

UN POCO DE HISTORIA....

HISTORIA





UN POCO DE HISTORIA ...

Brujos ,chamanes (plantas medicinales,
alucinógenos, sedantes)

Uso de sustancias como tabaco, coca, ayahuasca,
yagé, chamico, psilociba

Indios chocoes de Urbá utilizan jaulas rituales
para los agitados

Indios Kogui utilizaban confesion ,purificación



UN POCO DE HISTORIA y CONCEPTOS BASICOS

- Enfermos mentales confinados hasta el siglo XVIII (Pinel y Tuke tratamiento moral para apertura de instituciones)
- Farmacocinética (cuantitativa, mide el movimiento de drogas en el cuerpo).Estudia concentraciones ,cantidad de fármaco y metabolitos en fluidos y tejidos ,estudia evolución de R al fármaco y construye modelos)
- Farmacodinámica (cualitativa, mecanismo de acción efecto bioquímico y fisiológico ,relación entre concentración y efecto)

ANTIDEPRESIVOS IMAO

□ *Descubiertos por azar en los 50*

□ *Inhiben una encima llamada MAO que degrada las monoaminas*

□ *Tienen peligrosos efectos secundarios*

□ *Han sido remodelados con el tiempo*

□ Principios activos

Imao's Irreversibles :

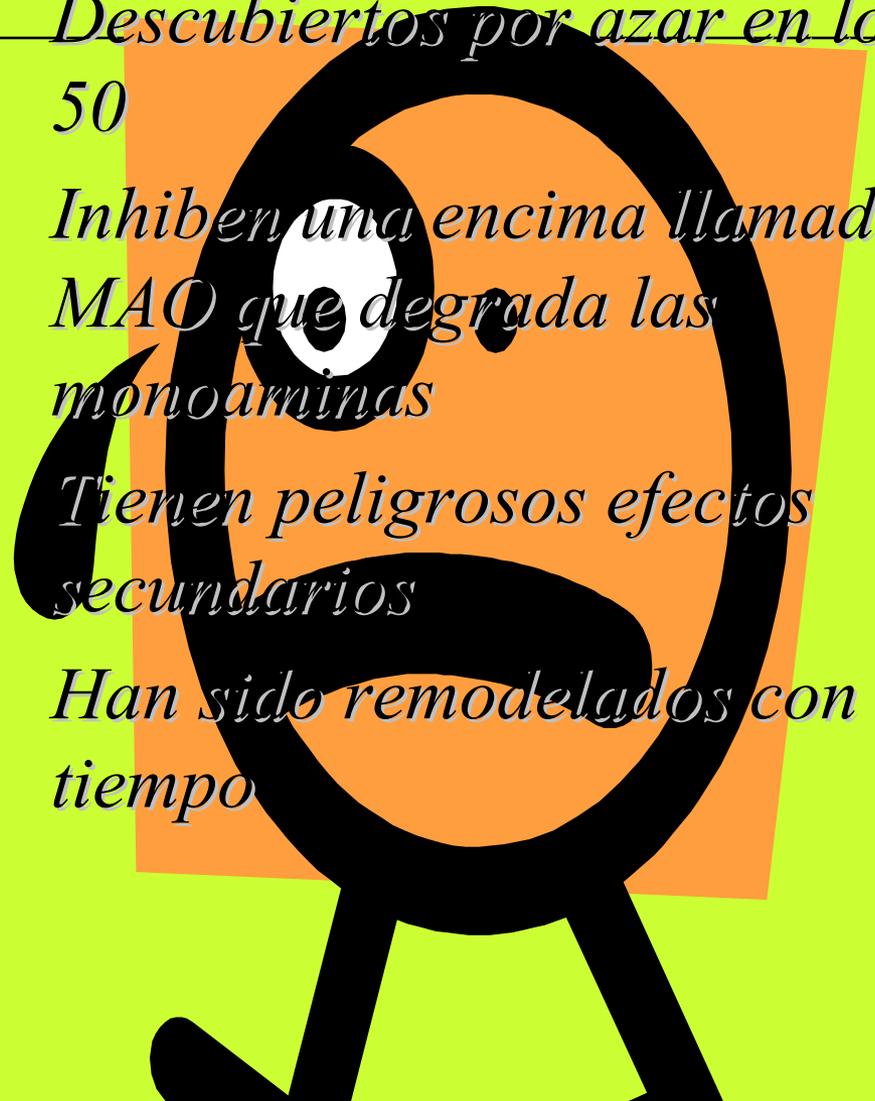
□ *Fenelcina (nardil)*

□ *Tranilcipromina (parnato)*

□ *Isocarboxácida*

□ *Moclobemida (manerix)*

□ *Selegilina*





Mecanismo de acción IMAO

- Los originales eran irreversibles ,ya que se unían a la enzima MAO y la destruían definitivamente
- Si no se produce una nueva proteína por el ADN de la neurona ,se perdía la función totalmente
- Fenelcina, tranilcipromida, isocarboxácida



Dos formas de MAO (A y B)

- La no selectividad de acción de los IMAO's se debe a que degradan la forma A y la forma B de esta enzima. De ahí sus efectos secundarios.

La MAO A degrada las 2 monoaminas más relacionadas con depresión :5-HT ,NA (reguladora de la PA)

La MAO B se asocia a la conversión de protoxinas en toxinas que causan daños neurodegenerativos



Efectos secundarios y terapéuticos

- Inhibición de MAO A causa un incremento peligroso hipertensivo además del efecto deseable antidepresivo (moclobemida)
- Inhibición de la MAO B causa un efecto deseable antiparkinsoniano (selegilina)
- En estos primeros IMAO's la inhibición no era selectiva (degradación de ambas formas A y B)



Dos avances: selectividad

reversibilidad

- Producción de inhibidores que si son selectivos
- Producción de inhibidores que si son reversibles (evitan peligrosos efectos secundarios hipertensivos asociados a la IMAO A)
- La desventaja es la baja capacidad terapéutica de los selectivos IMAO B (se necesitan altas dosis)

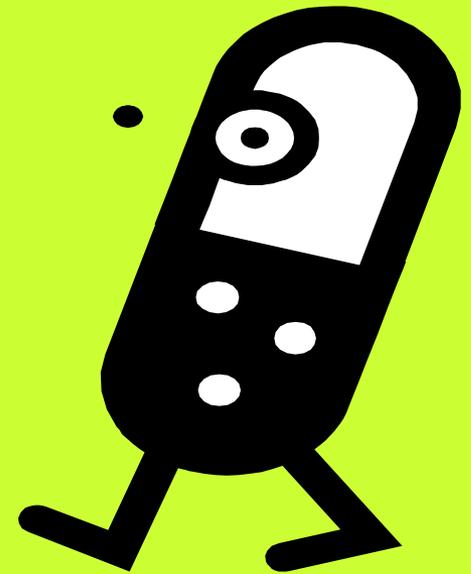


Reversibilidad IRMA

- El 2º avance : la NA si consigue desplazar de su sitio al Inhibidor de la MAO A (llamado ahora IRMA) ,hace posible seguir degradando NA para que no se acumule ,superando efectos hipertensivos.

PSICOPATOLOGIA ASOCIADA (IMAO'S)

- Depresión mayor y otras depresiones
- TAG
- Desorden de pánico
- Fobia Social



ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Descubiertos en los 50 /60
junto a antipsicóticos

Su estructura bioquímica
tiene 3 anillos ,como la
mayoría de neurolépticos

Al ver que no tenían
propiedades
antipsicóticas casi fueron
descartados



PRINCIPIOS ACTIVOS

Clomipramina (anafranil)

Amitriptilina (triptizol)

Imipramina (tofranil)

Nortriptilina (tropargal)

Protriptilina

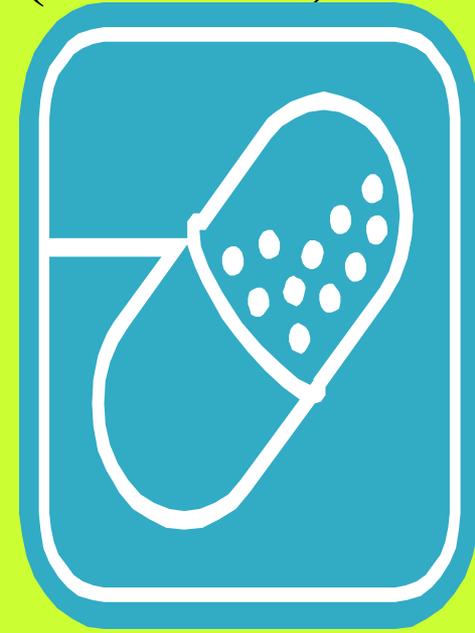
Maprotilina (ludiomil)

□ Desipramina

□ Trimipramina

□ Doxepina(sinequan)

□ Amoxapina (demolox)





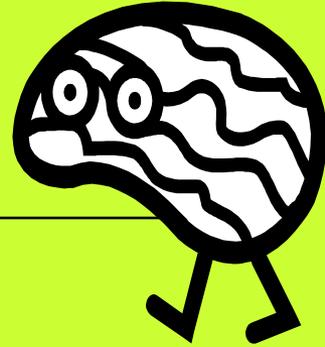
MECANISMO DE ACCION

- Bloquean bomba de recaptación de 5HT y de NA y también de la DA (en menor medida)
- Bloquean receptores colinérgicos muscarínicos ,los receptores de la H1 ,y los receptores adrenérgicos alfa 1 ,inespecíficamente.
- Los tricíclicos más específicos pueden bloquear los receptores 5HT 2 ,dejando más serotonina libre

MECANISMO DE ACCION 2

- Actúan mediante modulación alostérica negativa (*ATC* se une al receptor del neurotransmisor que es específico impidiendo que éste ocupe su sitio en el transportador que lo llevaría al interior de la neurona presináptica, quedando libre en el espacio presináptico y disponible para la sinápsis) ej autobús.

EFECTOS SECUNDARIOS



- Hipertensión ortostática (debido al inevitable bloqueo de R-adrenérgicos alfa1; aumento de NA)
- Sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria (explicables por el R-adrenérgico muscarínico M1)
- Sedación y aumento de peso (bloqueo de R-H1)
- Otros: taquicardia, fatiga, temblor, vértigo, impotencia)



PSICOPATOLOGÍA ASOCIADA (ATC)

- ❑ Depresión Mayor
- ❑ Depresiones con mayor componente ansiógeno ó mixtas.
- ❑ Algunos se usan para TOC (anafranil)
- ❑ Desorden de Pánico, Insomnio (dosis bajas) y Bulimia.
- ❑ Dolor crónico , cefaleas,y TEPT

ANTIDEPRESIVOS ISRS

PRINCIPIOS ACTIVOS

- ❑ Fluoxetina (Prozac)
- ❑ Paroxetina (Paxil)
- ❑ Sertralina (Zoloft)
- ❑ Escitalopram (Lexapro)
- ❑ Duloxetine (Cymbalta)
- ❑ Fluvoxamina (Dumirox)
- ❑ Citalopram (Prisdal)
- ❑ Amoxepina





ANTIDEPRESIVOS ISRS

MECANISMO DE ACCION

- Inhiben selectivamente la recaptación de 5HT hacia el interior del botón presináptico, bloqueando el transportador de 5HT, sin bloquear los R H1, adrenérgico alfa1, colinérgico muscarínico M1
- Mayor logro: Inhibición recaptación de NA, extiende su potencial terapéutico al abanico de sintomatología ansiosa
- Consecución de remisión mantenida, prevención de recaídas y disminución de recurrencia
- Aumento de adherencia por su fácil administración

EFECTOS SECUNDARIOS



Cefaleas, insomnio

Nauseas , diarrea, estreñimiento y anorexia

Disfunción sexual (baja libido, anorgasmia,
eyaculación retardada)

Nerviosismo, temblor,myoclonus,bruxismo

Reacciones alérgicas



PSICOPATOLOGIA ASOCIADA

Depresión

Desorden de pánico

TOC, TEPT, Fobia Social

Síndrome premenstrual,
trastorno dismórfico

Dolor crónico

Bulimia

Trastornos de conducta infantil

□ Depresión posparto

□ TAG

□ Control de impulsos
(tricotilomanía
,piromanía ,juego
patológico, cleptomanía)

□ Algunas parafilias

IRND :BUPROPION,

La nueva generación moduladora



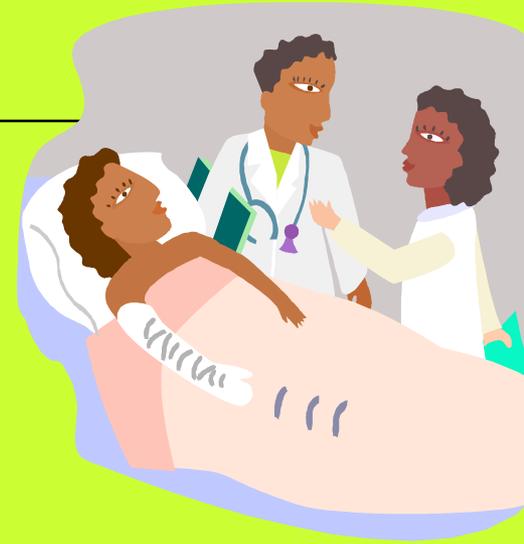
- Es más un precursor que un fármaco en si mismo ,ya que actúa mediante su metabolito concentrándose en el cerebro además de bloquear débilmente la recaptación de NA y DA
- Parece útil en pacientes que no responden al tratamiento basado en el aumentar la serotonina
- Indicado en Depresión, trastorno Bipolar, Insomnio, ansiedad, temblor, deshabitación tabáquica, descompensación menstrual
- Ventajas frente a ISRS: no disfunción sexual, no aumento de peso
- Desventajas: pobre ansiolítico, crisis comiciales, exacerbabación psicosis

Otros antidepresivos. Futuras líneas de acción

- ❑ IRSN (venlafaxina) se investiga si el bloqueo que produce es más rápido comparado con el de un ISRS ó un IRND, así como si es más eficaz realmente que estos último, indicado también en dolor crónico
- ❑ ANTAGONISTAS 5HT \odot (trazodona, nefazodona): bloquean los receptores de 5HT₂, y la recaptación de serotonina débilmente. Excelente hipnótico sin dependencia (trazodona) aunque origina priapismo, y agitación
- ❑ Litio (estabilizador del ánimo) Dosis entre 0'8 y 1'2 ya que es muy tóxico ,atraviesa la barrera hematoencefálica y es teratógeno. Más de 1'6 meq/l produce ataxia cerebelosa y la muerte en más de 2 Indicado en trastorno bipolar

PSICOPATOLOGIA Y CANCER

- ❑ Trastorno adaptativo
- ❑ Ansiedad
- ❑ Depresión
- ❑ Síndrome de desmoralización
- ❑ Trastornos mentales orgánicos: Delirium
- ❑ Dolor crónico y dolor agudo
- ❑ Trastornos somatoformes (hipocondría, miembro fantasma, etc)





Complicación metabólica en cáncer y psicopatológica

- Depresión relacionada con hipercortisolismo, en menor medida con hipercalcemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia
- Ansiedad relacionada con hipocalcemia, hipoglucemia
- Delirio relación con hipocalcemia, hipoglucemia, y en menor medida con hipertiroidismo , hipercortisolismo

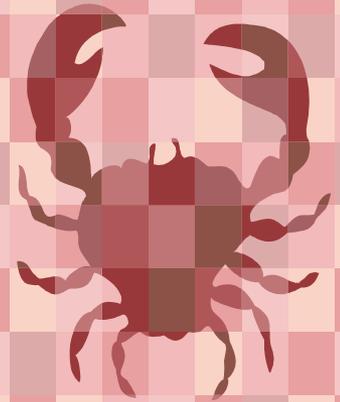


CANCER Y ANTIDEPRESIVOS

- | | |
|------------------------------------|---|
| Bupropión (200 /300mg) | <input type="checkbox"/> Metilfenidato(30mg) |
| Carbonato de litio
(600/1200mg) | <input type="checkbox"/> Mirtazapina (30mg) |
| Citalopram (20mg) | <input type="checkbox"/> Nefazodona200/300mg |
| Fenelzina (30/60mg) | <input type="checkbox"/> Nortriptilina(100mg) |
| Fluoxetina (20/40mg) | <input type="checkbox"/> Paroxetina(20/40mg) |
| Fluvoxamina (150mg) | <input type="checkbox"/> Sertralina(50/100mg) |
| Isocarboxácida (20/40mg) | <input type="checkbox"/> Tranilcipromina(20/40) |
| | <input type="checkbox"/> Trazodona(300mg) |

Quimioteratias y Delirium

- L-Asparignasa
- Bleomycin
- Carmustina
- Cisplatino
- Fludarabine
- Fluororacilo
- Interferon
- Interleukina
- Isofosfamida
- Vinblastina
- Vincristina
- Procarbacin
- Metotrexate
- Prednisona
- C arabinosida





ANSIOLITICOS Y SEDANTES HIPNOTICOS

BENZODIACEPINAS

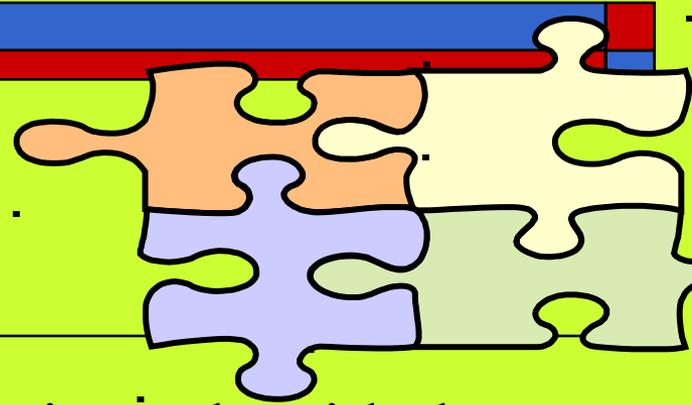


PRINCIPIOS ACTIVOS

- Alprazolam
- Clonazepam
- Diazepam
- Clordiacepóxido
- Lorazepam
- Oxazepam
- Prazepam
- Clorazepato
- Triazolam
- Brotizolam
- Temazepam
- Flurazepam
- Midazolam
- Quazepam
- Flumazenil
- Mitrazepam
- Lormetazolam
- Loprazolam
- Clobazam
- Flunitrazepam



Mecanismo de acción I



- El R GABA A está formado por varias subunidades (isoformas moleculares) unidas. Son heterogéneas.
- Dos receptores para el GABA: GABA A Y GABA B, ambos regulan la transmisión gabaérgica.
- El receptor GABA A, está modulado alostéricamente por otros receptores cercanos (R BZ). Es un complejo de receptores que inducen al Gaba A para regular la compuerta del canal de Cl



Mecanismo de acción II

- Este complejo incluye sitios muy específicos diferentes que podrían explicar los distintos efectos de las BZ :los de sedación hipnótica, los de reducción de la ansiedad y los de relajación muscular

Las Isoformas del R Gaba A son heterogéneas y se encuentran en distintas neuronas cerebrales ,no se sabe si estas diferencias afectan a la función



Mecanismo de acción III

- El GABA B no se modula alostericamente ,se liga a un relajante muscular :el baclofen.(De mecanismo desconocido ,no parece estar relacionado con la A)
- Receptores BZ;5 subtipos :BZ1(de acción ansiolítica ,en el cerebelo);BZ2(de acción relajante muscular, abundan en la médula espinal);BZ3(de tipo periférico, abundan en el riñón ,acción dudosa)



Acciones principales .Efectos secundarios I

- El mayor logro: sustituir la sedación por una verdadera capacidad ansiolítica
- Funcionan como anticonvulsivantes
- Son relajantes musculares
- Algunos funcionan como sedantes hipnóticos
- Se producen efectos de abstinencia/tolerancia/dependencia

Acciones principales y efectos secundarios II



- Tiene efectos sinérgicos con el alcohol: deterioro psicomotor
- Deterioro cognitivo: capacidad visoespacial y de atención sostenida
- Desinhibición conductual: agresividad, hostilidad, irritabilidad, rabia; excitación paroxística

PSICOPATOLOGIA ASOCIADA

- TAG
- TOC
- FOBIA SOCIAL
- TEPT
- DESORDEN DE PÁNICO
- AGORAFOBIA
- INSOMNIO
- CUADRO DE DELIRIUM (LOZAZEPAM ,MIDAZOLAM)
- OTROS USOS PARA DOLOR



CANCER Y BENZODIAZEPINAS I

Alprazolam(0.25/0.5mg)x3

Clordiazepóxido(10/25)x3

Clonazepam(0.5)x2

Lorazepam(0.5/2)x3

Oxazepam(10/15)x1

Temazepam(15/30)x1

Triazolam(0.125/0.250)x1ad

Zoldipem(5/10)x1ad



todos

VM C ó I

desde 1.5

a 50 h

CANCER Y BZ II



- Cloracepato cuya dosis inicial es de (7.5/15mg)x2 tiene una VM larga de hasta 300h
- Diazepam con dosis inicial de (5/10mg)tiene una VM de hasta 70h
- Se elige la BZ minimizando 1° los efectos secundarios, por la vida media en 2° lugar y por la vía de administración en último lugar



ANSIEDAD Y CANCER, agentes causales I

- Causas situacionales :Crisis en relación al diagnóstico o al tratamiento ,conflictos con familia o sanitarios ,anticipación a intervenciones o resultados de pruebas y miedo a recidivas
- Causas en relación al cáncer: escaso control del dolor, alteración metabólica, tumores secretores de hormonas ,síndromes paraneoplásicos (efectos remotos del SNC)



ANSIEDAD Y CANCER ,agentes causales II

Relacionadas con el tto :fármacos inductores de ansiedad (antieméticos ,broncodilatadores);síndromes de abstinencia (BZ, opiáceos, alcohol);ansiedad condicionada a los ciclos de QT.

Propias de comorbilidad :Fobias a las agujas, claustrofobias ,TAG previo y TEPT previo por duelos o tto



ANTIPSIKOTICOS, principios activos

- Acetofenazina
- Carfenazina
- Clorpromazina
- Clorprotixeno
- Clozapina
- Haloperidol
- Loxapina
- MesoridazinaMolindona
- Perfenazina
- Primozida
- Piperacetazina
- Proclorperazina
- Risperidona(Ant 5ht/da)
- Tioridazina
- Tiotixeno
- Trifluoperazina
- Triflupromazina





Mecanismo de acción: Los 4 caminos para la DA :La vía mesolímbica

- Vía dopaminérgica mesolímbica:
- *Proyecta* desde el tronco del encéfalo al sistema límbico. Su hiperactivación produce delirios y alucinaciones ,mientras que el bloqueo de los r DA los reduce
- Estimulantes ,manía ,esquizofrenia ,depresión o trastorno cognitivo pueden activar esta vía.



Mecanismo de acción :los 4 caminos para la DA :la vía negroestriatal

- Vía dopaminérgica negroestriatal :
- *Recorre la sustancia negra hasta el núcleo estriado. Proyecta hasta los ganglios basales (parte del sistema extrapiramidal del SNC).Controla los movimientos*
- *La rígida carencia de movimientos (neurolepsis) producida por el bloqueo de estos receptores da origen al nombre de neuroléptico*



Mecanismo de acción :los 4 caminos para la DA :la vía mesocortical

Se extiende desde el mesencéfalo hasta llegar a la corteza frontal

Se cree que puede estar mediando los síntomas positivos y negativos de las psicosis ,lo que sugiere que su bloqueo sería deseable

Relacionada con funciones cognitivas , comportamiento emocional y recompensa



Mecanismo de acción ,los 4 caminos para la DA : la vía tuberoinfundibular

- Vía dopaminérgica tuberoinfundibular:
- Es una ruta hipotálamo-hipófisiaria ,controla la secreción de prolactina (la hormona que promueve la secreción de la leche materna)
- El bloqueo de receptores de esta ruta produce galactorrea

ANTIPSICOTICOS: EFECTOS SECUNDARIOS I



Son muchos, dependen de 3 factores: la vía dopaminérgica interviniente, el receptor implicado, y el uso de un antipsicótico típico o atípico

Los neurolepticos típicos como Haloperidol producen más efectos extrapiramidales, y cognitivos que los atípicos o de nueva generación



Antipsicóticos : efectos secundarios II

Taquicardia sinusal ,visión borrosa, boca seca, estreñimiento

- Sedación ,aumento de peso
- SEP (acatisia distonía aguda ,discinesia tardia), y cognitivos (R D2)

Síndrome Parkinsoniano (temblor basal , bradicinesia, rigidez)

Hiperprolactemia (galactorrea, hipogonadismo ,osteoporosis)

Diabetes , hiperlipemia



Efectos secundarios III; el síndrome neuroleéptico maligno

- Sucede horas ó pocos días del tratamiento con neuroleépticos.
- Rigidez muscular, distonía, fiebre, inestabilidad autonómica (hiper o hipotensión, taquicardia, sudoración, omnubilación)
- Produce la muerte en el 20% ,tras retirar el neuroleéptico, se trata con agonista DA, dantroleno)

PSICOPATOLOGIA ASOCIADA a Neurolépticos



- ❑ Esquizofrenia
- ❑ Trastorno esquizoafectivo
- ❑ Psicosis de Munro
- ❑ Guilles de la Tourette
- ❑ CUADROS DE DELIRIO de cualquier etiología
- ❑ Corea de Hungtinton
- ❑ Cuadros maniacos (Risperidona) y trastorno bipolar (Ziprasidona)

LA CLOZAPINA, la nueva generación

- Constituye por si sola una familia de fármacos por sus numerosas acciones
- Hay 3 interacciones de la clozapina con R que tienen los mismos efectos secundarios que los ATC
- Hay 6 interacciones de la clozapina con R que se dan con algunos R DA y con R 5HT, pero se desconoce que combinación de estas interacciones es responsable de sus beneficios terapéuticos





LA CLOZAPINA ,la nueva generación

II

- Como es un antipsicótico atípico ,es muy eficaz en pacientes que no responden al tto con neurolépticos típicos
- Produce un peligroso efecto secundario ,muy tóxico, la agranulocitosis ,que ataca a la médula ósea ,pero ninguno de los 9 R ,está implicado en esta grave complicación
- Otros efectos indeseables menos frecuentes son la sedación ,las convulsiones, e hipotensión

CANCER Y DELIRIO

algunas causas I



- Se producen alteraciones perceptivas que pueden desembocar en ideas delirantes paranoides y en alucinaciones
- En pacientes oncológicos el delirio se produce en cortos periodos de tiempo (días incluso horas), fluctúa diariamente y se acentúa en la noche
- En pacientes terminales la tasa puede ascender al 75%
- Se trata con Antipsicóticos como Haloperidol acompañados de Lorazepam

CANCER Y DELIRIO: algunas causas II



- Encefalopatía metabólica debida a insuficiencia de algún órgano
- Síndromes paraneoplásicos, como tumores producidos por hormonas, o efectos remotos de éstos
- Efectos adversos colaterales del tto oncológico, de fenotiazinas, anticolinérgicos, narcóticos, esteroides
- Posibles desequilibrios de electrolisis (Na, K,Ca,glucosa) o nutricionales (déficit de tiamina mala nutrición)

CANCER ,DELIRIO ,Y NEUROLÉPTICOS



- Haloperidol (0.5/5mg cada 2/12h)po,iv,sc,im
- Tioridazina(10/75 cada 4/8h)po
- Clorpromacina(12.5/50 cada 4/12h)po,iv,im
- Molindona(10/20 cada 4/6)po
- Risperidona(0.5/12 cada 2/12h)po
- Metotrimeprazina(12.5/50 cada 4/12h)po,iv,sc
- Olanzapina(2.5/10 cada 4/12h)po
- Quetiapina(25/100 cada 12)po





OPIACEOS:

Una alternativa al dolor en cáncer

- En el cerebro hay proteínas precursoras que forman endorfinas y encefalinas y que median la neurotransmisión endógena de tipo opiáceo: proencefalina, prodinorfina, propiomelanocortina
- Son analgésicos naturales ,pero se desconoce el numero de opiáceos y el mecanismo por el cual alivian el dolor y otros procesos a nivel central



OPIACEOS :

Una alternativa al dolor en cáncer

- Actúan sobre 3 R implicados ,el receptor mu, el receptor delta, y el k.
- Opiáceos exógenos como morfina y codeína actúan como agonistas de subtipos de estos receptores aliviando el dolor :
- En dosis bajas producen refuerzo, y euforia
- En dosis medias dan euforia intensa, seguida de somnolencia, apatía , enlentecimiento psicomotor
- En dosis altas ,deprimen la respiración y llegan a producir el coma



C o n c l u s i o n

- Quiero destacar el importante papel que tiene la psicoterapia en cáncer .La terapia psicofarmacológica ha ido mejorando con el paso de los años y tiene también un papel importante ,pero no es la panacea .No se trata de competir ,sino de sumar fuerzas ,de aportar control a los pacientes y disminuir el dolor ,la depresión ,la ansiedad ó cualquier manifestación de la enfermedad que pueda ser superable

Fin

“ No hay razón para buscar el sufrimiento ,pero si éste llega y trata de meterse en tu vida ,no temas, míralo a la cara y con la frente bien levantada “

—
—
—
(F.Nietzsche)

