaria, preferentemente a la mañana o tarde, independiente de la ingesta de alimentos

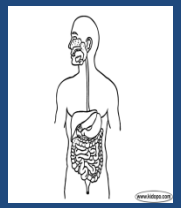
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM)

Presentaciones



ESCITALOPRAM



Vías de administración: oral
Absorción: completa, con un pico plasmático a las 4 horas. Presenta una biodisponibilidad aproximada del 80%. Vida media: 30 horas
Metabolismo: hepático con la formación de varios metabolitos activos: el *desmetil-escitalopram* y el *didesmetil-escitalopram*
Excreción: renal y hepático-biliar



Sudoración excesiva, somnolencia, insomnio, mareos, náuseas, diarrea, disminución del apetito, constipación, trastornos en la esfera sexual (anorgasmia femenina, alteración en la eyaculación, disminución de la libido)

Rango de dosis recomendado

10 mg a 20 mg/día de acuerdo al diagnóstico del paciente. Se administra en una única toma diaria, con o sin alimentos

Indicaciones

Tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor (TDM)

Prevención de la recurrencia del trastorno depresivo mayor (TDM)

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

Presentaciones



INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

El tratamiento con los ISRS se inicia con las dosis mínimas del rango terapéutico, generalmente administrándose por vía oral a la mañana (con excepción de la *fluvoxamina*, que posee un marcado efecto sedativo, por lo cual se administra por la noche) y en una sola toma diaria. El efecto antidepresivo se comenzará a evidenciar entre las semanas 4 y 6 de tratamiento.

Rango de dosis de los ISRS

ISRS	Presentaciones disponibles	Rango de dosis (mg/día)
Fluoxetina	Comprimidos, cápsulas de liberación retardada	10-80
Paroxetina	Comprimidos de liberación inmediata (LI) y controlada (CR)	20-50 (25-62.50 CR)
Sertralina	Comprimidos	50-200
Fluvoxamina	Comprimidos	50-300
Citalopram	Comprimidos, solución	20-60
Escitalopram	Comprimidos	10-20

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (ISRSNA)

Este grupo de fármacos antidepresivos actúa principalmente ***inhibiendo el mecanismo de recaptación I presináptica*** de los neurotransmisores *serotonina (5-HT)* y *noradrenalina (NA)*, lo que genera un aumento de la cantidad de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Como consecuencia de las características farmacológicas de estas drogas, se los categoriza como **antidepresivos duales**.

En este grupo terapéutico de drogas antidepresivas se destacan cuatro principios activos y todos son comercializados en Argentina:

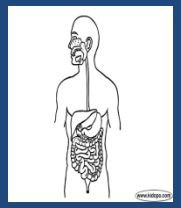
- *Venlafaxina*
- *Desvenlafaxina*
- *Duloxetina*
- *Milnacipram*

VENLAFAXINA

Efectos farmacológicos

De acuerdo a la dosis utilizada, se pueden observar diferentes efectos:
- Con dosis menores de 150 mg/día, predomina la *inhibición selectiva de la recaptación I de serotonina* (similar a la que generan los ISRS)
- Con dosis moderadas (mayores de 150 mg/día), prevalece la *inhibición de la recaptación de noradrenalina*

La venlafaxina genera una inhibición débil de la recaptación de la dopamina (DA)



Vías de administración: oral
Absorción: buena, con o sin alimentos. Pico plasmático a las 3 horas. Vida media: 3-7 hora
Metabolismo: hepático, generando un metabolito activo: *o-desmetilvenlafaxina* (también conocido como *desvenlafaxina*)
Excreción: renal



Náuseas, anorexia, boca seca, constipación, sedación, insomnio, nerviosismo, cefalea, sudoración, hipertensión arterial y disfunción sexual. Los eventos adversos son **dosis dependientes**

Rango de dosis recomendado

75 mg a 225 mg/día, administrado en varias tomas diarias

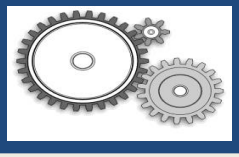
Indicaciones

Episodio depresivo mayor (EDM) en adultos, prevención de la recurrencia de los episodios depresivos mayores (EDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno de ansiedad con o sin agorafobia

Presentaciones



DESVENLAFAXINA



Es el **principal metabolito activo** de la venlafaxina
Es un inhibidor selectivo de la recaptación I de serotonina y noradrenalina



Vías de administración: oral
Absorción: buena, con o sin alimentos. La biodisponibilidad es del 80% y se alcanza el pico plasmático a las 7.5 horas. Vida media: 11 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Aparición o empeoramiento, especialmente al *inicio del tratamiento*, de la ansiedad, nerviosismo o agitación, insomnio, sedación, cefaleas, mareos, sequedad bucal, constipación, náuseas, hipertensión arterial, taquicardia, fatiga, astenia, aumento de la sudoración y disfunción sexual

Rango de dosis recomendado

50 mg a 100 mg/día, administrado en una sola toma diaria

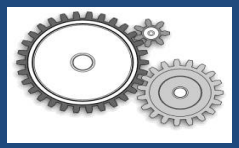
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos

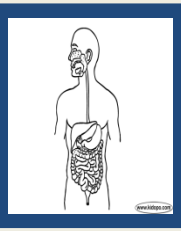
Presentaciones



DULOXETINA



Es un inhibidor selectivo de la recaptación I de serotonina y noradrenalina a bajas dosis (60 mg por día)
Es un inhibidor débil de la recaptación de la dopamina (DA)
Es efectivo para tratar los dolores físicos de la depresión



Vías de administración: oral
Absorción: buena, con o sin alimentos. Vida media: 12 horas
Metabolismo: hepático, generando metabolitos inactivos
Excreción: renal



Frecuentes: sedación, insomnio, sueños vívidos, cefalea, astenia, fatiga, dificultad para concentrarse, boca seca, constipación, diarrea, náuseas, retención urinaria, aumento de la presión intraocular y trastornos sexuales
Poco frecuentes: hipertensión arterial leve, convulsiones, viraje a la manía

Rango de dosis recomendado

60 mg a 120 mg/día, ya sea en una toma única o repartida en varias tomas durante el día

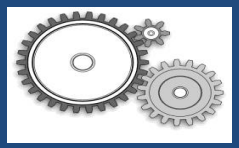
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos, tratamiento de la fibromialgia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), tratamiento de la neuropatía periférica diabética, tratamiento del dolor musculoesquelético crónico

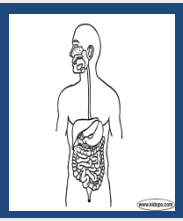
Presentaciones



MILNACIPRAM



Es un inhibidor selectivo de la recaptación I de serotonina y noradrenalina a altas dosis (200 mg por día)
Es tres veces más potente sobre el transportador de noradrenalina que sobre el de serotonina



Vías de administración: oral
Absorción: buena, independiente de la ingesta de alimentos. Vida media: 8 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Cefaleas, náuseas, vómitos, constipación, boca seca, ansiedad, mareos, sedación, aumento de la presión arterial, palpitaciones, taquicardia, sudoración, disuria, retención urinaria, sofocos y disfunción sexual

Rango de dosis recomendado

25 mg a 200 mg/día, administrado en dos tomas diarias junto con las comidas. La dosis promedio es de 100 mg/día

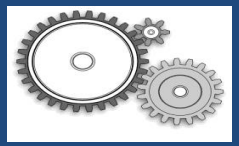
Indicaciones

Tratamiento de la fibromialgia

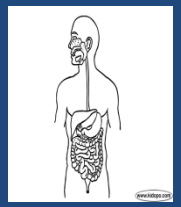
Presentaciones



BUPROPIÓN



Es el único representante de este grupo de los **inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina (ISRDNA)**
Es un inhibidor débil de la recaptación presináptica de dopamina (DA) y genera una inhibición moderada de la recaptación de noradrenalina (NA). Produce un aumento de dichos neurotransmisores en el espacio sináptico



Vías de administración: oral
Absorción: rápida, con un pico plasmático a las dos horas. Vida media: 21 horas
Metabolismo: hepático, generando tres metabolitos activos: *hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidroxibupropión*
Excreción: renal



Síntomas de estimulación del sistema nervioso central (SNC) **dosis dependientes** (agitación, insomnio, temblor, sueños vívidos, pesadillas), náuseas, dolor abdominal, constipación, irregularidades en el ciclo menstrual, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, visión borrosa, cefalea, trastornos auditivos, rash cutáneo.

Rango de dosis recomendado

150 mg a 450 mg/día. La dosis promedio es de 300 mg/día

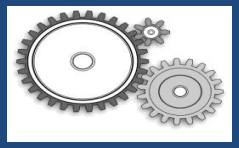
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno afectivo estacional (TAE), tratamiento antitabáquico (cesación tabáquica)

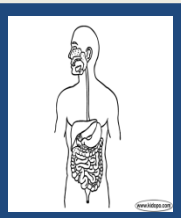
Presentaciones



MIRTAZAPINA



Es un antagonista de los autoreceptores y heteroreceptores adrenérgicos alfa-2 (α_2) presinápticos en las neuronas noradrenérgicas, que genera un aumento de la noradrenalina en la brecha sináptica
Antagoniza en forma potente los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_3 y también los receptores de histamina (H_1)



Vías de administración: oral
Absorción: rápida, con un pico plasmático a las dos horas. Vida media: 20-40 horas
Metabolismo: hepático, generando un metabolito activo (desmetilmirtazapina)
Excreción: renal



Frecuentes: aumento de peso corporal, aumento del apetito, boca seca, constipación, sedación
Menos frecuentes: hipotensión arterial, hipertensión arterial, dolor articular y muscular, sueños vívidos, astenia, síndrome pseudogripal

Rango de dosis recomendado

15 mg a 45 mg/día, administrando la dosis en una sola toma a la noche

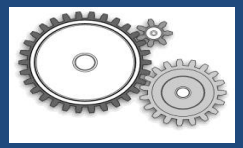
Indicaciones

Episodio depresivo mayor (EDM) en adultos

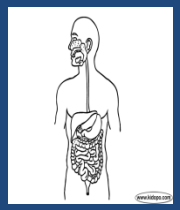
Presentaciones



MIANSERINA



Bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos (α_1 y α_2), histaminérgicos (H_1) y serotonérgicos (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_3), que generan un aumento de la liberación de noradrenalina.



Vías de administración: oral
Absorción: rápida, con un pico plasmático a las tres horas. Biodisponibilidad del 20%. Vida media: 20-60 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal y fecal



Sedación, aumento de peso corporal, hipersensibilidad (rash cutáneo, fiebre y dolor en las articulaciones), reducción del umbral convulsivo, sequedad bucal

Rango de dosis recomendado

30 mg a 90 mg/día, administrado preferentemente en una sola toma a la noche. Se inicia el tratamiento con una dosis de 30 mg/día por su marcado efecto sedativo

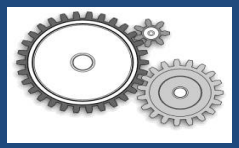
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos

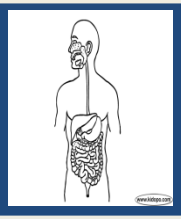
Presentaciones



TIANEPTINA



Estimula la recaptación I de la serotonina (5-HT), sin afectar la liberación o recaptación de otros neurotransmisores
Se postula que actuaría a través de un mecanismo inicial opuesto al de los ISRS
Modulación del sistema glutamatérgico (potenciación de los receptores AMPA)



Vías de administración: oral
Absorción: rápida. Vida media: 2.5 horas
Metabolismo: hepático formando un metabolito activo (*MC5 o ácido pentoico*)
Excreción: renal



Frecuentes: síntomas anticolinérgicos (boca seca, constipación, visión borrosa), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, gusto amargo en la boca), cefaleas, mareos, vértigo, aumento de peso corporal, dolor muscular y articular
Menos frecuentes: crisis asmáticas, toxicidad hepática

Rango de dosis recomendado

37.5 mg a 50 mg/día, administrado en tres tomas diarias

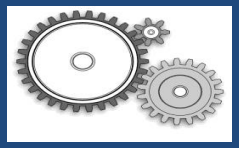
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos, tratamiento de la distimia

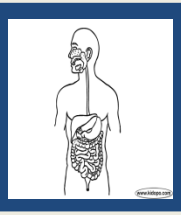
Presentaciones



AGOMELATINA



Es un agonista de los receptores de melatonina (MT_1 y MT_2)
Es un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2C}
Genera la resincronización del ritmo circadiano del sueño



Vías de administración: oral
Absorción: 80%, biodisponibilidad muy baja. Vida media: 1-2 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Mayor frecuencia: ansiedad, insomnio, somnolencia, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea
Menor frecuencia: sangrados, hiponatremia

Rango de dosis recomendado

25-50 mg/día, administrado a la noche

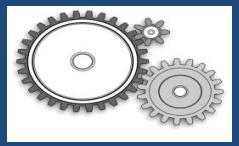
Indicaciones

Episodio depresivo mayor (EDM) en adultos

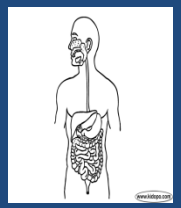
Presentaciones



TRAZODONA



Es un antagonista selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina que aumenta dichos neurotransmisores en la brecha sináptica
Bloqueo de los receptores de serotonina (5-HT_1 y 5-HT_{2A})
Genera la estimulación de los receptores opioides mu (μ)



Vías de administración: oral
Absorción: rápida, con un pico plasmático a las 1-2 horas. Vida media: 3-9 horas
Metabolismo: hepático formando un metabolito activo: m-CPP
Excreción: renal



Somnolencia, insomnio, mareos, constipación, visión borrosa.

Rango de dosis recomendado

150 a 375 mg/día, administrado preferentemente a la noche y sin ingesta de alimentos

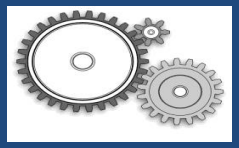
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos

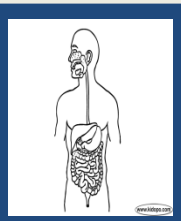
Presentaciones



VILADOZONA



Combinación de la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (5-HT) y agonismo de los receptores 5-HT_{1A}



Vías de administración: oral, con o sin comidas
Absorción: rápida con un pico plasmático a las 4 horas. Vida media: 20-24 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Frecuentes: insomnio, diarrea, náuseas, vómitos, constipación, dolor abdominal
Menos frecuentes: sangrados, hiponatremia

Rango de dosis recomendado

40 mg/día administrada preferentemente una vez al día

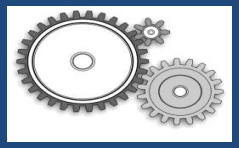
Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos

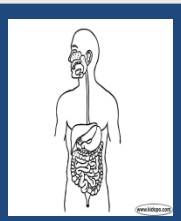
Presentaciones



VORTIOXETINA



Combinación de inhibición selectiva de recaptación de serotonina y modulación directa de la actividad del receptor serotonérgico: efecto antagonista sobre los receptores $5HT_3$ y $5HT_7$ y efecto agonista sobre los receptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1B}$.



Vías de administración: oral, con o sin comidas
Absorción: lenta, con pico plasmático a las 7-11 horas. Vida media: 66 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Frecuentes: náuseas, vómitos, cefaleas, constipación, diarrea, mareos, dolor abdominal
Menos frecuentes: disminución del apetito, sueños anormales

Rango de dosis recomendado

Dosis diaria inicial de 10 mg/día, pudiendo variar entre 5 y 20 mg/día, dependiendo de la respuesta terapéutica individual. Se debe administrar preferentemente una vez al día.

Indicaciones

Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos

Presentaciones



PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Grupo terapéutico	Presentaciones
Fluoxetina	ISRS	- Capsulas y comprimidos dispersables de 10 mg y 20 mg
Paroxetina	ISRS	- Comprimidos de liberación inmediata (LI) de 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg - Comprimidos de liberación controlada (LC) de 12,5 mg y 25 mg
Sertralina	ISRS	- Comprimidos de 25 mg, 50 mg y 100 mg
Fluvoxamina	ISRS	- Comprimidos de 50 mg y 100 mg
Citalopram	ISRS	- Comprimidos de 10 mg, 20 mg y40 mg - Solución de 100 ml
Escitalopram	ISRS	- Comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg
Venlafaxina	ISRSNA	- Comprimidos de liberación inmediata de 25 mg, 50 mg y 75 mg - Comprimidos de liberación prolongada de 37.5 mg, 75 mg, 150 mg y 225 mg
Desvenlafaxina	ISRSNA	- Comprimidos de liberación inmediata de 50 mg - Comprimidos de liberación prolongada de 50 y 100 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Grupo terapéutico	Presentaciones
Duloxetina	ISRSNA	- Comprimidos de 30 mg y 60 mg
Milnacipram	ISRSNA	- Comprimidos de 25 mg y 50 mg
Amitriptilina	ATC	- Comprimidos de 10 mg, 25 mg y 75 mg
Clomipramina	ATC	- Comprimidos de 75 mg
Nortriptilina	ATC	- Comprimidos de 10 mg, 20 mg y 40 mg
Imipramina	ATC	- Comprimidos de 10 mg, 25 mg y 75 mg (grageas)
Tranilcipromina	IMAO	- Comprimidos de 5 mg
Mianserina	Antagonistas de receptores de serotonina y alfa-adrenérgicos	- Comprimidos de 30 mg y 60 mg
Mirtazapina	Antagonistas de los receptores de serotonina y alfa-adrenérgicos	- Comprimidos de 15 mg y 30 mg - Comprimidos bucodispersables de 15 mg y 30 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Grupo terapéutico	Presentaciones
Bupropión	Inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina	- Comprimidos de liberación inmediata de 150 mg - Comprimidos de liberación extendida de 150 mg y 300 mg
Tianeptina	Estimulante de la recaptación de serotonina	- Comprimidos de 12,5 mg
Agomelatina	Agonista de los receptores de melatonina y antagonista del receptor 5-HT_{2C}	- Comprimidos de 25 mg
Trazodona	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y antagonista serotonérgico	- Comprimidos de 150 mg y 300 mg
Vilazodona	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y agonismo de receptores de serotonina	- Comprimidos de 60 mg
Vortioxetina	Antidepresivo Multimodal	- Comprimidos de 10 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



CAPÍTULO 4

Farmacología de las drogas ansiolíticas e hipnóticas

Índice temático

- Introducción
- Benzodiazepinas
  - Introducción
  - Mecanismo de acción
  - Efectos terapéuticos
  - Farmacocinética
  - Efectos adversos
  - Precauciones y contraindicaciones
  - Indicaciones
  - Listado de drogas convencionales
  - Alprazolam
  - Clonazepam
  - Diazepam
  - Lorazepam
  - Presentaciones vigentes en Argentina
- Pregabalina
  - Ficha farmacológica
  - Presentaciones vigentes en Argentina

Índice temático

- Etifoxina
  - Ficha farmacológica
  - Presentaciones vigentes en Argentina

- Betabloqueantes
  - Ficha farmacológica
  - Presentaciones vigentes en Argentina

- Hipnóticos no benzodiazepínicos
  - Introducción
  - Eszopiclona
  - Zolpidem
  - Zopiclona
  - Presentaciones vigentes en Argentina

Índice temático

- Barbitúricos: fenobarbital
  - Introducción
  - Mecanismo de acción
  - Farmacocinética
  - Efectos adversos e indicaciones
  - Presentaciones vigentes en Argentina

- Antihistamínicos
  - Introducción
  - Mecanismo de acción
  - Farmacocinética
  - Efectos adversos
  - Indicaciones
  - Presentaciones vigentes en Argentina

INTRODUCCIÓN

ANSIEDAD

Es una **emoción** que tiene un rol fisiológico que informa sobre los eventos *por venir* y permite al aparato psíquico organizarse para dichos acontecimientos

Es una reacción normal ante ciertas situaciones amenazantes para el individuo. Sin embargo, existen circunstancias en las cuales la ansiedad es tan intensa que llega a interferir con las actividades de la vida diaria

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Es un cortejo sintomático resultado de la hiperactividad en zonas del cerebro donde se regula la respuesta ansiógena normal

Las distintas manifestaciones clínicas conforman los diferentes trastornos de ansiedad

- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de ansiedad social
- Trastorno de estrés postraumático
- Trastorno de pánico
- Trastornos fóbicos
- Trastorno obsesivo compulsivo

Los pacientes experimentan una ansiedad desproporcionada al estímulo y, a veces, aún sin un estímulo que la desencadene

INTRODUCCIÓN

GABA
(ácido gamma-aminobutírico)

- Es el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro
- Posee una función reguladora
- Es el neurotransmisor con mayor implicancia en los trastornos de ansiedad
- Tiene una función ansiolítica en situaciones fisiológicas

Esta función es clave para su empleo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad o los síntomas ansiosos que se presentan en otros cuadros psiquiátricos y ni psiquiátricos

Benzodiazepinas

- Aumentan las acciones del GABA en zonas de la corteza cerebral y núcleos subcorticales para aliviar la sintomatología ansiosa

Otros ansiolíticos

- Potencian a este neurotransmisor inhibitorio
- Ejercen su mecanismo de acción sobre el receptor de GABA u otros receptores similares

BENZODIAZEPINAS - INTRODUCCIÓN

Las **benzodiazepinas** son el grupo más ampliamente utilizado de drogas para el tratamiento de la ansiedad, ya que reemplazaron a drogas como los barbitúricos, que antiguamente se utilizaban para tratar estas patologías.

Entre las benzodiazepinas más utilizadas se puede encontrar a:

Alprazolam

Bromazepam

Clonazepam

Diazepam

Flunitrazepam

Lorazepam

Midazolam

MECANISMO DE ACCIÓN

El **GABA (ácido γ-aminobutírico)** es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC)

Unión en sitio específico de benzodiazepinas del receptor GABA(A)

↓

Modulador alosterico positivo del receptor de GABA(A)

↓

La unión del GABA produce una apertura del canal de cloro (cl^-)

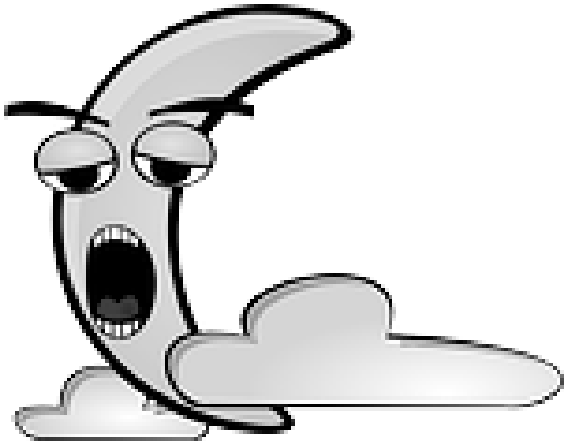
↓

La entrada de cloro genera la inhibición de la célula

EFECTOS TERAPÉUTICOS



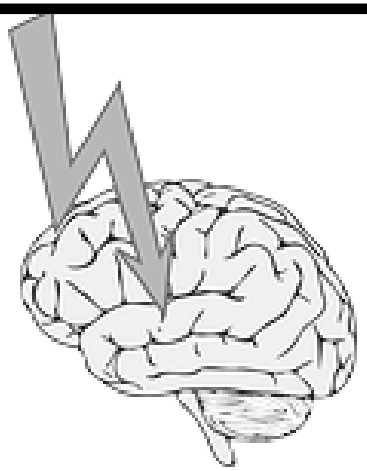
Ansiolítico



Hipnótico



Relajante muscular



Anticonvulsivante

FARMACOCINÉTICA

Absorción

- Buena absorción por vía oral
- Los alimentos retrasan la absorción, pero no la disminuyen
- La vía sublingual no difiere de la vía oral en relación al nivel plasmático que se alcanza
- La vía sublingual solo acelera un poco la aparición del pico plasmático
- La vía intramuscular no tiene mejor biodisponibilidad en relación a la vía oral, salvo el lorazepam y el midazolam
- La vía intravenosa se utiliza para tratar las crisis convulsivas

Distribución

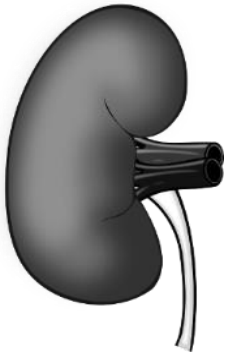
- Atraviesan la barrera hematoencefálica
- Se acumulan en el tejido adiposo
- Pasan a la leche materna
- Atraviesan la placenta

FARMACOCINÉTICA

Las benzodiazepinas se metabolizan principalmente en el hígado y son muy dependientes del grado de funcionamiento hepático. En los casos de pacientes que presenten una alteración en el funcionamiento normal del hígado, se altera sensiblemente la vida media de estos fármacos



Metabolismo hepático



Excreción renal

Droga	Vida media
Alprazolam	9 a 20 horas
Bromazepam	8 a 30 horas
Clonazepam	19 a 60 horas
Diazepam	40 a 200 horas
Flunitrazepam	15 a 20 horas
Lorazepam	8 a 24 horas
Midazolam	1 a 4 horas

La vida media de las benzodiazepinas varía ampliamente de acuerdo a la droga que se esté evaluando

EFECTOS ADVERSOS

EFECTOS ADVERSOS

- Sedación (excesiva)
- Alteraciones de la memoria
- Reacción paradojal
- Relajación muscular
- Depresión respiratoria

Dependencia

El tratamiento a largo plazo puede llevar a la dependencia física de la droga y esto puede contribuir en ciertos individuos al riesgo de automedicación

Tolerancia

Es la necesidad de utilizar una dosis cada vez mayor de una droga para lograr un efecto deseado a lo largo del tiempo

EFECTOS ADVERSOS, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

EFECTOS ADVERSOS

Es importante tener en cuenta que el desarrollo de la dependencia física no requiere del desarrollo de la tolerancia y que la tolerancia puede ocurrir en ausencia de dependencia física.

El desarrollo de la tolerancia varía en relación a los efectos de la droga. Por ejemplo, para el efecto hipnótico se presenta una tolerancia en semanas, no siendo así para el efecto ansiolítico.

En relación con los posibles mareos, sedación o incoordinación que pudiesen llegar a ocurrir, se recomienda *no usar equipos peligrosos* ni *conducir automóviles*. Se debe utilizar con cuidado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

PRECAUCIONES

Las benzodiazepinas están contraindicadas en los pacientes con miastenia gravis, apneas del sueño e hipersensibilidad al fármaco.

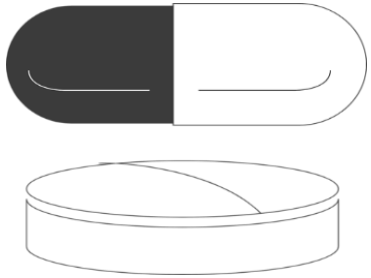
CONTRAINDICACIONES

INDICACIONES

- Trastornos de ansiedad (ataque de pánico) con o sin agorafobia
- Indicadas en el síndrome de Lennox-Gastaut, crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. Asimismo, puede ser usado para las crisis de ausencias refractarias a las succinimidas.
- Utilizado como fármaco de segunda opción en los espasmos infantiles.

Estas drogas son también empleadas como coadyuvantes en muchas patologías neuropsiquiátricas y su uso dependerá de la presentación clínica y la evolución del paciente.

LISTADO DE BENZODIAZEPINAS DISPONIBLES

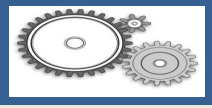


- Alprazolam
- Bromazepan
- Clobazam
- Clonazepam
- Clorazepato
- Clordiazepóxido
- Cloxazolam
- Diazepam

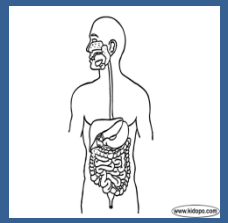
- Estazolam
- Flunitrazepam
- Flurazepam
- Ketazolam
- Loprazolam
- Lorazepam
- Midazolam
- Nitrazepam

- Oxazepam
- Prazepam
- Triazolam

ALPRAZOLAM



Se une al receptor de GABA, otorgándole una mayor afinidad de este último a su receptor. La potenciación del GABA genera una mayor inhibición sobre la célula



Absorción: completa por vía oral, alcanzando el pico plasmático en 1 o 2 horas
Distribución: unión a proteínas plasmáticas del 80%. Vida media de 11 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Vértigo, mareos, taquicardia, visión borrosa, trastornos gastrointestinales, debilidad, calambres musculares, dolor lumbar, cefalea, falta de atención, hipersomnia, insomnio, irritabilidad, sensación de irrealidad, pesadillas, depresión, confusión, ansiedad



Pacientes con ideación suicida, potenciación con anticonvulsivantes, alcohol, analgésicos opioides, antihistamínicos. Los fármacos que inhiben la metabolización del alprazolam pueden aumentar los niveles plasmáticos del mismos. No usar en embarazo ni durante la lactancia. Los ancianos son más sensibles a los efectos de las benzodiacepinas

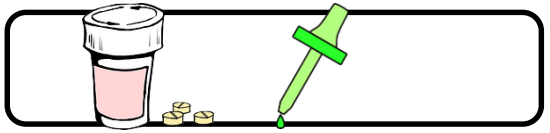
Indicaciones

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de angustia con o sin agorafobia y síntomas ansiosos presentes en los trastornos depresivos.

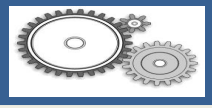
Rango de dosis recomendado

0.25 a 0.5 mg/día administrado 3 veces al día

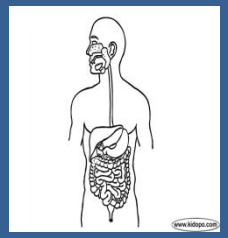
Presentaciones



CLONAZEPAM



Se une al receptor de GABA, otorgándole una mayor afinidad de este último a su receptor. La potenciación del GABA genera una mayor inhibición sobre la célula



Absorción: completa por vía oral, alcanzando el pico plasmático a las 1 a 4 horas
Distribución: unión a proteínas plasmáticas del 80%. Vida media de 30 horas (aproximadamente)
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Somnolencia, ataxia, trastornos del comportamiento, insomnio, hipersomnia, reacciones paradojales, temblor, náuseas, vértigo, mareos, alteraciones gastrointestinales, depresión respiratoria, mialgias, debilidad muscular, taquicardia



Embarazo, lactancia, ancianos, alteraciones en la función hepática, potenciación con alcohol. Precaución en pacientes con ataxia espinal o cerebelar, así como también en la suspensión abrupta en pacientes bajo tratamiento anticonvulsivo

Indicaciones

Tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia, las crisis akinéticas y mioclónicas, crisis de ausencia (Petit mal) refractarias a succinimicidas y el Síndrome de Lennox-Gastaut (como monoterapia o como terapia coadyuvante)

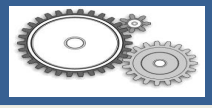
Rango de dosis recomendado

1.5 mg/día

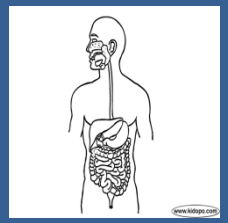
Presentaciones



DIAZEPAM



Se une al receptor de GABA, otorgándole una mayor afinidad de este último a su receptor. La potenciación del GABA genera una mayor inhibición sobre la célula



Absorción: completa por vía oral, con un pico plasmático en 30 a 90 minutos
Distribución: generalizada con unión del 98 % a las proteínas plasmáticas. Vida media: mayor de 30 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Somnolencia, confusión mental, temblores, debilidad muscular, reacción paradojal, hipotensión, alteraciones de la memoria, dificultades en el habla, ataxia, discrasias sanguíneas. Alteraciones gastrointestinales como constipación, diarrea, náuseas o vómitos. Reacciones alérgicas, rash, prurito. La discontinuación brusca del fármaco puede ocasionar síndrome de despersonalización, irritabilidad, insomnio, pérdida del sentido de la realidad



Los pacientes deben abstenerse de operar maquinarias peligrosas o de conducir vehículos motorizados y suprimir las bebidas alcohólicas porque potencian los efectos depresores del SNC. Deberá administrarse con precaución a pacientes con glaucoma de ángulo de estrecho agudo

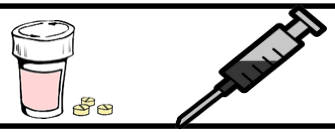
Indicaciones

Tratamiento de los trastornos de ansiedad, espasmos musculares, tratamiento agudo de crisis convulsiva y tratamiento coadyuvante de los síntomas de la abstinencia alcohólica

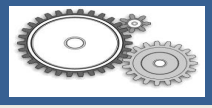
Rango de dosis recomendado

6-10 mg/día

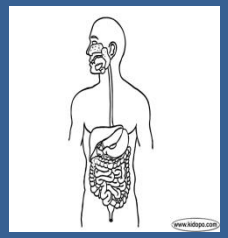
Presentaciones



LORAZEPAM



Se une al receptor de GABA, otorgándole una mayor afinidad de este último a su receptor. La potenciación del GABA genera una mayor inhibición sobre la célula



Absorción: buena por vía oral, con una biodisponibilidad del 90%
Distribución: se une a las proteínas plasmáticas en un 85%. Vida media: 12 horas
Metabolismo: hepático (escaso)
Excreción: renal



Sedación, confusión, mareos y vértigo. Alteración de la memoria anterógrada, somnolencia. Ataxia, alteraciones gastrointestinales, hipotensión, diplopía. Irritabilidad, ansiedad, insomnio, hipersomnia. Reacciones alérgicas, rash o prurito.



Pacientes con edad avanzada, función renal y hepática disminuida, alteraciones en la mecánica ventilatoria o EPOC. Pacientes que reciban lorazepam no deben operar maquinaria peligrosa ni vehículos motorizados

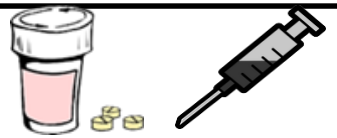
Indicaciones

Coadyuvante en trastornos de ansiedad y manejo de la ansiedad en el síndrome depresivo. Medicación preanestésica y tratamiento del estatus epiléptico.

Rango de dosis recomendado

2 a 6 mg/día

Presentaciones



BENZODIAZEPINAS
PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Clonazepam	- Comprimidos de 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg y 2 mg - Comprimidos de disolución oral de 0,50 mg - Comprimidos sublinguales de 0,25 mg y 0,50 mg
Alprazolam	- Comprimidos de 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg y 2 mg - Comprimidos de liberación controlada de 0,50 mg, 1 mg y 2 mg - Comprimidos sublinguales de 0,50 mg - En combinación con fármacos gastrocinéticos (domperidona o simeticona): comprimidos de 0,25 mg - En combinación con neurolépticos (sulpirida): comprimidos de 0,25 mg
Loprazolam	- Comprimidos de 2 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



BENZODIAZEPINAS
PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Diazepam	- Comprimidos de 2 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg - Comprimidos de liberación prolongada de 15 mg - Enema de 5 mg - Ampolla de 10 mg - Antiespasmódico (en combinación con bromuro de otilonio, bromhidrato de hioscina, trimebutina): diazepam 2 mg - Antidispéptico (en combinación con metoclopramida y simeticona): diazepam 2 mg
Lorazepam	- Comprimidos de 1 mg, 2 mg y 2,5 mg - Comprimidos sublinguales de 1 mg y 2 mg - Ampolla de 4 mg
Clorazepato	- Comprimidos de 5 mg y 10 mg - En asociación con neurolépticos (sulpirida de 50 mg): comprimidos de 5 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



BENZODIAZEPINAS
PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Bromazepam	- Comprimidos de 3 mg, 6 mg y 12 mg - Comprimidos de liberación prolongada de 6 mg - Asociado con estimulantes de la motilidad intestinal (trimebutina de 100 y 200 mg, simeticona de 200 mg, domperidona de 10 mg, clebopride de 0.5 mg)
Midazolam	- Comprimidos de 7,5 mg y 15 mg - Ampolla de 5 mg, 15 mg y 30 mg
Flunitrazepam	- Comprimidos de 1 mg
Oxazepam	- Comprimidos de liberación prolongada de 15 mg
Clobazam	- Comprimidos de 10 mg y 20 mg
Clordiazepóxido	- Comprimidos de 25 mg - Asociado con fármacos antiespasmódicos (bromuro de clidinio de 2,5 mg): comprimidos de 5 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



PREGABALINA

La **pregabalina** es una droga antiepiléptica con una estructura química similar al GABA, pero que no tiene efectos sobre los receptores GABA ni tampoco parece imitar fisiológicamente el rol del GABA en el organismo.

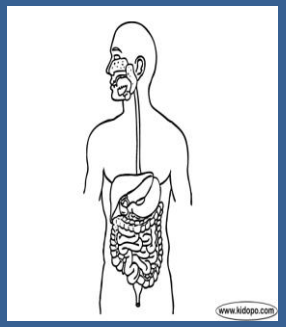
La *pregabalina* presenta una potente acción → **Anticonvulsivante**
Analgésica
Ansiolítica

MECANISMO DE ACCIÓN

Disminución de la entrada de calcio a la célula → Menor liberación de neurotransmisores → Menor excitabilidad celular

Incluso en altas concentraciones, la pregabalina no bloquea la función del canal de calcio ni la liberación total de neurotransmisores en las células nerviosas

PREGABALINA



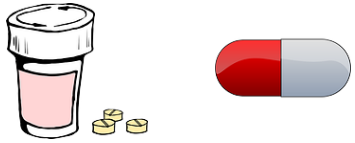
Absorción: buena por vía oral y no es alterada por la ingesta de alimentos. La concentración máxima de la droga en sangre se alcanza a la hora de la administración
Distribución: Buena penetración en el sistema nervioso central (SNC). No se une a proteínas plasmáticas. Vida media de 6.2 horas
Metabolismo: Solo un 2% de la droga se metaboliza por el hígado. La pregabalina no es un fármaco inductor ni inhibidor enzimático
Excreción: renal. La vida media del fármaco aumenta en personas con deterioro de la función renal

Al no metabolizarse ni unirse a las proteínas plasmáticas, es de esperar que no ocurran interacciones con otras drogas a este nivel.

Rango de dosis recomendado

150-600 mg/día
divididos en tomas

Presentaciones



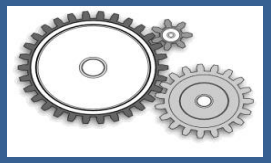


Sedación, mareos, somnolencia. Reacciones alérgicas graves. Edema en manos, piernas y pies. Trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía). Trastornos psiquiátricos (irritabilidad, pensamientos suicidas)

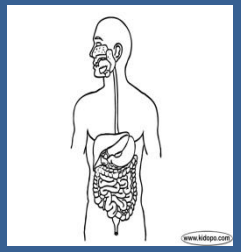
Indicaciones

Tratamiento del dolor central y periférico en la neuropatía diabética y postherpética, dolor asociado a lesión de la medula espinal, fibromialgia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y crisis epilépticas parciales en adultos (en forma coadyuvante)

ETIFOXINA



La **etifoxina** potencia la función de los receptores del GABA-A por un efecto alostérico directo y por un mecanismo indirecto que involucra la activación de los receptores periféricos benzodiazepínicos



Absorción: buena, luego de la administración por vía oral
Distribución: no se une a proteínas plasmáticas y su concentración máxima en plasma se alcanza a las 2 o 3 horas de su administración. Vida media de 24 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: principalmente renal (solo un 10% de la droga no se metaboliza)



Sedación y somnolencia que desaparecen en el transcurso del tratamiento. Se ha observado un sarpullido superficial y reacciones alérgicas del tipo angioedema y urticaria. No se ha observado dependencia física ni psicológica en los estudios realizados con animales

Indicaciones

Tratamiento de los síntomas de los trastornos de ansiedad



En adultos mayores se debe disminuir la dosis a la mitad, dado la sedación que puede producir. En la insuficiencia respiratoria moderada, se recomienda adaptar la posología

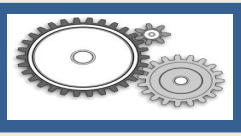
Rango de dosis recomendado

150-600 mg/día divididos en 2 o 3 tomas junto con las comidas

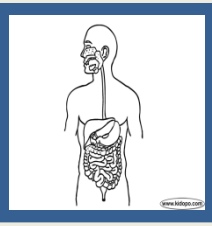
Presentación



PROPRANOLOL



Bloquea los receptores beta-adrenérgicos a nivel periférico y central
Se postula que el bloqueo periférico es por el cual se genera el efecto ansiolítico



- **Absorción**: buena, luego de la administración por vía oral
- **Distribución**: elevada unión a proteínas plasmáticas. La vida media es de 2-4 horas
- **Metabolismo:** hepático reduce la biodisponibilidad de la droga al 25%.
- **Excreción:** renal



Asma bronquial (de ser posible se debe evitar su uso en asmáticos)
Evitar en diabéticos por riesgo a enmascarar síntomas de hipoglucemia
Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)
Hipotensión arterial, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con alteraciones del miocardio



No deben suspenderse abruptamente después de un tratamiento prolongado por la posibilidad de empeoramiento de los síntomas cardiovasculares

Indicaciones

Ansiolítico
Tratamiento de la hipertensión arterial, de arritmias y del infarto de miocardio (IAM)
Profilaxis de la migraña

Rango de dosis recomendado

40 a 80 mg/día

Presentación



PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Pregabalina	- Capsulas de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg y 300 mg - Comprimidos ranurados de 75 mg y 100 mg
Etifoxina	- Capsulas de 50 mg
Propanolol	- Comprimidos de 10 mg, 40 mg y 80 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



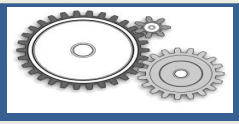
HIPNÓTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS

Los **hipnóticos** son drogas prescriptas para los trastornos del sueño, ya sean estos primarios o secundarios.

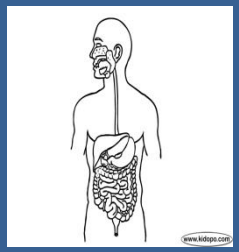
Entre las propiedades de estos fármacos figuran la inducción al sueño, pasando por estados previos de disminución del estado de conciencia.

A su vez, estos fármacos pueden potenciarse con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), por lo que su administración debe ser monitoreada y evaluada en forma estricta.

ESZOPICLONA



Se une a los receptores del tipo BZ1 del receptor de GABAa, generando una modulación del receptor con aumento del efecto inhibitorio e hipnótico



Absorción: la absorción por vía oral es buena y se retrasa con los alimentos, lográndose el pico plasmático a los 60 minutos. Biodisponibilidad del 80%
Distribución: tiene baja unión a proteínas. Vida media de 6 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Los **más frecuentes** son la sequedad bucal, somnolencia matutina, sedación, mareos, alteraciones de memoria
En ancianos son frecuentes las caídas y episodios de confusión, que se asocian con altas dosis. No está recomendado su uso durante el embarazo ni la lactancia



Pacientes con trastornos respiratorios (asma bronquial, EPOC)
Algunos pacientes pueden sufrir pensamientos anormales (ideas de muerte), trastornos de conducta y/o labilidad emocional
Pacientes que manejan o emplean maquinarias

Indicaciones

Insomnio (tratamiento a corto plazo).
Tiene rápido inicio de acción, baja duración de efectos y alto perfil de seguridad
Por su vida media mayor, presenta efectos superiores en el mantenimiento del sueño.
Se asocia con disminución de la latencia de sueño e incremento del tiempo total

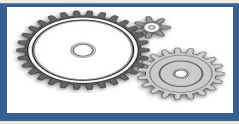
Rango de dosis recomendado

2-3 mg/noche

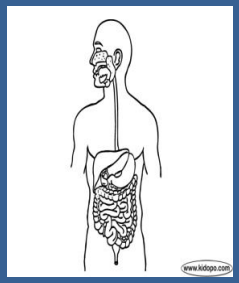
Presentación



ZOLPIDEM



Se une a los receptores del tipo BZ1 del receptor de GABA-A, generando una modulación del receptor con aumento del efecto inhibitorio e hipnótico



Absorción: la absorción por vía oral es buena y se retrasa con los alimentos. Posee una biodisponibilidad del 80%. Se alcanza el pico plasmático a los 90 minutos de su administración
Distribución: tiene una alta unión a proteínas (mayor del 90%). Vida media de 1.5 a 4.5 horas
Metabolismo: hepático
Eliminación: renal



Los **más frecuentes** son sedación, somnolencia, mareos, ataxia, trastornos gastrointestinales y alteraciones de memoria.
En ancianos son frecuentes las caídas y episodios de confusión, que se asocian con altas dosis. No es recomendada su administración durante el embarazo ni la lactancia



Pacientes con trastornos respiratorios (asma bronquial, EPOC)
Algunos pacientes pueden sufrir pensamientos anormales (ideas de muerte), trastornos de conducta y/o labilidad emocional

Indicaciones

Insomnio (tratamiento a corto plazo)

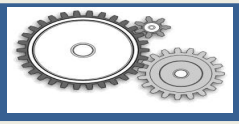
Rango de dosis recomendado

10 mg/día

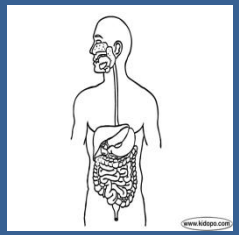
Presentación



ZOPICLONA



Se une a los receptores del tipo BZ1 del receptor de GABA-A, generando una modulación del receptor con aumento del efecto inhibitorio e hipnótico



Absorción: la absorción por vía oral es buena, alcanzando su máxima concentración a la hora de su administración. Tiene una elevada biodisponibilidad (80%)
Distribución: posee una baja unión a proteínas. Vida media: entre 3 a 6 horas.
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Los más frecuentes son sedación, somnolencia matutina, náuseas y vómitos, mareo, sequedad de boca, alteraciones de la memoria (menor que con las benzodiacepinas) y conductuales, reacciones alérgicas



Pacientes con trastornos respiratorios
Algunos pacientes pueden sufrir pensamientos anormales (ideas de muerte), trastornos de conducta y/o labilidad emocional



Pacientes con miastenia gravis
Pacientes con insuficiencia respiratoria grave
Pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM)

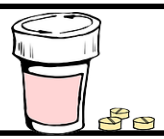
Indicaciones

Insomnio de conciliación (tratamiento a corto plazo)

Rango de dosis recomendado

3.75 a 15 mg/día

Presentación



PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Zopiclona	- Comprimidos de 7,5 mg
Eszopiclona	- Comprimidos de 1 mg, 2 mg y 3 mg
Zolpidem	- Comprimidos de liberación inmediata de 5 mg y 10 mg - Comprimidos de liberación controlada de 6,5 mg y 12,5 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



BARBITÚRICOS
INTRODUCCIÓN

Los barbitúricos son fármacos mayormente utilizados por sus ***propiedades anticonvulsivantes***, aunque también en dosis crecientes tienen efectos

1 - Sedativos
2 - Hipnóticos
3 - Anestésicos



Estas propiedades se logran en la práctica clínica con otras drogas que son más seguras que los barbitúricos

Hoy en día, los barbitúricos son más utilizados como fármacos anestésicos y anticonvulsivantes. El barbitúrico comúnmente utilizado como ansiolítico es el **fenobarbital**

MECANISMO DE ACCIÓN

Unión a su sitio especifico dentro del complejo receptor GABA(A)

↓

La unión potencia la acción del GABA, permitiendo la apertura del canal de cloro durante más tiempo

↓

La apertura del canal determina los efectos depresores sobre la célula nerviosa

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Buena absorción por vía oral. Los alimentos la retrasan.

El comienzo de acción es entre 10 a 60 minutos, dependiendo de la droga

Distribución

Distribución generalizada
Atraviesa la placenta
Buena penetración en el SNC
La vida media sobrepasa ampliamente las 24 horas
El embarazo aumenta la vida media

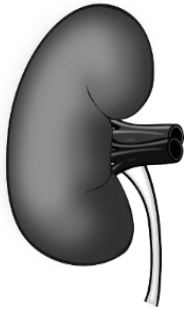
Metabolismo



Hepático, es inductor enzimático
La enfermedad hepática, en especial la cirrosis, aumenta la vida media
La administración repetida acorta su vida media por autoinducción

Eliminación

Los metabolitos se excretan por vía renal



EFECTOS ADVERSOS E INDICACIONES DE LOS BARBITÚRICOS



Sedación, vértigo

Hipersensibilidad cutánea a la droga

Alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos

INDICACIONES TERAPEUTICAS

- **Epilepsia:** crisis generalizadas tónico clónicas y crisis parciales simples
- **Convulsiones:** tratamiento y profilaxis de las crisis convulsivas
- Tratamiento a corto plazo del **insomnio**

PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Fenobarbital	- Comprimidos de 15 mg y 100 mg - Asociado con fenitoína (concentraciones de 0.100 gramos y 0.05 gramos) - Ampolla de 100 mg y 200 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



ANTIHISTAMÍNICOS
INTRODUCCIÓN

Los **antialérgicos** son drogas que inhiben la respuesta del organismo ante los antígenos, de manera que se evitan las manifestaciones típicas de la alergia como la urticaria, los edemas y la broncoconstricción.

La **difenhidramina** pertenece al grupo de los antihistamínicos, mientras que la **prometazina** es un fármaco neuroléptico con propiedades sedativas.

Las drogas antialérgicas típicamente utilizadas como ansiolíticos son las siguientes:



MECANISMO DE ACCION

El bloqueo de los receptores histaminérgicos H_1 produce el efecto antialérgico y este mismo bloqueo H_1 a nivel del sistema nervioso central (SNC) genera sedación.

FARMACOCINÉTICA

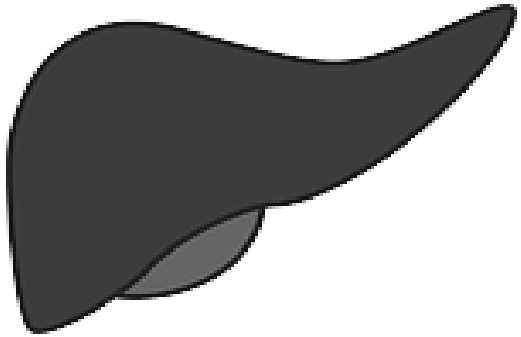
Absorción

Buena absorción por vía oral

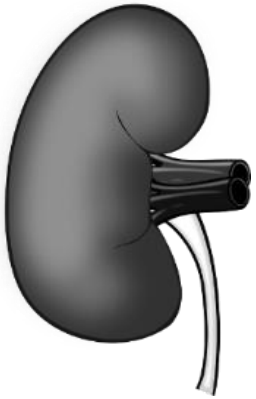
Distribución

Buena distribución lográndose el pico plasmático alrededor de la hora

Metabolismo



Eliminación



EFECTOS ADVERSOS



Sedación, mareos e incoordinación

Náuseas, vómitos, sequedad bucal

Intranquilidad, euforia



En relación con los posibles mareos, sedación o la incoordinación motora que pudiesen ocurrir, se recomienda no usar equipos peligrosos ni conducir automóviles durante el tratamiento con los fármacos antihistamínicos

INDICACIONES

Difenhidramina → **Presentaciones**: Vía oral (cápsulas, jarabe); Parenteral (ampollas)

Indicaciones: Conjuntivitis alérgica, manifestaciones alérgicas de la piel (urticaria, angioedema), reacciones alérgicas a la sangre o plasma, dermografismo, parkinsonismo (aún el inducido por drogas)

Prometazina → **Presentaciones**: Vía oral (cápsulas); Parenteral (ampollas)

Indicaciones: Rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica, manifestaciones alérgicas cutáneas leves (urticaria). También es usado como sedativo e hipnótico

PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Difenhidramina	- Comprimidos de 50 mg - Ampolla de 10 mg - Jarabe de 0,25 gramos - Grageas de 15 mg en asociación con paracetamol y ácido ascórbico - Gotas de 1 mg asociado con nafazolina (50 mg y 0,1 gramos) - Jarabe asociado a fármacos antitusivos y expectorantes
Prometazina	- Comprimidos de 25 mg - Ampolla de 2 ml (50 mg de prometazina)

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



CAPÍTULO 5

Farmacología de las drogas estabilizadoras del ánimo

Índice temático

- Introducción

- Litio:
  - Generalidades
  - Mecanismo de acción
  - Farmacocinética
  - Dosaje de niveles plasmáticos de litio
  - Efectos adversos
  - Intoxicación

- Antiepilépticos
  - Ácido valproico
  - Lamotrigina
  - Carbamazepina y oxcarbazepina
  - Topiramato

TRASTORNOS DEL HUMOR



MANÍA

- Aumento anormal del humor/irritabilidad
- Reducción de la necesidad de dormir
- Incremento de la actividad o la energía hacia un objetivo
- Agitación psicomotriz

Una semana de duración (o requiere la internación del paciente)



HIPOMANÍA

- Aumento del humor en forma anormal
- Incremento de la actividad o la energía hacia un objetivo

Durante al menos 4 días



DEPRESIÓN

- Disminución del interés y el placer
- Humor depresivo persistente
- Agitación o retraso psicomotor

TRASTORNO BIPOLAR

El **trastorno bipolar**
se caracteriza por al menos un
episodio hipomaníaco
o maníaco y un
episodio depresivo pleno

Trastorno bipolar tipo I

Episodios maníacos plenos y/o episodios mixtos (manía plena y depresión simultánea), seguidos de episodios depresivos plenos



Trastorno bipolar tipo II

Uno o más episodios depresivos mayores y al menos un episodio hipomaníaco



TRASTORNO BIPOLAR

Factores ambientales

+

Factores genéticos

Regulación de la actividad sináptica

Aumento de la neurotransmisión excitatoria (a través del glutamato)

Reducción de la neurotransmisión inhibitoria (por medio del GABA)

Mecanismo kindling

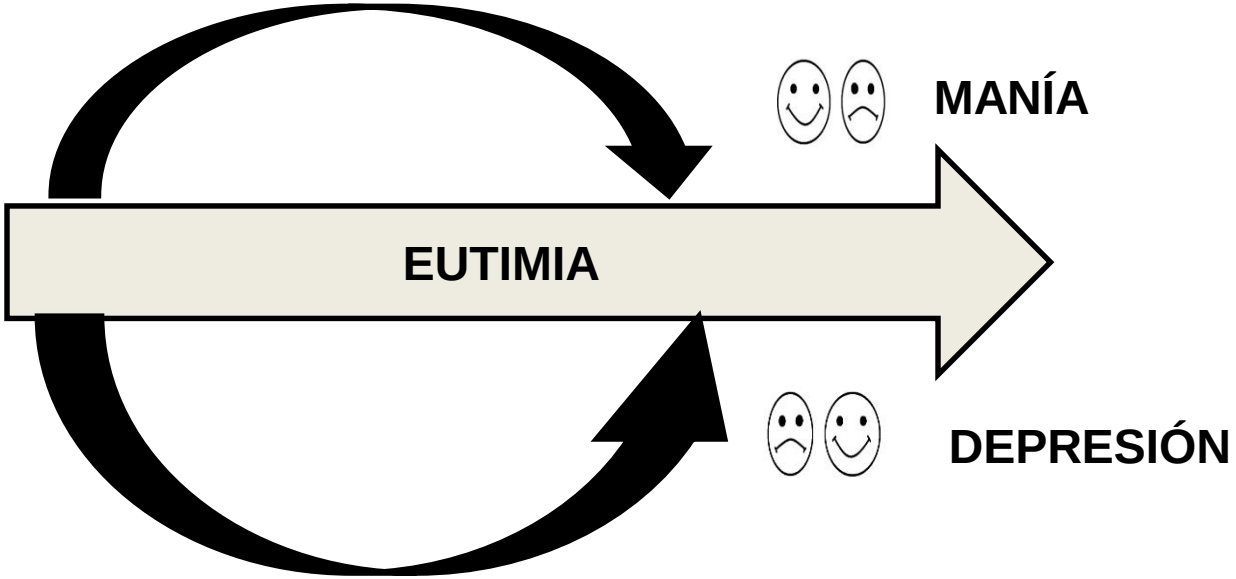
Aplicación repetida de un estímulo sobre las neuronas que culmina en la inducción de una actividad eléctrica anormal en el cerebro, con las características clínicas correlativas a la región cerebral afectada

TRASTORNO BIPOLAR

El **trastorno bipolar** es el resultado de la interacción compleja de estos factores y la expresión fenotípica. No solo se relaciona con la variación del humor, también conlleva las alteraciones cognitivas, motoras, autonómicas, endócrinas y relacionadas con los ciclos de sueño y vigilia

GENERALIDADES

Se define a una droga como **estabilizadora del ánimo** cuando tiene la capacidad para tratar todas o alguna de las fases del trastorno bipolar, sin empeorar la estabilidad general del humor o el ciclado a lo largo del tiempo



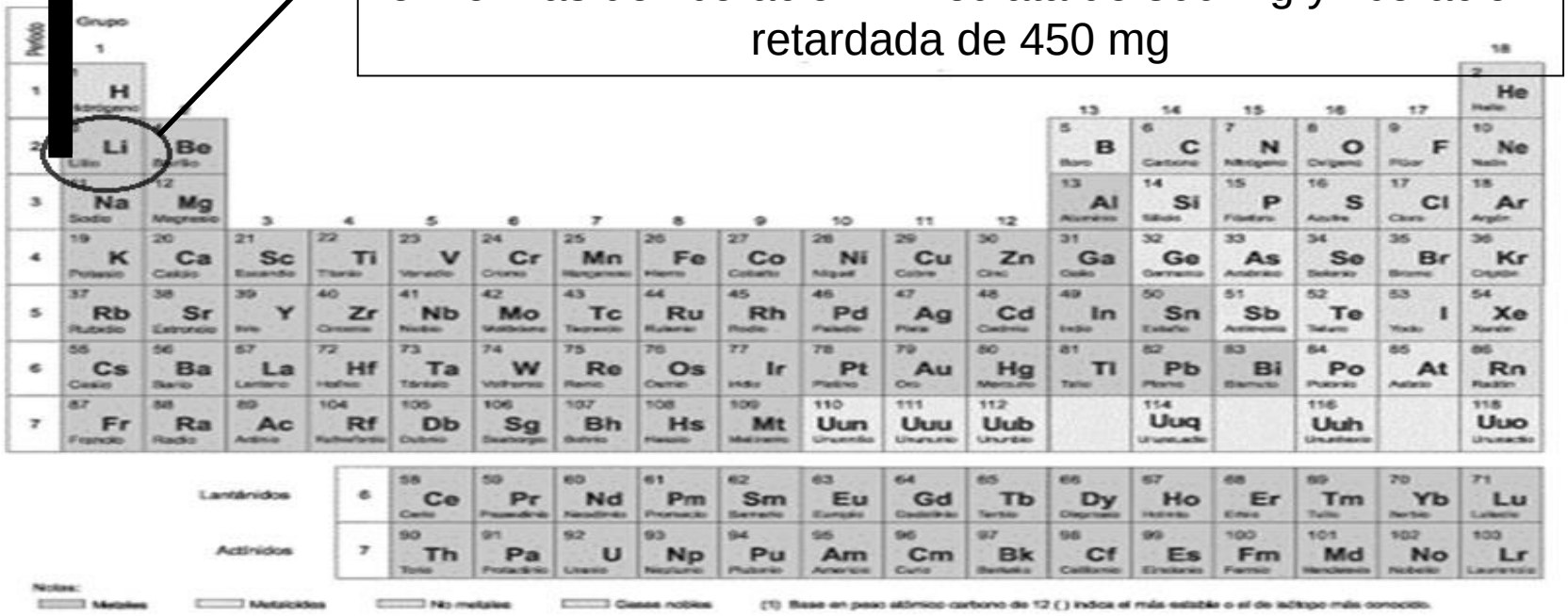
Un fármaco puede estar principalmente orientado al tratamiento del polo maníaco y tratar “desde arriba” o “estabilizar desde arriba” la signo-sintomatología y/o previniendo las recaídas o recurrencias de la manía. Además, pueden tratar “desde abajo” o “estabilizar desde abajo” los síntomas de la depresión bipolar.

GENERALIDADES DEL LITIO

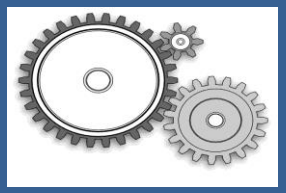
El **litio** ha sido el primer estabilizador del ánimo y se lo considera, aún hoy en día, como el tratamiento antimaníaco por excelencia

Fue descubierto en el año 1987. Se lo utilizó durante muchos años con múltiples finalidades, hasta que se observó el efecto sedativo y se comenzó la investigación para pacientes con trastornos psiquiátricos

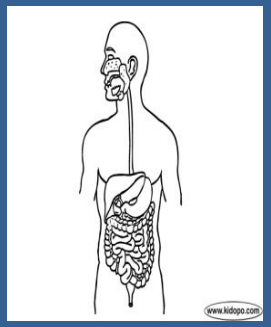
En nuestro país se comercializa como carbonato de litio, en formas de liberación inmediata de 300 mg y liberación retardada de 450 mg



LITIO



Continúa sin comprenderse completamente. Sin embargo, existen algunas hipótesis que intentan explicarlo: promueve la neurotransmisión (serotonérgica, dopaminérgica y noradrenérgica), hipótesis de la depleción de inositol (ante un aumento anormal de la neurotransmisión, el litio disminuye aquellas que dependen de segundos mensajeros) y la modificación de la expresión genómica



Absorción: se administra únicamente por vía oral. El pico plasmático se alcanza a los 30 minutos a las 2 horas en las formas de liberación inmediata de la droga y a las 4 a 4.5 horas en las formas de liberación retardada. Vida media: 15-20 horas, pero puede prolongarse con el uso crónico del fármaco. El comienzo de acción de la droga puede tener una latencia de 7 a 14 días

Distribución: concentración máxima a las 4 horas de administración oral. Posee una elevada unión a proteínas y una acción prolongada (vida media: 70-80 horas)

Metabolismo: por ser un ión, no se metaboliza

Excreción: renal (se elimina por esta vía el 95% de la droga), el resto por materia fecal y sudor. En el riñón, se reabsorbe en el asa de Henle de forma competitiva con el sodio. Por lo tanto. en situaciones de hiponatremia (disminución de sodio) se producirá un aumento en su reabsorción, con el riesgo de toxicidad

Rango de dosis recomendado

-1800 mg/día en dosis separadas (fase aguda)

-900-1200 mg/día (mantenimiento)

Presentación



LITIO



Temblor, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), trastornos neuromusculares y neuropsiquiátricos, alteraciones cardíacas y hematológicas

Indicaciones

Tratamiento agudo de los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar
Tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar con historia de manía
Coadyuvante en el tratamiento de la depresión bipolar
Coadyuvante en el tratamiento del trastorno depresivo mayor



Toxicidad por litio
Daño renal
Arritmias
Alteraciones en el ECG
Hipertensión intracraneal idiopática (infrecuente)
Crisis epilépticas (infrecuente)

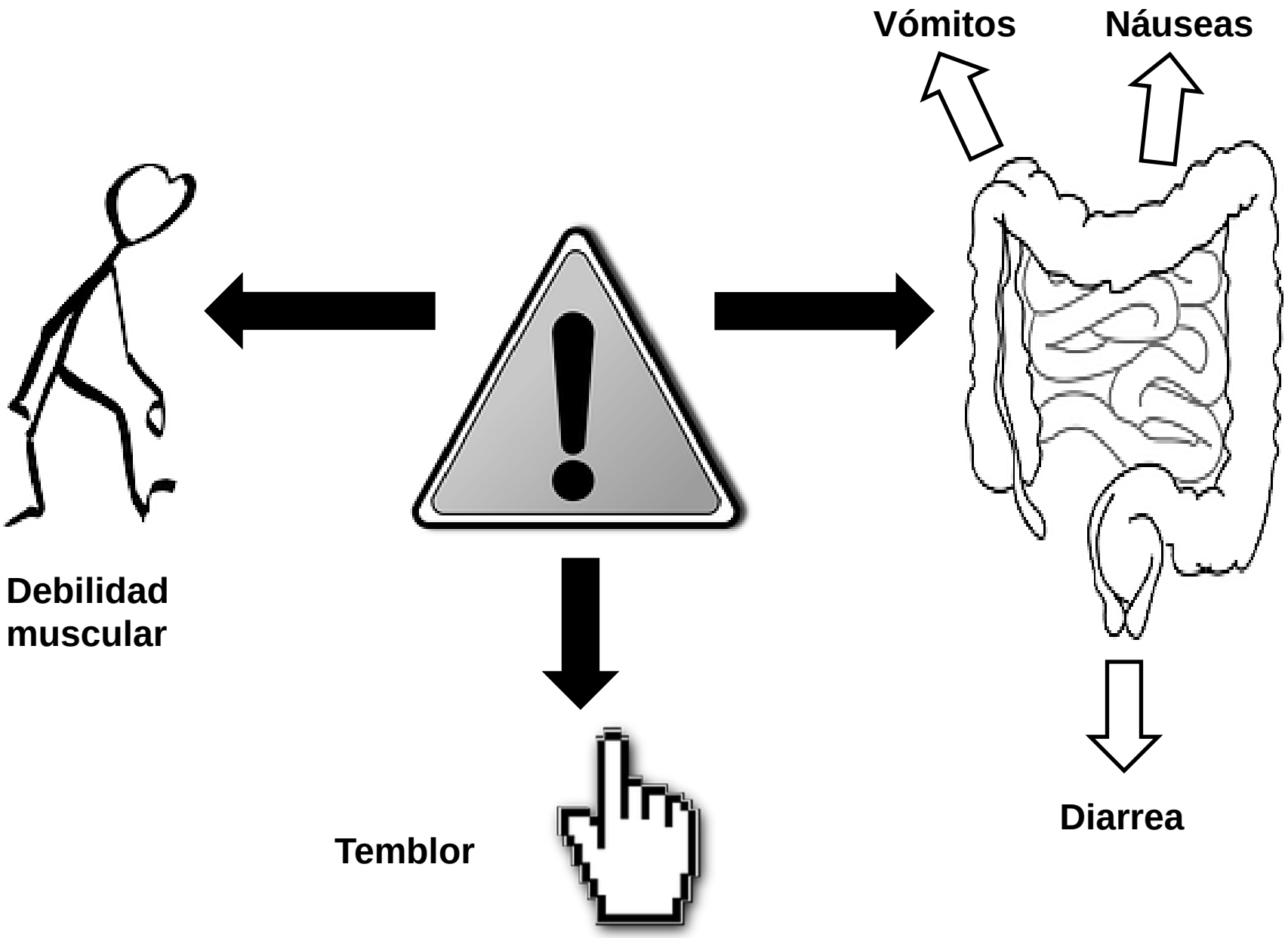
DOSAJE DE NIVELES PLASMÁTICOS DE LITIO (LITEMIAS)

*El **litio** es un ión que no se encuentra en condiciones normales en el cuerpo, por lo tanto su dosaje fuera del tratamiento farmacológico carece de valor clínico*

- Valor normal de litemia para pacientes con **MANÍA AGUDA**: 1 a 1.2 mmol/l.
- Valor normal de litemia para la **PROFILAXIS**: 0.8 a 1 mmol/l.

El valor de litemia es la referencia que se utiliza para calcular la dosis requerida en los pacientes.

EFECTOS ADVERSOS TEMPRANOS DEL LITIO

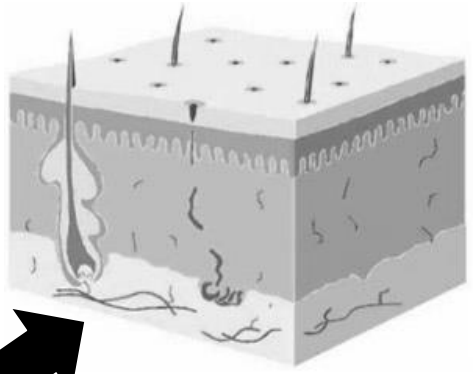


EFECTOS ADVERSOS TARDÍOS DEL LITIO



Cambios en el ECG

Arritmias

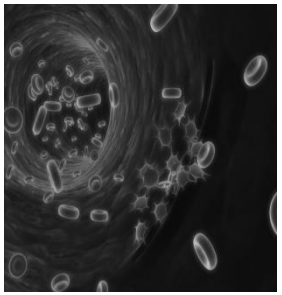


Acné

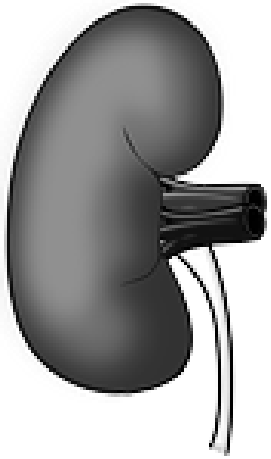
Edemas

Psoriasis



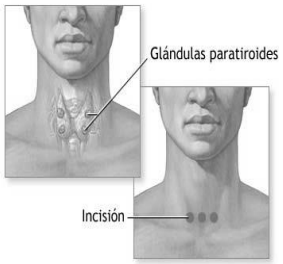


Leucocitosis (aumento de los glóbulos blancos)



Polidipsia (aumento de la sed)

Poliuria (aumento del volumen de orina)

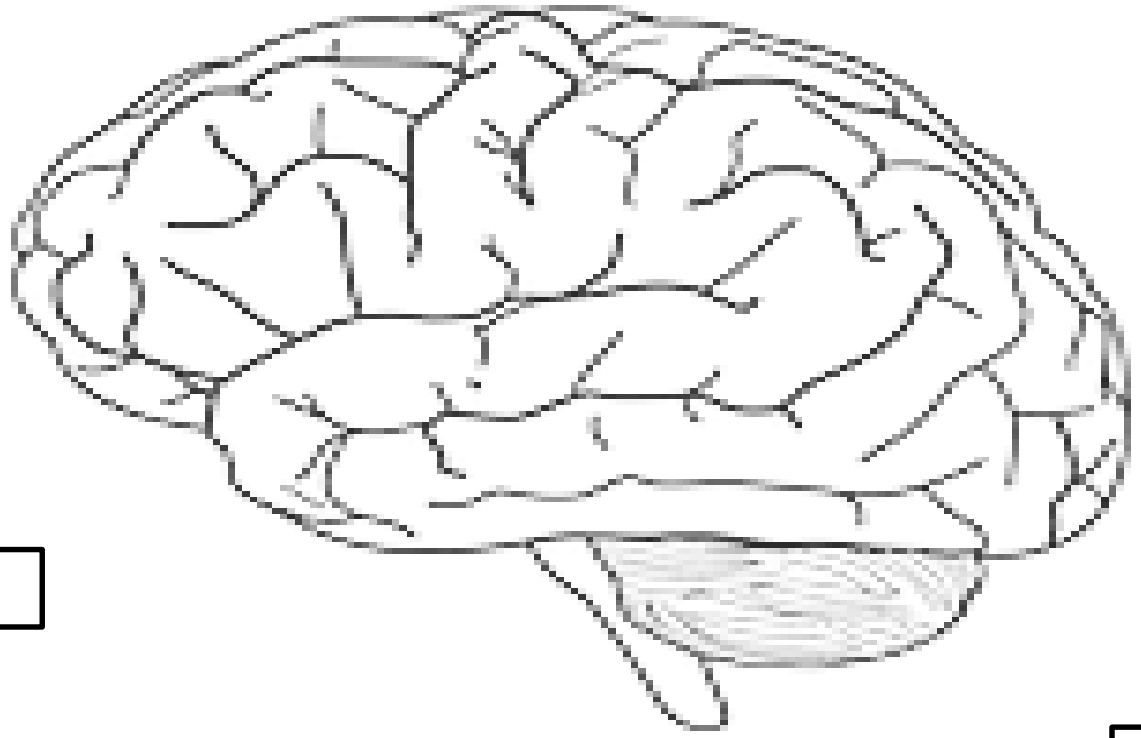


Hiperplasia paratiroidea

Hipotiroidismo

A.D.A.M.

EFECTOS ADVERSOS TARDÍOS DEL LITIO



Incoordinación motora

Disartria

Temblores

Ataxia

Muerte

Síntomas extrapiramidales

Coma

Delirium

Confusión

Alteraciones visuales

Dificultad para concentrarse

INTOXICACIÓN CON LITIO

CAUSAS →

Alteraciones en el balance corporal del sodio
Alteraciones renales
Enfermedades sistémicas que disminuyen el flujo sanguíneo renal
Uso de fármacos que interactúen con la eliminación de litio

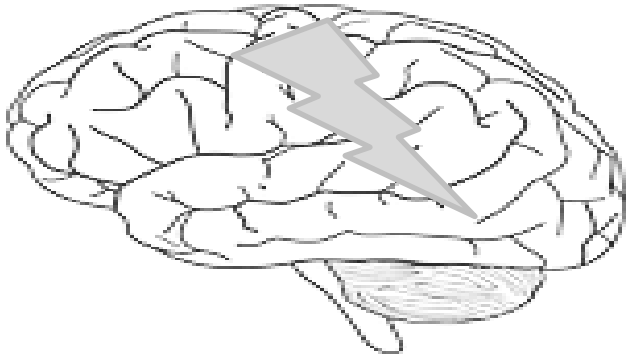
ES IMPORTANTE RECORDAR →

El diagnóstico de la intoxicación con litio es CLÍNICO y se confirma con las LITEMIAS.

Los síntomas más comunes de la **intoxicación con litio** son las **náuseas, vómitos y diarrea**. También se puede presentar falla renal (disminución o falta de emisión de orina) y alteraciones neurológicas como ataxia, temblor, delirio, alucinaciones, disartria, irritabilidad neuromuscular, convulsiones, estupor y coma

ANTIEPILÉPTICOS
GENERALIDADES

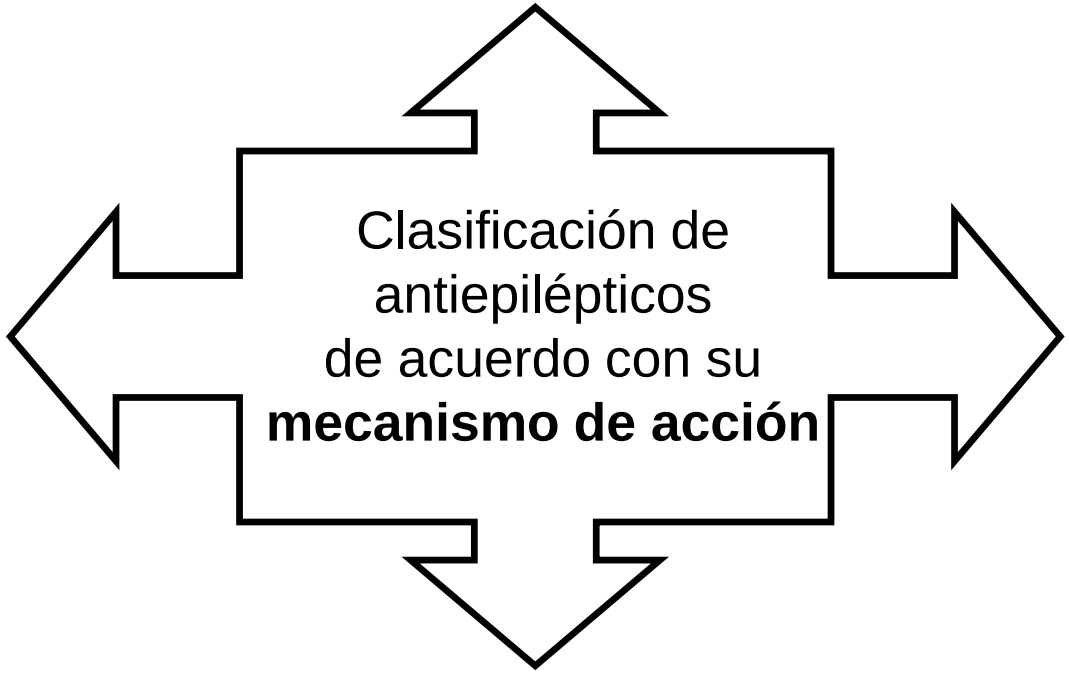
Basándose en la teoría de que la manía puede despertar nuevos episodios de manía, se estableció un paralelismo lógico con las crisis comiciales, ya que cuando se producen estas últimas, se pueden precipitar o despertar nuevas crisis.



CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

Drogas que aumentan la inhibición central

GRUPO I



GRUPO IV

Drogas de mecanismo desconocido

GRUPO II

Drogas que inhiben los mecanismos excitatorios

GRUPO III

Drogas que modifican la excitabilidad a través de su acción sobre los canales iónicos

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

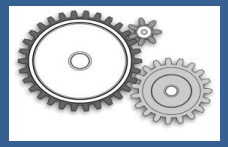


Los fármacos de este grupo puede generar **hipersensibilidad** (alergia). Por lo tanto, su uso ante estos cuadros produce una contraindicación.

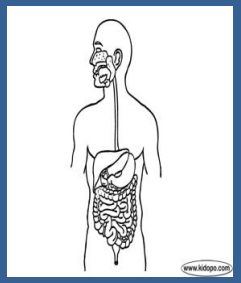


De acuerdo con la advertencia de la FDA (Food and Drug Administration) del año 2008, existiría un aumento de la **ideación y conductas suicidas** en comparación con el placebo. Dicha situación se presenta tanto al inicio del tratamiento como en las primeras semanas, hasta la semana 24 del mismo.

GRUPO I - ÁCIDO VALPROICO



Aumentan la inhibición central (grupo 1), mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes y el aumento en la concentración de GABA



Absorción: tiene una biodisponibilidad del 100% para fórmulas de liberación inmediata y del 80-90% parta fórmulas de liberación retardada. El pico plasmático si se toma en ayunas es de 1-2 horas y de 4-5 horas si se toma con las comidas
Distribución: presenta una alta unión a proteínas (80- 90%)
Metabolismo: Tiene un efecto inductor del citocromo P450
Excreción: principalmente renal. Menos de un 3% se elimina sin modificar por orina y heces sensibles



Temblor, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), trastornos neuromusculares y neuropsiquiátricos, alteraciones cardíacas y hematológicas

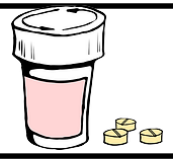
Indicaciones

Tratamiento de la fase aguda de la manía y profilaxis de los episodios maniacos en el trastorno bipolar tipo I, tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales, tratamiento de las crisis de ausencias y prevención de migrañas.

Rango de dosis recomendado

Manía : 1200 mg/día a 1500 mg/día

Presentación



GRUPO I - ÁCIDO VALPROICO - DOSAJE DE NIVELES PLASMÁTICOS

Los efectos terapéuticos del ácido valproico se correlacionan con los niveles plasmáticos del mismo.



En general, se estima que entre 50 y 150 pg/ml es el valor de valproemia aceptable para mantener una buena respuesta.



Pacientes con ciclotimia responderían a niveles menores a 50 pg/ml.

ÁCIDO VALPROICO - PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

PRECAUCIONES



SEDACIÓN: se sugiere no operar maquinaria pesada
Se recomienda no conducir de vehículos.



ALTERACIONES HEPÁTICAS: no administrar ante un aumento de las enzimas hepáticas ni en caso de disfunción hepática actual.

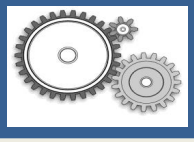
CONTRAINDICACIONES



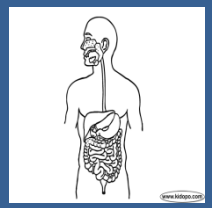
ENFERMEDAD RENAL: administrar con precaución.

OVARIO POLIQUÍSTICO: se debe realizar un monitoreo de hormonas (LH, FSH, testosterona, prolactina).

GRUPO II - LAMOTRIGINA



Inhibe los mecanismos excitatorios: bloquea los canales de sodio voltaje dependientes e inhibe la liberación de glutamato y aspartato (neurotransmisores excitatorios)



Absorción: se absorbe rápido y completamente por vía oral. Su absorción no se modifica con las comidas
Distribución: el pico plasmático se alcanza entre la 1 y 2.5 horas de su administración
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Es un fármaco bien tolerado.
Los efectos adversos más comunes: cefaleas, temblor, ataxia, sequedad bucal, visión borrosa y constipación
El efecto adverso más importante, por el riesgo pero con baja incidencia, es la necrólisis epidérmica tóxica (o síndrome de Steven Johnson)



Si bien su tolerabilidad es buena, se debe titular de forma lenta para disminuir los efectos adversos y a la vez poder detectar los efectos adversos (en especial los dermatológicos que pueden ser muy riesgosos)

Indicaciones

Tratamiento de los episodios de recurrencia tanto de la manía como de la depresión, tratamiento de mantenimiento de la depresión bipolar y tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales.

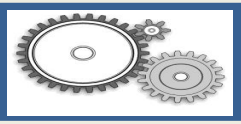
Rango de dosis recomendado

Monoterapia: 100-200 mg/día
Combinado con otros fármacos: 100-400 mg/día

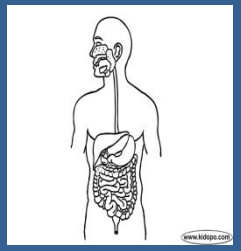
Presentación



GRUPO III - CARBAMAZEPINA



Modifica la excitabilidad celular a través de su acción sobre los canales iónicos de Na+, K+ y Ca++



Absorción: la absorción por vía oral es errática, lenta e impredecible, con un pico plasmático que se alcanza entre 1 a 8 horas posteriores a su administración
Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es entre el 65 y el 90%
Metabolismo: hepático. Una de sus vías metabólicas genera un producto con eficacia antiepiléptica pero que potencialmente puede producir **neurotoxicidad y hepatotoxicidad**
Excreción: principalmente renal (75% de la droga) y el resto por heces



La mayoría se producen *por aumento brusco* de la dosis o *por niveles plasmáticos excesivos.* Son principalmente efectos adversos dosis-dependientes y se dividen en:
Efectos adversos dosis dependientes frecuentes: mareos, sedación, vértigo, ataxia, disartria, cefalea, náuseas y vómitos, diplopía, visión borrosa, nistagmus, alteraciones menstruales, síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo
Efectos adversos dosis dependientes infrecuentes: leucopenia y trombocitopenia transitoria y reversible, hiponatremia, hepatotoxicidad, rash cutáneo y pérdida de cabello. Hipotiroidismo

Indicaciones

Tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales, tratamiento de mantenimiento para la prevención de recurrencias de episodios maniacos y mixtos y tratamiento de la neuralgia del nervio trigémino

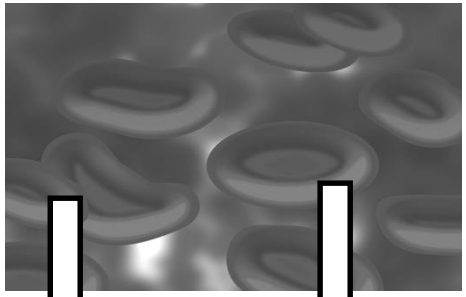
Rango de dosis recomendado

200 mg/día a 1200 mg/día

Presentaciones



CARBAMAZEPINA - EFECTOS ADVERSOS GRAVES



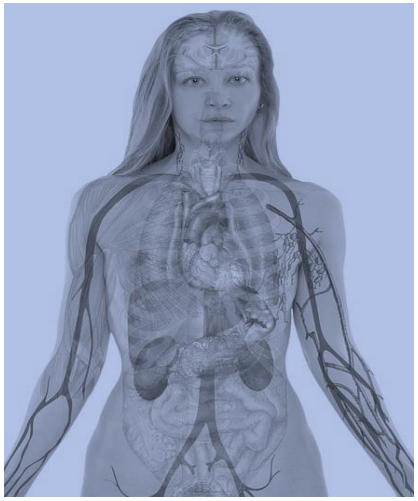
Agranulocitosis

Anemia aplásica



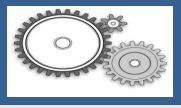


Hepatitis

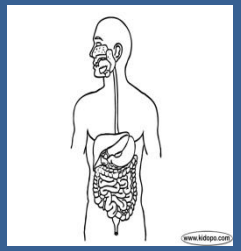


Síndrome de Stevens-Johnson

GRUPO IV - TOPIRAMATO



Mecanismo desconocido, solo existen hipótesis sobre su acción



Absorción: se absorbe de manera rápida y completa por vía oral. No modifica su absorción las comidas y su pico plasmático se alcanza a las 2-3 horas
Distribución: tiene una biodisponibilidad del 80% y su unión a proteínas plasmáticas es baja (15%)
Metabolismo: hepático (leve)
Excreción: renal (el 70 a 80% de la droga de elimina por orina sin metabolizar). Existe evidencia de reabsorción de la droga a nivel renal



Los principales son somnolencia, pérdida de peso, alteraciones cardiológicas (hipotensión, bradicardia, palpitaciones y arritmias) y litiasis renal

Indicaciones

El efecto del topiramato como estabilizador del ánimo es discutido. Tratamiento **coadyuvante en el trastorno bipolar**, útil para el aumento de peso, insomnio o ansiedad o posiblemente para el abuso comórbido de sustancias estimulantes y alcoholismo. Prevención de las migrañas.

Rango de dosis recomendado

50-1600 mg/día

Presentación



ANTIEPILÉPTICOS
EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES POR GRUPO

GRUPO I

Sedación





Aumento de peso



Pérdida de cabello

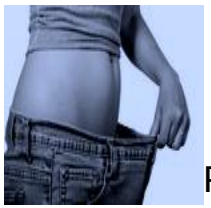


Insuficiencia hepática

GRUPO IV

Somnolencia

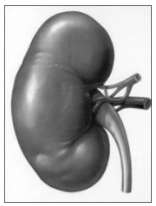




Pérdida de peso



Hipotensión
Bradicardia
Palpitaciones
Arritmias



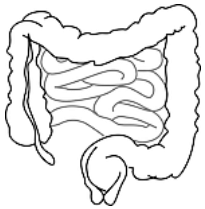
Litiasis renal

GRUPO III

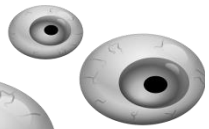


Mareos
Sedación
Vértigo
Ataxia
Cefalea





Alteraciones gastrointestinales



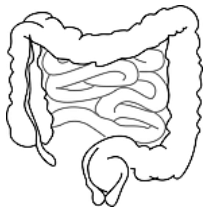


Diplopía
Visión borrosa
Nistagmus

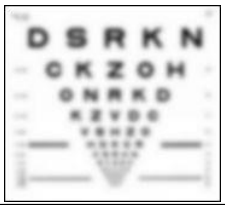
GRUPO II



Temblor
Ataxia
Incoordinación motora



Constipación



Visión borrosa

PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Carbamazepina	- Comprimidos de 200 mg - Comprimidos de liberación controlada de 400 mg - Jarabe de 100 ml
Oxcarbazepina	- Comprimidos de 300 mg y 600 mg - Jarabe de 100 ml
Topiramato	- Comprimidos de 25 mg, 50 mg y 100 mg
Carbonato de Litio	- Comprimidos de 300 mg - Comprimidos de liberación prolongada de 450 mg
Divalproato de sodio	- Comprimidos de 250 mg y 500 mg - Comprimidos de liberación controlada de 250 mg y 500 mg - Ampollas de 5 ml
Valproato de magnesio	- Comprimidos de 200 mg y 400 mg - Jarabe de 120 ml
Lamotrigina	- Comprimidos de 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg



Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta

CAPÍTULO 6

Farmacología de las drogas para trastornos cognitivos

Índice temático

- Introducción
- Características clínicas
- Patogenia
- Demencia tipo Alzheimer: neuropatología, hipótesis de la cascada de beta amiloide y ApoE
- Hipótesis colinérgica en el deterioro mnésico de la demencia tipo Alzheimer y otras demencias
- Hipótesis glutamatérgica, dopaminérgica y mitocondrial implicadas en el deterioro cognitivo de la demencia tipo Alzheimer
- Inhibidores de la colinesterasa
    - Donepecilo
    - Galantamina
    - Rivastigmina
- Antagonista NMDA
    - Memantina
- Regulador de factores neurotróficos
- Otros productos con potenciales efectos terapéuticos en demencias
- Mecanismos y drogas en estudio
- Presentaciones vigentes en Argentina

INTRODUCCIÓN

DEMENCIA

Síndrome de ***deterioro global cognitivo-conductual, adquirido*** y ***progresivo*** que ocurre en el adulto

Suficientemente severo como para interferir funcionalmente en su vida social, laboral, familiar y personal

*Patrón por alteración **cortical***

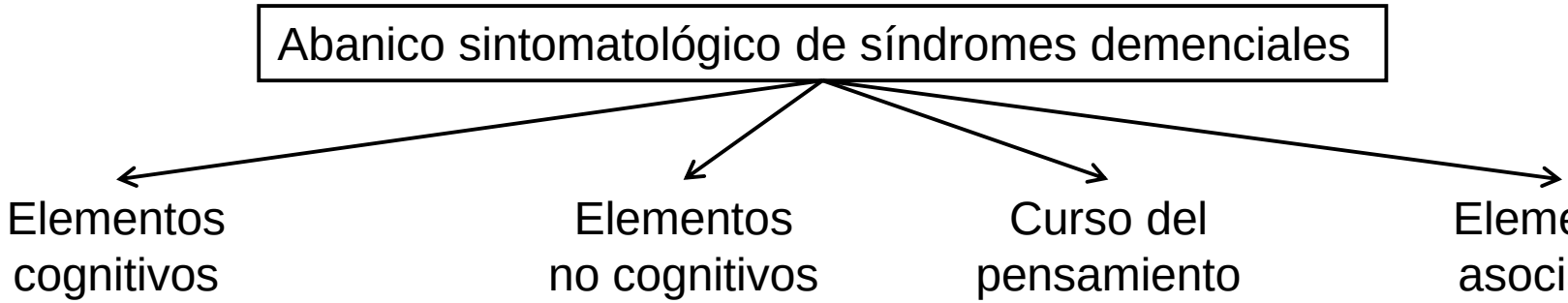
Como una **"biblioteca incendiada"**.
Sin información disponible ni espacio para ingresar nueva. No podrá fijar palabras de una lista ni recuerdo inmediato o diferido ni con claves facilitadoras. Ejemplos de esto son la demencia tipo Alzheimer y frontotemporales.

*Patrón por alteración **subcortical***

Como una **"biblioteca desordenada"**.
La información se encuentra indemne, pero resulta engorroso disponer de ella. Hay dificultades para evocar palabras con facilitadores (fonológicos, semánticos). Ejemplos de esto son la demencia por Parkinson, Huntington y VIH.

La **demencia tipo Alzheimer** es la más común, prevalente y mejor conocida acorde con las investigaciones llevadas a cabo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

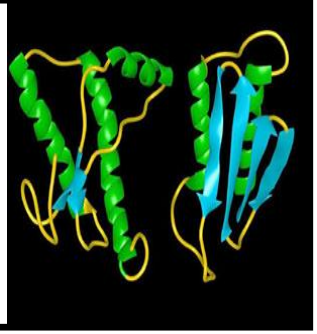


		Patrón cortical	Patrón subcortical
Expresión verbal	Lenguaje	**Afásico**	Normal
	Discurso	Normal	**Hipofónico, disártrico**
Estado mental	Memoria	**Amnesia** (aprendizaje alterado)	Falla recuperación Evocación alterada
	Cognición	Anormal (apraxia, agnosia, acalculia)	Anormal (lenta, dilapidada)
	Visuoespacialidad	**Anormal**	**Anormal**
	Afecto	**Anormal** (despreocupado, desinhibido)	**Anormal**
Sistema motor	Postura	Normal	**Anormal** (encorvada, rígida en extensión)
	Tono	Normal	**Incrementado**
	Movimientos	Normales	**Anormal** (temblor, corea, atetosis, etc.)
	Marcha	**Anormal**	**Anormal**

PATOGENIA

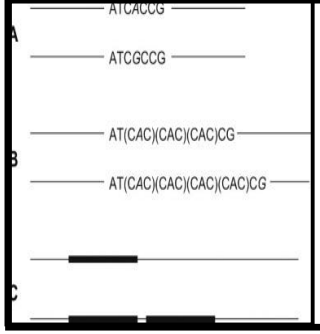
Priones

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob y variantes



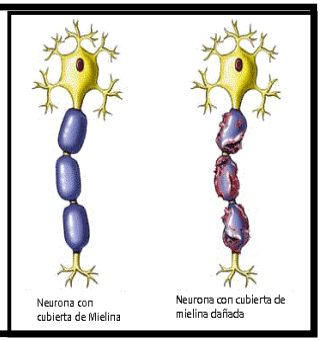
Repetición de nucleótidos

Enfermedad de Huntington
Ataxia espinocerebelosa



Leucodistrofia

Leucodistrofia metacromática



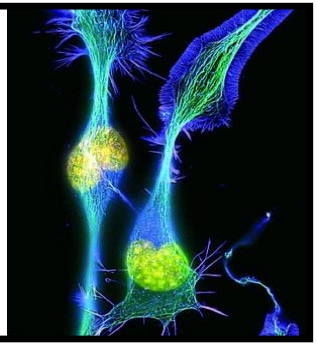
Taupatía

Demencias frontotemporales
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración corticobasilar



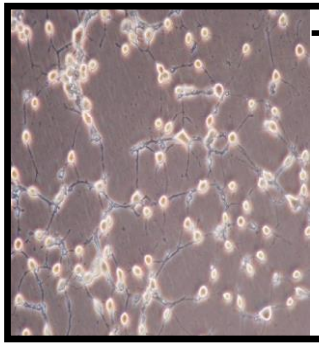
α-sinucleinopatía

Demencia por cuerpos de Lewy
Demencia en la enfermedad de Parkinson
Atrofia multisistémica



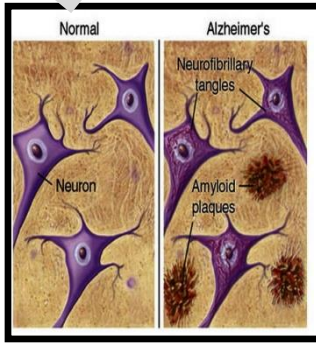
Tóxico-metabólicas

Enfermedad de Wilson (cobre)
Enfermedad de Hallervorden-Spatz (hierro)



Amiloidopatía/ Taupatía

Demencia tipo Alzheimer

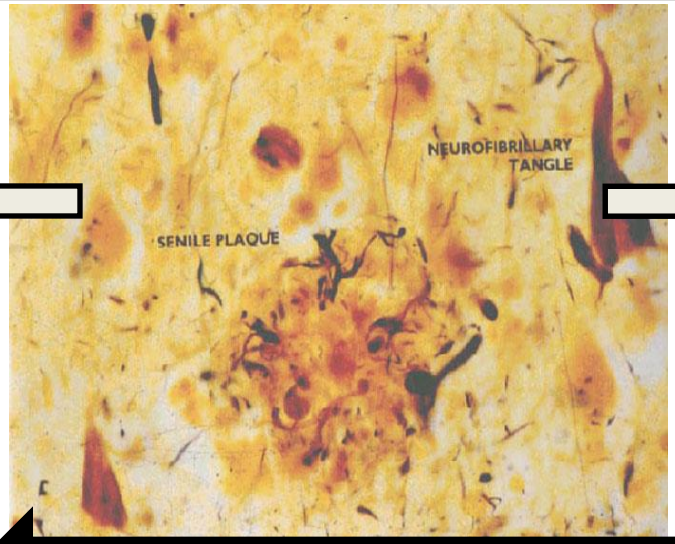


El conocimiento de los mecanismos patogénicos **no** implica que exista un tratamiento posible

Mayor avance farmacoterapéutico

DEMENCIA TIPO ALZHEIMER
NEUROPATOLOGÍA, HIPÓTESIS DE LA CASCADA DEL BETA AMILOIDE Y Apo-E

Placas de beta amiloide



Ovillos neurofibrilares

Surgen por el procesamiento anómalo de la proteína de amiloide

Desarrollados por fosforilación anormal de las poteínas tau de los microtúbulos

Exceso de producción
Defecto en eliminación

Al inicio destruyen **neuronas colinérgicas** del prosencéfalo (núcleo basal de Meynert)

Su mal funcionamiento genera

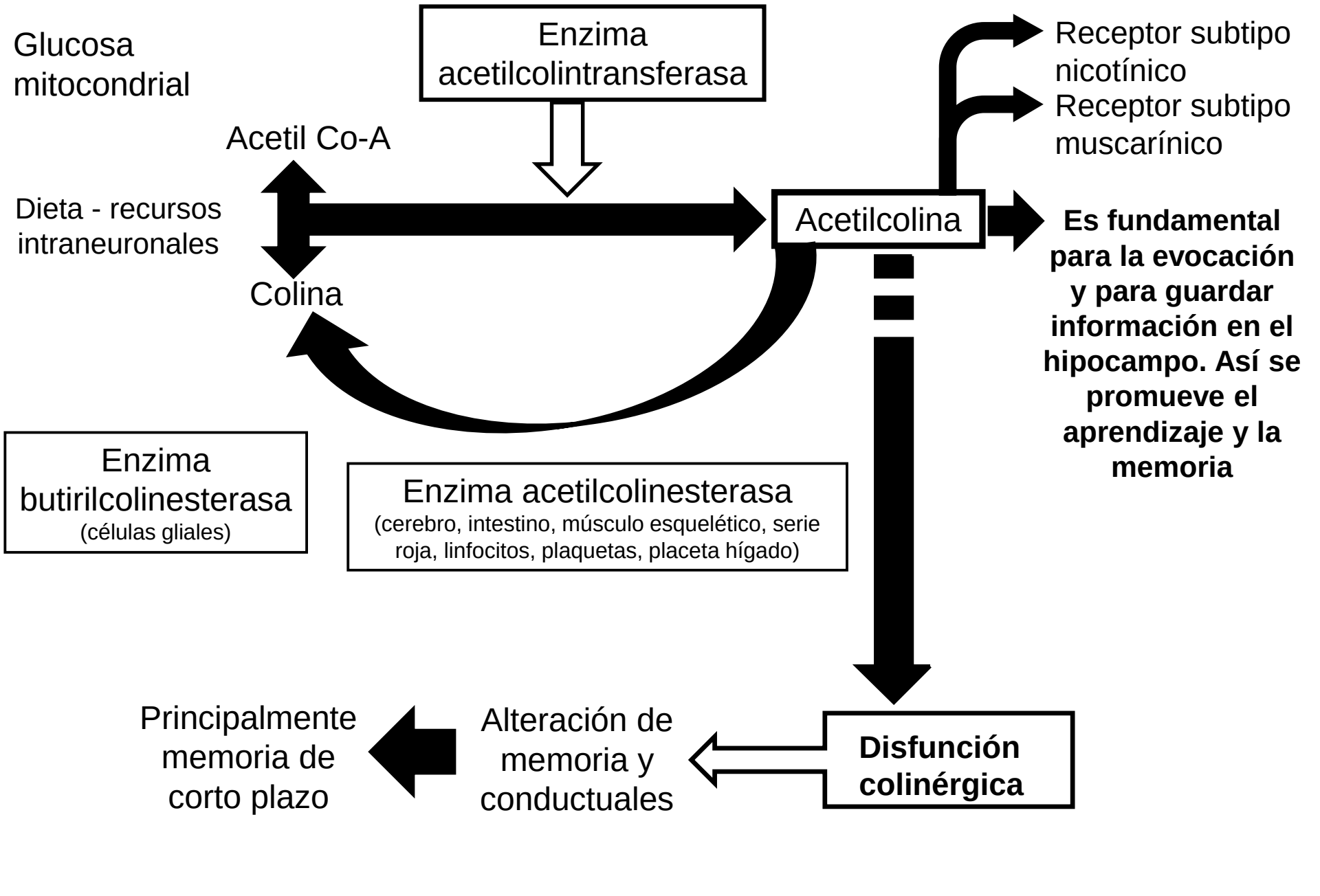
Apo-E

Encargada de unirse al β-amiloide para su eliminación

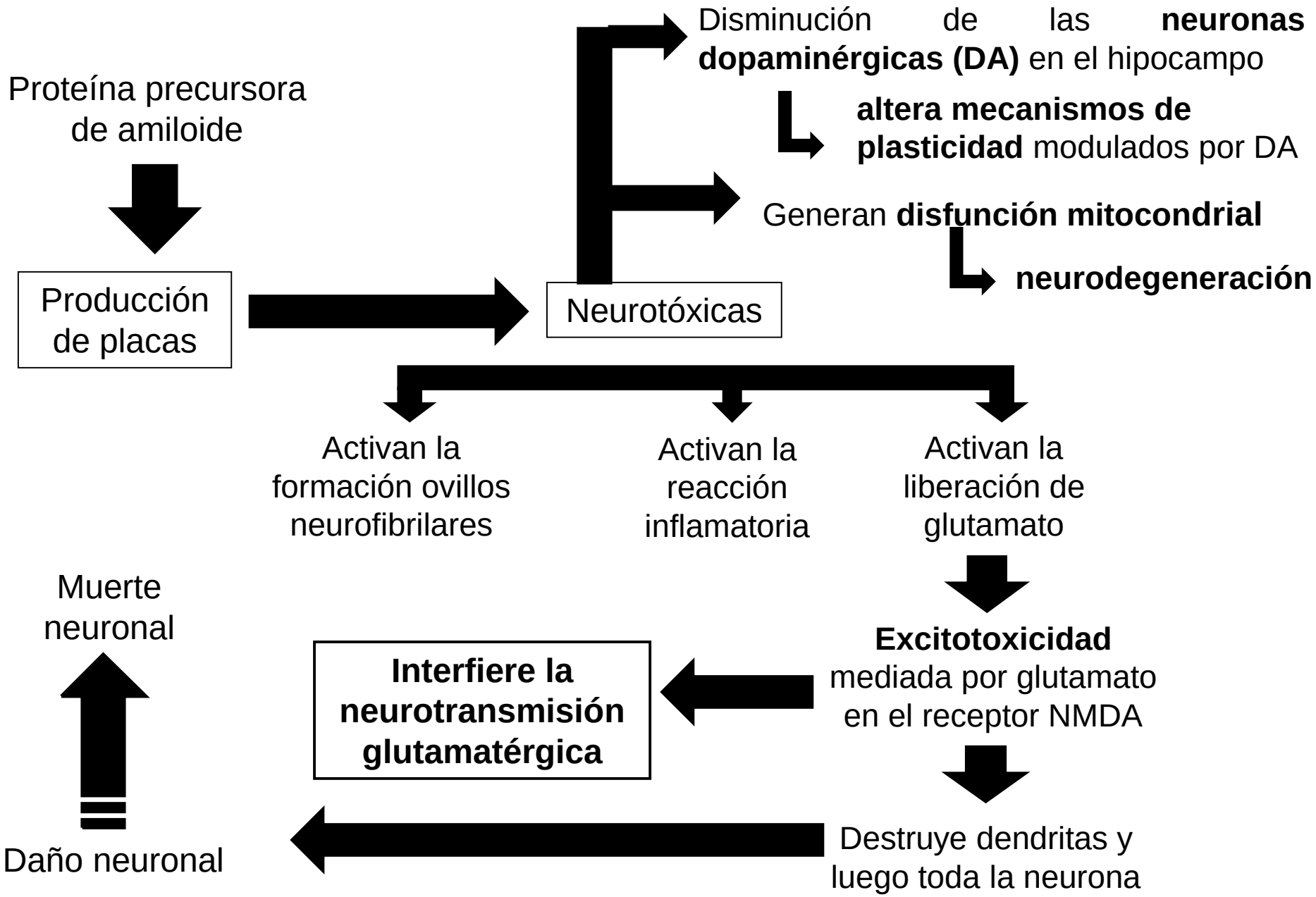
Alteraciones clínicas (cognitivas y conductuales)

Base fisiopatológica para tratamiento sintomático con potenciadores de la actividad colinérgica

HIPÓTESIS COLINÉRGICA DEL DETERIORO MNÉSICO EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS



HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA, DOPAMINÉRGICA Y MITOCONDRIAL IMPLICADAS EN EL DETERIORO COGNITIVO DE LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER



INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Es un grupo de fármacos que bloquean a la enzima acetilcolinesterasa y, en algunos casos, también a la butirilcolinestersa.

Aumento de la acetilcolina en la unión sináptica

Requieren de receptores colinérgicos postsinápticos para producir la potenciación colinérgica

Son más efectivos en estadios iniciales de la enfermedad

Acción clínica

- Previenen o enlentecen el empeoramiento funcional de los pacientes de forma transitoria
- Mejoría sintomática en la cognición, conducta y manifestaciones neuropsiquiátricas

Efectos secundarios	
Centrales	**Periféricos**
Insomnio Agitación Pánico Pesadillas	Náuseas Vómitos Anorexia Diarrea Bradicardia Calambres Debilidad muscular Enrojecimiento facial Rinorrea

Aprobados por la FDA

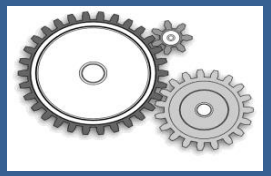


Recomendaciones

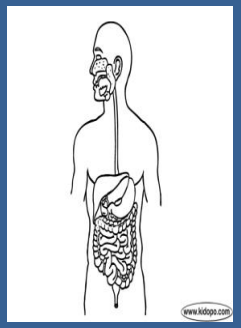
Uso de forma individualizada en función a riesgo/beneficios y calidad de vida

Elección en base a tolerabilidad, efectos adversos y costo

DONEPECILO



Inhibición reversible de la acetilcolinesterasa
Actividad selectiva en el SNC y escasa a nivel de la periferia (lo que explica el mejor perfil de efectos adversos)



Vías de administración: oral e intramuscular
Absorción: completa en el aparato digestivo que no se afecta con las comidas
Distribución: se alcanza la concentración plasmática máxima a las 4 horas de la administración oral. Tiene una alta unión a proteínas y una acción prolongada (vida media de 70-80 horas)
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Trastornos gastrointestinales (al inicio del tratamiento) y alteraciones del sueño
Son de intensidad leve y transitorios (menos de una semana)
Conducta expectante o cambiar el horario de ingesta

Indicaciones

Demencia leve, moderada y severa del tipo Alzheimer
Actualmente bajo estudio para otras demencias (Lewy, vasculares y la asociada con el síndrome de Down), trastornos de la memoria y deterioro cognitivo leve

Rango de dosis recomendado

5 a 10 mg/día

Presentación



DONEPECILO

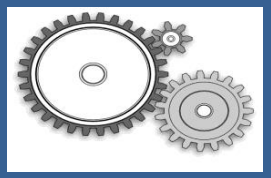


Pacientes con úlcera y con ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o corticoides porque puede aumentar la secreción ácida gástrica
Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva, dado que puede exacerbar la patología respiratoria
Pacientes con síndrome del seno coronario o trastornos de la conducción, ya que puede generar bradicardia o bloqueo cardíaco en pacientes con o sin insuficiencia cardíaca

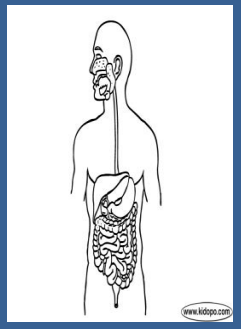
Posología y dosificación

Dosis recomendada: 10 mg/día
La eficacia es dosis dependiente
Se inicia tratamiento con 5 mg/día (administración generalmente nocturna, si produce insomnio se puede indicar durante el día)
Se puede indicar junto con otros psicofármacos para el tratamiento de los síntomas conductuales de la demencia
Cabe destacar que el tratamiento puede abandonarse bruscamente sin efectos adversos por deprivación, pero con una pérdida de los avances terapéuticas alcanzados

GALANTAMINA



Posee un doble mecanismo de acción:
-Inhibición competitiva y reversible de la enzima acetilcolinesterasa
-Modulación de receptores colinérgicos nicotínicos (potencia las respuesta y aumenta la liberación de otros neurotransmisores)
Cabe destacar la reversibilidad rápida y completa tras la suspensión de la administración de la droga



Vías de administración: oral e intramuscular
Absorción: gastrointestinal (retrasada por la ingesta de alimentos)
Distribución: se alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 1 hora. Posee una baja unión a proteínas y una vida media de 7-8 horas
Metabolismo: hepático con formación de metabolitos activos
Excreción: renal



Trastornos gastrointestinales , anorexia, cefalea y mareos.
Son de intensidad leve y transitorios (menos de una semana)

Indicaciones

Demencia leve a moderada del tipo Alzheimer
En estudio para otras demencias, trastornos de la memoria y deterioro cognitivo leve

Rango de dosis recomendado

16 a 32 mg/día

Presentación



GALANTAMINA



Pacientes que van a ser anestesiados, sometidos a cirugía, con epilepsia, obstrucción gastrointestinal o úlceras, enfermedad de Parkinson, asma grave u obstrucción crónica del flujo aéreo, cardiopatías graves o con hipertensión no controlada



Hipersensibilidad a la droga
Insuficiencia hepática grave
Insuficiencia renal grave

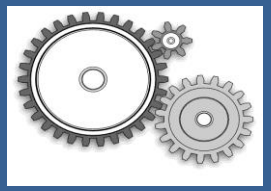
Posología y Dosificación

Eficacia en dosis de 16, 24 y 32 mg/día
Se inicia tratamiento con 8 mg/día, siendo la optima dosis de 16 mg/día (mejor tolerabilidad y sin menor eficacia)
Los metaanálisis concuerdan en las mejorías sobre la cognición y examen global, con retraso del deterioro neuropsiquiátrico
No existen protocolos que indiquen duración de tratamiento
Se puede indicar junto con otros psicofármacos para los síntomas conductuales de la demencia

Indicaciones en estudio

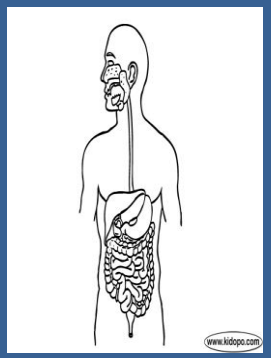
Probado en demencia vascular
Se postula su utilidad en la demencia por cuerpos de Lewy.
Autismo (disminuye la irritabilidad en tratamiento a corto plazo)
Esquizofrenia (en los casos refractarios y estabilizados, su asociación con risperidona mejora la atención, la velocidad de procesamiento y la memoria)

RIVASTIGMINA



Presenta un mecanismo de acción doble:
-Inhibe la enzima acetilcolinesterasa
-Inhibe la enzima butirilcolinesterasa

Es un inhibidor pseudoirreversible (reversible a las horas) con acción inmediata.
No tiene afinidad por los receptores dopaminérgicos, opioides, muscarínicos, nicotínicos y adrenérgicos.



Vía oral

Absorción: rápida y completa, más lenta con alimentos
Distribución: se alcanzan las concentraciones máximas en 0.8-1.6 horas. La biodisponibilidad de la droga aumenta con la dosis. Vida media de 2 horas
Metabolismo: por las enzimas hidrolasas que son su sustrato. Es importante destacar que no se metaboliza por las enzimas hepáticas.
Excreción: renal

Vía transdérmica (parches)

Absorción: más lenta
Distribución: se alcanzan las concentraciones máximas a las 8-16 horas. Esta formulación reduce los picos plasmáticos. Vida media: 3 horas
Metabolismo: hepático con menos metabolitos

Indicaciones

Demencia leve a moderada del tipo Alzheimer.
Demencia leve a moderada en la enfermedad de Parkinson.
Actualmente en estudio para otras demencias, trastornos de la memoria y deterioro cognitivo leve.

Rango de dosis recomendado

6 a 12 mg/día divididos en tomas (formulación oral)
9.5 mg en la transdérmica

Presentación



RIVASTIGMINA



Los propios del grupo. Se destacan trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos anorexia, y trastornos del sueño
Son de intensidad leve y reversibles



Paciente con obstrucción gastrointestinal, úlceras o sangrado gastrointestinal, asma grave u obstrucción crónica del flujo aéreo, cardiopatías graves, hipertensión no controlada y/o trastornos de la conducción
Puede producir vómitos incoercibles con ruptura esofágica secundaria.
Irritación debida a los parches durante la realización de resonancia magnética, puesto que algunos contienen trazas de aluminio.

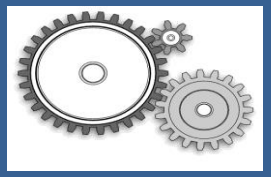
Posología y dosificación

Varían en función a la fase de la enfermedad. Es necesaria la evaluación farmacoclínica periódica
La dosis inicial recomendada vía oral es de 1.5 mg dos veces por día, con comidas, siendo la dosis máxima de 12 mg divididas en dos veces/día
Aumentar lentamente las dosis vía oral.
La dosis transdérmica es de 9.5 mg en una sola vez
Los parches están indicados cada 24 horas sobre piel sana, sin vello, seca, preferente en espalda y cambiando el sitio de aplicación. Puede bañarse con el parche, incluso con agua caliente. Tienen mejor tolerancia y mayor comodidad para cuidadores

Indicaciones en estudio

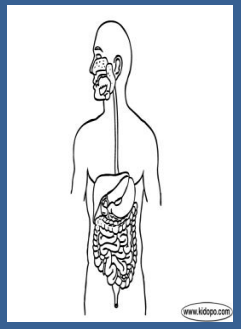
Estudios indican eficacia en cognición, conducta y actividades vida diaria en demencia cuerpos de Lewy, demencia tipo Alzheimer con factores de riesgo vascular
y demencia vascular subcortical
Estudios con buenos resultados pero tamaño de muestra pequeños en: esquizofrenia, deterioro cognitivo en daño cerebral y enfermedad de Huntington

MEMANTINA



Antagonista no competitivo del receptor NMDA que reducen la neurotransmisión glutamatérgica que se encuentra anormalmente aumentada

Tiene una **acción dual**
-Con una baja liberación glutamato mejora la neurotransmisión y activación neuronal
-Con una liberación patológica de glutamato bloquea el receptor NMDA reduciendo la excitotoxicidad generado una acción neuroprotectora



Absorción: gastrointestinal, rápida
Distribución: alta biodisponibilidad (casi 100%), tiene una vida media de 60-100 horas. Las concentraciones máximas de la droga en sangre se alcanzan a las 3-8 horas. Tiene baja unión a proteínas y una distribución desigual en el cuerpo humano: a altas concentraciones plasmáticas se acumula en el higado y a bajas concentraciones plasmáticas se acumula en el cerebro, el líquido cefalorraquídeo, riñón y pulmones.
Metabolismo: hepático
Excreción: renal

Indicaciones

Demencia moderada a grave del tipo Alzheimer
Actualmente bajo estudio para otro tipos de demencias, trastornos de la memoria y deterioro cognitivo leve

Rango de dosis recomendado

20 mg/día

Presentación



MEMANTINA



Centrales: depresión, insomnio, aumento o disminución actividad psicomotora, agitación, inquietud motora
Periféricos: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, trastornos ritmo evacuatorio), taquicardia, visión borrosa



Pacientes con insuficiencia renal, estados confusionales o en tratamiento neuropsicofarmacológico
Precaución si se administra en pacientes en tratamiento con otros antagonistas NMDA como la amantadina, ketamina o dextrometorfano

Posología y Dosificación

Varían en función a la fase de la enfermedad. Es necesaria la evaluación farmacoclínica periódica
Dosis inicial recomendada: 5 mg dos veces por día
Aumentos de dosis semanales de 5 mg, correlacionados con la clínica y perfil de efectos adversos

Indicaciones en estudio

Estudios indican eficacia en formas leve-moderada de la demencia tipo Alzheimer y en las demencias vascular y debida a enfermedad por VIH

REGULADOR DE FACTORES NEUROTRÓFICOS

CEREBROLYSINA

- Mecanismo de acción
  - Es una preparación polipeptídica que estimula los factores neurotróficos
  - ⇩
  - Actividad neurotrófica (*in vitro* y en animales con neurodegeneración)
  - Reducción de la carga de amiloide y tau
  - Activa la neurogénesis
  - Restaura densidad sináptica (en ratones)
- Posología y dosificación
  - Por vía intravenosa, en pulsos de 20 aplicaciones por mes, cada 4/6 meses.
  - Presenta efecto sinérgico beneficioso al combinarse con el donepecilo
- Indicaciones terapéuticas
  - Demencia leve a moderada del tipo Alzheimer
  - Un metaanálisis demostró que disminuye la producción del β-amiloide no soluble (Aβ 1-42) y determinó su buena tolerabilidad y eficacia cognitiva
  - Faltan estudios que evalúen aspectos conductuales y funcionales

OTROS PRODUCTOS CON POTENCIALES EFECTOS TERAPEÚTICOS EN DEMENCIAS

Vitamina E

Antioxidante propuesto para prevenir la progresión de la enfermedad.
Se puede utilizar con los fármacos anticolinesterásicos

Ginko biloba

Acción y eficacia no establecidas.
Precaución por riesgo hemorragias

Selegilina

Es un inhibidor selectivo de la enzima monoaminoxidasa (MAO) que potencia la neurotransmisión dopaminérgica

Ácidos grasos omega 3

Utilizados, pero sin aval científico

Estatinas

Utilizadas en hiperlipidemia.
Estudiadas por la implicancia del colesterol en el procesamiento del amiloide

Estrógenos

Como factor trófico neuronal, actualmente se concluyó que no ayudan y pueden empeorar la enfermedad

Agonistas del receptor activado por peroxisomas

Sensibilizadores de la insulina: esta y el amiloide compiten como sustratos de la enzima que degrada insulina

Litio e inhibidores de glucógeno sintetasa

In vitro bloquean fosforilación de las proteínas tau. Actualmente están bajo estudio

Antiinflamatorios

Para interferir la inflamación causada por las placas de amiloide. No son eficaces

Folatos

Relacionado con la síntesis de acetilcolina.
Su deficiencia causa una disminución de la disponibilidad de los precursores.
Es uno de los principales reguladores de los niveles de homocisteína

MECANISMOS Y DROGAS EN ESTUDIO

Nuevos tratamientos ⇨ Objetivos ⇨ Interferir procesos patogénicos → Detenerlos / Detener progresión / Revertir potencialmente

Vacunas e inmunoterapia

Buscan inmunizar el organismo contra el beta amiloide y así enlentecer el deterioro. Se han observado buenos resultados en animales y en fase de investigación clínica
Tienen dos estrategias:

- Inmunización activa: *CAD106*, induce anticuerpos (Ac)
- Inmunización pasiva: *AAB001, bapinezumab, solanezumab*. Son Ac monoclonales contra beta amiloide

Antagonistas del β-amiloide

Su estrategia es unirse al β-amiloide y bloquearlo para prevenir el ensamblaje en placas
Se encuentran en estudio el *tramiprosato*, *AZD103*

Inhibidores y moduladores de la γ- secretasa

Tienen por objetivo bloquear la formación de placas de amiloide. Se los denomina «SALA» (agentes reductores amiloide selectivos). Incluyen al *semagestat* y *flurizán*, el cual se encuentra en fase de investigación

Inhibidores de la β-secretasa

Inhiben dicha enzima, dado que teóricamente prevendrían las formación de beta amiloide. Son difíciles de sintetizar y algunos están listos para ingresar a fases de investigación clínica (*CTS-21166, MK-893, SCH 1381252*)

PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Donepecilo	- Comprimidos de 10 mg y 20 mg - Comprimidos de desintegración bucal de 5 mg y 10 mg
Galantamina	- Comprimidos de liberación inmediata de 4 mg, 8 mg y 12 mg - Comprimidos de liberación controlada de 8 mg y 16 mg
Memantina	- Comprimidos de 10 mg y 20 mg
Rivastigmina	- Comprimidos de 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg y 6 mg - Parches de 9 mg, 18 mg y 23 mg
Cerebrolysina	- Ampollas de 10 ml

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



CAPÍTULO 7

Farmacología de las drogas psicoestimulantes

Índice temático

- Introducción
- Atomoxetina
- Metilfenidato
- Modafinilo

INTRODUCCIÓN

Controlado por el hipotálamo

Sistema reticular activador ascendente ↔ Tronco del encéfalo

Vigilia → **Sistema del despertar** (relacionados con la histamina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina y serotonina)

Estado de alerta → Vías cortico-estriato-tálamo-corticales (CETC)

Filtro del tálamo → Reducción de los estímulos externos durante el día

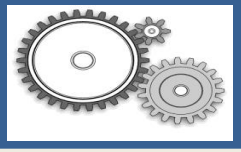
Somnolencia o excesivo sueño diurno → Causa más frecuente= deprivación de sueño

Consecuencias
- Accidentes de tránsito y laborales
- Disminución del rendimiento laboral y socioeducativo
- Asociación con trastornos anímicos y metabólicos
- Alteración de funciones cognitivas (atención, aprendizaje y memoria)

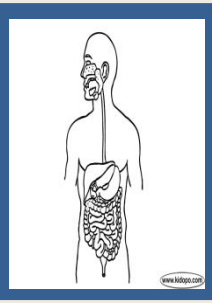
Agentes promotores del despertar
- **Modafinilo**
- **Psicoestimulantes**

Producen un aumento de la dopamina en los circuitos CETC prefrontales para recuperar el alerta y presentan un potencial riesgo de abuso

ATOMOXETINA



Es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica en la corteza frontal
Incrementa los niveles de dopamina en la corteza prefrontal



Absorción: buena y rápida, con una biodisponibilidad entre 60 y 90%. Se alcanza la concentración plasmática máxima a las 1.5 horas
Distribución: alta unión a proteínas (98%) y una vida media de 5 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Los eventos adversos más frecuentes son sedación y cansancio, disminución del apetito, trastornos cardíacos (aumento leve de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial) y trastornos sexuales (en la libido y el orgasmo).
Se mantiene una conducta expectante y de ser necesario se modifica la forma de administración (en varias tomas diarias o toda la dosis a la noche)



Pacientes jóvenes en etapa de crecimiento, trastornos cardíacos (hipertensión, taquicardia), cerebrovasculares o urinarios (retención e hipertrofia prostática) y pacientes con trastorno bipolar o tratamiento con antidepresivos IMAO

Indicaciones

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adultos y niños mayores de 6 años

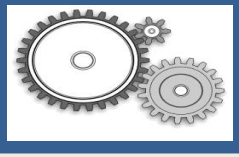
Rango de dosis recomendado

40 a 100 mg/día en pacientes adultos

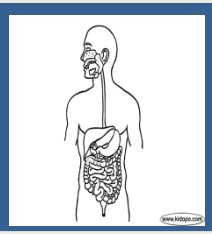
Presentaciones



METILFENIDATO



Bloquea la recaptación de la noradrenalina en la corteza prefrontal
Bloquea la recaptación de la dopamina en la corteza prefrontal
Mejoría de la atención, concentración, las funciones ejecutivas, fatiga y vigilia



Absorción: buena absorción, alcanzándose la concentración plasmática máxima a las 1.5 horas
Distribución: vida media de 3.5 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Los más frecuentes son insomnio, cefalea, exacerbación de tics, nerviosismo, irritabilidad, temblores y anorexia. Se debe mantener una conducta expectante al inicio del tratamiento con un seguimiento estricto



Controles periódicos de tensión arterial y hemogramas, pacientes jóvenes en etapa de crecimiento, pacientes con trastornos cardíacos, hipertiroidismo o antecedente de abuso de drogas y pacientes con trastornos psicóticos, bipolares y con movimientos involuntarios (tics)



Pacientes con ansiedad extrema, tics graves o síndrome de Tourette, glaucoma, anormalidades cardíacas y pacientes en tratamiento con los antidepresivos IMAO

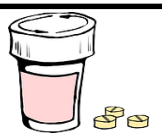
Indicaciones

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos y niños (mayores de 6 años) y la narcolepsia

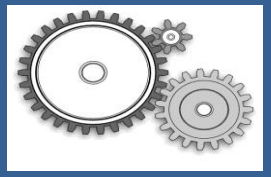
Rango de dosis recomendado

20 a 60 mg/día en adultos, una vez al día y de mañana

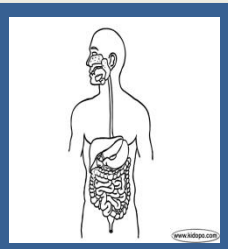
Presentaciones



MODAFINILO



El mecanismo de acción es desconocido
Se postula que podría inhibir el transportador de dopamina y de las neuronas GABA, activar a las neuronas histaminérgicas, aumentar las actividad de los núcleos hipotalámicos y tener propiedades neuroprotectoras (en estudio)



Absorción: buena absorción oral, con una biodisponibilidad completa (100%). Se alcanza la concentración plasmática máxima de la droga a las 1-4 horas
Distribución: moderada unión a proteínas plasmáticas. Vida media:10-12 horas
Metabolismo: hepático
Excreción: renal



Los más frecuentes son cefalea, ansiedad, nerviosismo, insomnio, palpitaciones
Se mantiene una conducta expectante al principio del tratamiento, sino reducción de dosis o discontinuar



Pacientes con antecedentes de abuso de drogas, por su riesgo de abuso (si bien leve)
Pacientes en tratamiento con anticonceptivos esteroideos



Pacientes con hipertensión arterial grave
Pacientes con arritmias cardíacas

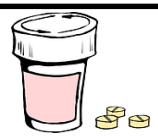
Indicaciones

Narcolepsia
Reducción de somnolencia en el síndrome de apnea/hipopnea obstructivo del sueño
Trastorno del trabajador con turnos rotativos

Rango de dosis recomendado

50 a 200 mg/día

Presentaciones



DROGAS PSICOESTIMULANTES
PRESENTACIONES VIGENTES EN ARGENTINA

Principio activo	Presentaciones
Atomoxetina	- Comprimidos de 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg
Metilfenidato	- Comprimidos de liberación inmediata (LI) de 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg - Comprimidos de liberación controlada (LC) de 20 mg
Modafinilo	- Comprimidos de 200 mg

Información vigente al mes de febrero del año 2016. **Fuente**: Kairos y Alfa Beta.



CAPÍTULO 8

Conceptos básicos de farmacovigilancia

Índice temático

- Introducción - Farmacovigilancia
- Reacciones adversas
- Notificación de reacciones adversas
- Relación causal y criterios de imputabilidad de las reacciones adversas
- Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a la relación causal
- Reacciones adversas serias

INTRODUCCIÓN - FARMACOVIGILANCIA

FARMACOVIGILANCIA → es la ciencia que engloba las actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de reacciones adversas y otros posibles problemas de seguridad relacionados con los medicamentos.

OBJETIVOS → evaluar permanentemente los efectos adversos observados tras la administración tanto de medicamentos vendidos con receta como aquellos expendidos en forma libre (OTC), a través de la identificación y cuantificación del riesgo.

La farmacovigilancia se realiza durante todo el ciclo de vida de un fármaco, tanto en las *fases de investigación clínica* como en la *etapa postmarketing* (luego de la aprobación por parte de las entidades regulatorias de la comercialización del medicamento).

REACCIONES ADVERSAS









Una **reacción adversa (RA) o evento adverso (EA)** es cualquier manifestación nociva, clínica o biológica imputable a un medicamento o especialidad medicinal, que ocurre a las dosis habitualmente utilizada en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad

Las reacciones adversas comprenden:

- *Signos*
- *Síntomas*
- *Síndromes (conjunto de signos y síntomas)*
- *Alteraciones en los valores de laboratorio*
- *Aparición de una patología nueva*
- *Malformaciones fetales*

NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS



Las notificaciones de reacciones adversas se caracterizan por ser *espontáneas* y *confidenciales*.



Las notificaciones de las reacciones adversas pueden ser realizadas por cualquiera de los *profesionales de la salud* y por la *población en general* (por medio del servicio de consumidores, asociaciones de pacientes).

En la República Argentina, la farmacovigilancia se basa en las notificaciones realizadas efectuadas por los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, odontólogos, enfermeras, entre otros).



RELACION CAUSAL Y CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Ante un evento adverso se trata de determinar si dicho evento se puede imputar al fármaco. Para entablar una ***relación causal*** se utilizan criterios basados en la información obtenida de las notificaciones espontáneas, reportes de casos y notificaciones de los estudios clínicos en curso.

Se evalúa la relación causal a través de los siguientes **criterios de imputabilidad**:







1) *Relación temporal* entre la administración del fármaco y la aparición del signo o síntoma
2) El síntoma o signo *reaparece* cuando se vuelve a administrar la droga o se aumenta la dosis de esta
3) El síntoma o signo *desaparece* cuando se suspende la administración de la droga o cuando se disminuye la dosis
4) El signo o síntoma no puede ser *explicado* por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o algún tratamiento o droga
5) El signo o síntoma ha sido *reportado anteriormente* como asociado al uso de este fármaco

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO CON LA RELACIÓN CAUSAL



Reacción adversa definida	Reacción adversa probable	Reacción adversa posible
Presenta una ***relación temporal*** razonable después de la administración del medicamento, con un ***patrón de respuesta*** que se conoce *se asocia* con el medicamento en cuestión, *no se explica* por la enfermedad del paciente y ***mejora al suspender*** el tratamiento y ***aparece al re-administrar*** el fármaco o al aumentar la dosis	Posee una relación temporal razonable después de la administración del medicamento, muestra un patrón de respuesta conocido, se confirma después de la suspensión del medicamento (pero no se ha vuelto a administrar) y no se puede explicar por las características de la enfermedad	Tiene una relación temporal razonable, la sintomatología ha sido reportada como reacción adversa asociada al fármaco en consideración y revierte al suspender o disminuir la dosis del fármaco, aunque se puede explicar también por las características propias de la enfermedad o por otros tratamientos concomitantes

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO CON LA RELACIÓN CAUSAL



Reacción adversa condicional

Muestra una relación temporal razonable, pero no existe reporte previo. La sintomatología revierte al reducir o suspender el fármaco, pero puede explicarse por otra droga o por la condición del paciente

Reacción adversa dudosa

No cumple con ninguno de los criterios anteriores. El evento está relacionado, probablemente, a otros factores

REACCIONES ADVERSAS SERIAS

Las **reacciones adversas serias** son todas aquellas situaciones u ocurrencias médicas desfavorables que pueden provocar cualquiera de estos desenlaces clínicos:



- Muerte
- Amenaza a la vida
- Hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización previa.
- Incapacidad persistente o significativa
- Cáncer
- Anomalías fetales / defecto de nacimiento

CAPÍTULO 9

Cuestionarios de autoevaluación





AUTOEVALUACIÓN – NOCIONES DE FARMACOLOGÍA GENERAL E INTRODUCCIÓN A LA PSICOFARMACOLOGÍA



Respuesta

1) ¿Cuál de los siguientes no es un proceso de la farmacocinética?

a) Absorción
b) Eliminación o excreción
c) Apoptosis
d) Distribución

2) Los pulmones son los principales órganos de excreción de fármacos utilizados por el organismo.

a) Verdadero
b) Falso

3) ¿Cuál de los siguientes órganos no está involucrados en la excreción de los fármacos?

a) Ojo
b) Sudor
c) Riñón
d) Hígado

4) ¿Cuál de las siguientes no es una forma farmacéutica de un medicamento?

a) Centrifugado
b) Comprimidos
c) Cápsulas
d) Jarabe

AUTOEVALUACIÓN – NOCIONES DE FARMACOLOGÍA GENERAL E INTRODUCCIÓN A LA PSICOFARMACOLOGÍA



Respuesta

5) Actualmente en Argentina no existen psicofármacos que posean un sistema de liberación modificada.

a) Verdadero
b) Falso

6) La única forma de un fármaco que puede generar una acción farmacológica es:

a) Metabolito inactivo
b) Droga saturada
c) Droga libre
d) Droga unida a proteínas

7) ¿Cuál de los siguientes no es un factor del cual depende la difusión de un fármaco a través de las membranas biológicas?

a) Tamaño del fármaco
b) Liposolubilidad del fármaco
c) Estado de ionización del fármaco
d) Forma farmacéutica del fármaco

8) ¿Existen metabolitos tóxicos de los medicamentos?

a) Sí
b) No

AUTOEVALUACIÓN – NOCIONES DE FARMACOLOGÍA GENERAL E INTRODUCCIÓN A LA PSICOFARMACOLOGÍA



Respuesta

9) Marque cuál no es uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso central.
   a) Acetilcolina
   b) Noradrenalina
   c) Melanina
   d) Serotonina

10) ¿Cuál es el principal órgano donde se realiza la metabolización o biotransformación de los fármacos?
   a) Cornea
   b) Intestino grueso
   c) Intestino delgado
   d) Hígado

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIPSICÓTICAS



Respuesta

11) ¿A la alteración de qué neurotransmisor se le adjudicó inicialmente la manifestación de síntomas psicóticos tras el descubrimiento de la clorpromazina?

a) A la serotonina (5-HT)
b) Al glutamato
c) A la dopamina (DA)
d) Al GABA

12) ¿A qué vía de neurotransmisión dopaminérgica se asocian los síntomas positivos (alucinaciones e ideas delirantes) de la esquizofrenia?

a) Vía nigroestriada
b) Vía mesolímbica
c) Vía mesocortical
d) Vía hipotálamo-hipofisaria

13) ¿A qué grupo de los antipsicóticos típicos pertenece el *haloperidol*?

a) Incisivos
b) Sedativos
c) De transición
d) Ninguno de los anteriores

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIPSICÓTICAS



Respuesta

14) ¿Cuál de estas vías de administración no está aprobada por la FDA para los antipsicóticos típicos?

a) Vía intramuscular
b) Vía intravenosa
c) Vía oral
d) Ninguna de las anteriores es correcta

15) Casi todos los antipsicóticos se caracterizan por producir, en mayor o menor medida, trastornos motores como efecto adverso. ¿Esto está directamente relacionado con la acción sobre qué receptor?

a) Bloqueo de receptores α_1
b) Bloqueo de receptores H_1
c) Bloqueo de receptores 5-HT
d) Bloqueo de receptores D_2

16) La sedación es un efecto adverso común a muchos antipsicóticos (típicos y atípicos) y puede ser utilizado como terapéutico en ciertas ocasiones. ¿A la acción sobre qué receptor se debe este efecto?

a) Bloqueo de receptores α_1
b) Bloqueo de receptores H_1
c) Bloqueo de receptores 5-HT
d) Bloqueo de receptores D_2

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIPSICÓTICAS



Respuesta

17) Si bien todos los efectos adversos, o al menos la gran mayoría, son relevantes y representan un obstáculo en el tratamiento farmacológico, algunos se caracterizan por ser *potencialmente mortales*. ¿Cuál de los siguientes no es un efecto adverso *potencialmente mortal*?

a) Síndrome neuroléptico maligno
b) Parkinsonismo
c) Agranulocitosis
d) Prolongación del QT (arritmias)

18) Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación se caracterizan por tener un *mecanismo de acción antipsicótico* distinto al de los antipsicóticos típicos ya que, además de bloquear receptores dopaminérgicos D_2, bloquean los siguientes receptores:

a) bloqueo de receptores H_1
b) bloqueo de receptores α_1
c) bloqueo de receptores M
d) bloqueo de receptores 5-HT

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIPSICÓTICAS



Respuesta

19) En ciertas ocasiones los pacientes diagnosticados con esquizofrenia no responden al tratamiento farmacológico, por más que el mismo se mantenga por el tiempo suficiente y a dosis adecuadas. Cuando sucede esto, se denomina al cuadro como *"esquizofrenia refractaria al tratamiento"*. ¿Cuál es la droga gold estándar para este cuadro?

a) Olanzapina
b) Haloperidol
c) Quetiapina
d) Clozapina

20) El advenimiento de los antipsicóticos atípicos trajo consigo la aparición de un nuevo problema, el desarrollo de síndrome metabólico. Este síndrome se caracteriza por varios ítems (aumento de peso, hiperglucemia, trastornos en los lípidos y en la presión arterial). De estos, el más fuertemente asociado a los antipsicóticos atípicos es el aumento de peso. ¿Cuál de las siguientes drogas no está asociada fuertemente con *aumento de peso*?

a) Clozapina
b) Aripiprazol
c) Risperidona
d) Olanzapina

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIDEPRESIVAS



Respuesta

21) ¿Cuál de los siguientes no es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)?

a) Sertralina

b) Milnacipram

c) Paroxetina

d) Escitalopram

22) El bupropión se utiliza como tratamiento coadyuvante para el abandono del hábito tabáquico.

a) Verdadero

b) Falso

23) Todos los antidepresivos del grupo de los ISRS se administran a la mañana, con excepción de:

a) Fluoxetina

b) Sertralina

c) Citalopram

d) Fluvoxamina

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIDEPRESIVAS



Respuesta

24) ¿Cuál de los siguientes no es un mecanismo de acción inmediato de los antidepresivos tricíclicos (ATC)?

a) Bloqueo de los receptores de histamina, muscarínicos y alfa-adrenérgicos

b) Inhibición de la recaptación de noradrenalina

c) Agonismo de los receptores de dopamina

d) Inhibición de la recaptación de serotonina

25) Uno de los principales eventos adversos de la agomelatina son los trastornos en la esfera sexual.

a) Verdadero
b) Falso

26) ¿Los trastornos en la esfera sexual (impotencia sexual, alteración en la eyaculación, anorgasmia femenina) son más frecuentes con qué grupo de antidepresivos?

a) Agomelatina
b) ISRS
c) Antidepresivos tricíclicos
d) Antidepresivos duales

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIDEPRESIVAS



Respuesta

27) ¿Cuál de los siguientes no es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA), más conocidos como “antidepresivos duales”?

a) Sertralina

b) Venlafaxina

c) Desvenlafaxina

d) Duloxetina

28) Ningún fármaco antidepresivo está aprobado para el tratamiento del trastorno de ansiedad con o sin agorafobia.

a) Verdadero

b) Falso

29) El periodo de latencia de la aparición de la respuesta terapéutica de los fármacos antidepresivos es de:

a) 6-12 meses

b) 3-6 meses

c) 2-6 semanas

d) 16-24 semanas

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS ANTIDEPRESIVAS



Respuesta

30) Con respecto a la respuesta terapéutica a los antidepresivos, mencione la opción incorrecta:

a) Cuando existe una mejoría del 50% o más de los síntomas del trastorno depresivo, se denomina respuesta terapéutica.

b) La respuesta terapéutica existe cuando un paciente tiene una mejoría menor del 50% de los síntomas del trastorno depresivo.

c) La remisión completa se observa en los casos de los pacientes que prácticamente no presentan ningún síntoma depresivo en los primeros meses de tratamiento antidepresivo.

d) La recuperación de un paciente se evidencia cuando los síntomas depresivos han desaparecido por un periodo de tiempo de 6 a 12 meses.

AUTOEVALUACIÓN – ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS



Respuesta

31) En relación al mecanismo de acción de las benzodiazepinas, ¿qué genera en la célula la entrada de cloro?

a) Excitación celular
b) Inhibición celular
c) Bloqueo celular
d) Muerte celular

32) De acuerdo a la farmacocinética de las benzodiazepinas, ¿cuál de estas opciones es correcta?

a) Atraviesan placenta
b) No atraviesan placenta
c) pasan a leche materna
d) a y c son correctas

33) ¿Cuál de estos no es un efecto adverso de las benzodiazepinas?

a) Sedación excesiva
b) Manía
c) Depresión respiratoria
d) Alteraciones de la memoria

AUTOEVALUACIÓN – ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS



Respuesta

34) Marque la opción correcta en relación con la farmacocinética de la pregabalina:

a) La unión a proteínas plasmáticas es alta
b) La metabolización hepática es baja
c) Su absorción oral es baja
d) Su vida media es de 34hs

35) Marque la opción que considere correcta:

a) La pregabalina tiene altas interacciones farmacológicas
b) La pregabalina es un potente atiarrítmico
c) La pregabalina tiene bajas posibilidades de interacciones farmacológicas
d) La pregabalina tiene acción como hipnótico

36) Marque la oración que considere correcta:

a) Los betabloqueantes son los principales ansiolíticos recomendados en asmáticos
b) Los betabloqueantes son los principales ansiolíticos recomendados en diabéticos
c) Los betabloqueantes deben ser discontinuados gradualmente
d) Los betabloqueantes tienen una biodisponibilidad del 90%

AUTOEVALUACIÓN – ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS



Respuesta

37) Marque la opción que considere correcta:

a) La vida media del zolpidem es de alrededor de 12 horas
b) El zolpidem es seguro para el embarazo
c) El zolpidem puede ser usado en el insomnio crónicamente
d) El zolpidem debe ser usado en el insomnio por un corto de tiempo

38) ¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en relación a los barbitúricos?

a) Los barbitúricos son drogas muy selectivas
b) No son drogas de primera elección para ser usados como ansiolíticos
c) No son inductores enzimáticos
d) Tienen una mala penetración al SNC

39) Marque la frase incorrecta en relación a las indicaciones de los barbitúricos:

a) Crisis de ansiedad
b) Crisis convulsivas
c) Tratamiento de la epilepsia
d) Tratamiento a corto plazo del insomnio

40) ¿A qué grupo pertenece la difenhidramina?

a) Benzodiazepinas
b) Betabloqueantes
c) Barbitúricos
d) Antihistamínicos

AUTOEVALUACIÓN – ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO



Respuesta

41) Marque la opción correcta respecto al dosaje de litemias:

a) El valor esperado para considerarse terapéutico en la manía aguda es de 0,8- 1 mmol/l

b) El valor esperado para considerarse terapéutico en la fase crónica es de 0,8-1 mmol/l

c) El valor esperado para considerarse terapéutico en la manía aguda es de 1,2- 2 mmol/l

d) El valor de litemia normal en el ser humano es de 1,2 mmol/l

42) ¿Cuál de los siguientes es considerado un efecto adverso tardío del litio?

a) Temblor

b) Pérdida de cabello

c) Hipertiroidismo

d) Síndrome de ovario poliquístico

43) ¿Cuál de los siguientes es un síntoma de intoxicación por litio?

a) Debilidad muscular

b) Hipotiroidismo

c) Psoriasis

d) Convulsiones

AUTOEVALUACIÓN – ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO



Respuesta

44) Marque la opción correcta en relación a los antiepilépticos:

a) El divalproato de sodio tiene eficacia comprobada para el tratamiento de los episodios de depresión bipolar.

b) La lamotrigina pertenece al grupo III de antiepilépticos (drogas que modifican la excitabilidad a través de canales iónicos).

c) El topiramato es considerado una droga efectiva para el tratamiento de los episodios mixtos.

d) Ninguna opción es correcta

45) Marque la opción correcta respecto a las valproemias:

a) Los efectos terapéuticos no se relacionan con los niveles plasmáticos del ácido valproico

b) En general se estima que un valor de valproemia entre 50 y 150 pg/ml es aceptable para obtener una buena respuesta

c) Los pacientes con ciclotimia suelen responder a valores de valproemia más altos que lo habitual

d) No es útil el dosaje de valproemia en los pacientes bipolares

AUTOEVALUACIÓN – ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO



Respuesta

46) El síndrome de ovario poliquístico es un efecto adverso del ácido valproico. ¿Cuál de los siguientes no es un síntoma de dicho síndrome?

a) Amenorrea
b) Pérdida de peso
c) Resistencia a la insulina
d) Hiperandrogenismo

47) ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso a la carbamazepina dosis dependiente frecuente?

a) Pérdida de cabello
b) Hipertiroidismo
c) Diplopía, visión borrosa, nistagmus
d) Hepatotoxicidad

48) Señale el enunciado correcto:

a) Tanto la carbamazepina como la oxcarbazepina pertenecen al grupo I de antiepilépticos (drogas que aumentan la inhibición central)
b) La carbamazepina no comparte el mecanismo de acción con la oxcarbazepina
c) La carbamazepina carece de metabolitos tóxicos
d) La oxcarbazepina se absorbe por vía oral de manera completa

AUTOEVALUACIÓN – ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO



Respuesta

49) ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso grave producido por la lamotrigina?

a) Hepatitis
b) Convulsiones
c) Síndrome de Steven Johnson (necrólisis epidérmica tóxica)
d) Debilidad muscular

50) Marque la opción correcta respecto al topiramato:

a) Es una droga que se utiliza como coadyuvante en el trastorno bipolar
b) Ha resultado efectiva para el tratamiento de episodios maníacos con síntomas psicóticos
c) Produce como efecto adverso un importante aumento de peso
d) Debe utilizarse con precaución, ya que genera un aumento de la presión arterial grave

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS PARA TRASTORNOS COGNITIVOS



Respuesta

51) Según las bases fisiopatológicas de la demencia tipo Alzheimer, ¿cuál de los siguientes neurotransmisores está alterado en su funcionamiento?

a) Acetilcolina
b) Glutamato
c) Dopamina
d) Todas son correctas

52) Marque la opción correcta en referencia a los inhibidores de la colinesterasa:

a) Revierten los síntomas del deterioro cognitivo de tipo demencial
b) Aumentan la biodisponibilidad de glutamato en la brecha sináptica
c) Un ejemplo es el donepecilo
d) Son más efectivos en estadios avanzados de la enfermedad

53) Marque el efecto adverso más prevalente de los inhibidores de la colinesterasa

a) Trastornos gastrointestinales
b) Trastornos motores
c) Trastornos hematológicos
d) No producen efectos adversos

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS PARA TRASTORNOS COGNITIVOS



Respuesta

54) ¿Cuál de los siguientes fármacos inhibidores de colinesterasa tiene presentación por vía transdérmica (en parches)?

a) Donepecilo
b) Galantamina
c) Rivastigmina
d) Memantina

55) ¿Cuál es el mecanismo de acción principal de la memantina?

a) Inhibición reversible de la colinesterasa
b) Inhibición de la butirilcolinesterasa
c) Antagonista del receptor de glutamato tipo NMDA
d) Estimulador de factores neurotróficos

56) Indique si la siguiente afirmación es verdadera o falsa. "T*anto los inhibidores de colinesterasa como la memantina enlentecen el empeoramiento funcional de forma transitoria y mejoran sintomáticamente la cognición y conductas*":

a) Verdadero
b) Falso

AUTOEVALUACIÓN – DROGAS PARA TRASTORNOS COGNITIVOS



Respuesta

57) Marque la opción correcta en relación al uso de inhibidores de la colinesterasa:

a) Se indican en pacientes mayores de 80 años

b) Su indicación debe ser individualizada en función a los riesgos y beneficios de cada molécula y el contexto clínico y su evolución

c) Tienen metabolismo hepático y excreción pulmonar

d) Todas son correctas

58) ¿Cuál droga tiene la vida media más larga para el tratamiento de los trastornos cognitivos?

a) Donepecilo

b) Galantamina

c) Rivastigmina

d) Memantina

59) ¿En qué se basan los nuevos mecanismos en estudio para el tratamiento farmacológico de los trastornos cognitivos?

a) Estrategias inmunológicas

b) Bloqueo del β-amiloide

c) Inhibición de enzimas (secretasas)

d) Todas son correctas

AUTOEVALUACIÓN - PSICOESTIMULANTES



Respuesta

60) Marque la opción correcta en relación a las drogas psicoestimulantes:

a) Su mecanismo de acción se basa en activar la neurotransmisión gabaérgica

b) Son drogas con alto índice de confianza, por lo cual no tienen ni contraindicaciones ni precauciones mayores

c) Se utilizan como coadyuvantes en el tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos

d) Todas son correctas

61) El metilfenidato está contraindicado en pacientes con tics graves o síndrome de Gilles de la Tourette.

a) Verdadero
b) Falso

62) Marque la opción correcta en referencia al modafinilo:

a) Puede ocasionar abuso
b) Activa las neuronas gabaérgicas
c) No presenta contraindicaciones
d) Todas son correctas

AUTOEVALUACIÓN - FARMACOVIGILANCIA



Respuesta

63) ¿Cuál de los siguientes no es un evento adverso serio?

a) Amenaza de la vida

b) Incapacidad permanente

c) Ausencia laboral

d) Muerte

64) Un evento adverso puede ser reportado/notificado por un farmacéutico.

a) Verdadero

b) Falso

65) ¿Cuál de los siguientes no es un ejemplo de un evento adverso?

a) Signo

b) Síntoma

c) Falta a la consulta con el medico tratante

d) Síndrome

AUTOEVALUACIÓN - RESPUESTAS



Farmacología general-psicofarmacología

1) C
2) B
3) A
4) A
5) B
6) C
7) D
8) A
9) C
10) D

Drogas antipsicóticas

11) C
12) B
13) A
14) B
15) D
16) B
17) B
18) D
19) D
20) B

Drogas antidepresivas

21) B
22) A
23) D
24) C
25) B
26) B
27) A
28) B
29) C
30) B

Drogas Ansiolíticos e Hipnóticas

31) B
32) D
33) B
34) B
35) C
36) C
37) D
38) B
39) A
40) D

Drogas Estabilizadoras del ánimo

41) A
42) A
43) D
44) D
45) B
46) B
47) C
48) D
49) C
50) A

Drogas para Trastornos Cognitivos

51) D
52) C
53) A
54) C
55) C
56) A
57) B
58) A
59) D

Drogas psicoestimulantes

60) C
61) A
62) A

Conceptos básicos de Farmacovigilancia

63) C
64) A
65) C

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1) Brunton, Laurence; Parker, Keith, et al. *Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw Hill Medical. 11° Edición, año 2008.

2) Clark, Michelle A; Finkel, Richard; Rey, Jose A; Whalen, Karen. *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. Editorial Wolters Kluwer. Quinta edición, año 2011.

3) Cortés Morales, Benjamín."Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación", Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Salamanca.

4) DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. APA 1994

5) Falcoff, Ariel D; Fantin, Juan C y colaboradores. *Manual de Clínica y Terapéutica en Psiquiatría*. Editorial Letra Viva. Primera edición, año 2009.

6) Gámez Lechuga MA, Irala Indart C. "Selección de benzodiazepinas, bases para su utilización en el hospital". *Farm Hosp*. 1996; 21(2): 117-122.

7) Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Latuda® (lurasidone). *ACS Chem Neurosci*. 2011, 2(2): 58-59.

8) Howes, Oliver D & Kapur Shitij. "The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia". Schizophrenia Bulletin 2009;35(3):549-562.

9) Jufe, Gabriela. *Psicofarmacología Práctica*. Editorial Polemos. Tercera edición, año 2014.

10) Ko YK, Soh MA, Kang SH, Lee JI. "The Prevalence of Metabolic Syndrome in Schizophrenic Patients Using Antipsychotics". *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2013;11(2):80-88.

11) Licata SC & Rowlett JK.*"*Abuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs: GABA-A Receptor Modulation and Beyond". *Pharmacol Biochem Behav*. 2008; 90(1): 74–89.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

12) Montoro J, Bartra J, Sastre J, et al. “H1 Antihistamines and Benzodiazepines Pharmacological Interactions and their Impact on Cerebral Function”, , Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 2013;23(Suppl 1): 17-26.

13) Página web oficial de la ANMAT (www.anmat.gov.ar)

14) Página web oficial de la Food and Drug Administration (www.fda.org/drugs)

15) Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. “Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia a systematic review and meta-analysis” Schizophr Res. 2010 November.

16) Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C , Pastor Ruiz FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. Editorial Médica Panamericana. Segunda Edición, 2009.

17) Stahl, Stephen & Beyer, Chad. *Antidepresivos: la próxima generación. Nuevas estrategias terapéuticas para las alteraciones del estado de ánimo, más allá de las monoaminas*. Editorial Inter-Médica. Primera edición, año 2012.

18) Stahl, Stephen. *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Cambridge University Press. Cuarta edición, año 2014.

19) Vázquez Gustavo. *Trastornos del estado del ánimo*. Capítulo: Depresión y bipolaridad. Editorial Polemos. Segunda edición, año 2013.

20) Woo YS, Wang HR, Bahk WM. Lurasidone as potential therapy for bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013, 9: 1521-1529.

21) Yasui-Furukori N. Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Des Devel Ther*. 2012, 6: 107-115.