

# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 4: PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA

### DIMENSIONES SINTOMÁTICAS EN LA ESQUIZOFRENIA

SÍNTOMAS POSITIVOS ESQUIZOFRENIA	SÍNTOMAS NEGATIVOS ESQUIZOFRENIA
Delirios	Disfunción en la comunicación ( <b>alogia</b> )
Alucinaciones	Disfunción del afecto ( <b>afecto aplanado</b> )
Distorsiones del lenguaje	Disfunción de la socialización ( <b>aislamiento social</b> )
Comportamiento desorganizado	Disfunción para experimentar placer ( <b>anhedonia</b> )
Agitación	Disfunción en la motivación ( <b>abulia</b> )
Comportamiento catatónico	Pasividad

### Más allá de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia

Muchos estudios subcategorizan los **síntomas** de la enfermedad en 5 dimensiones: **positivos, negativos, cognitivos, agresivos y afectivos**.

### Circuitos cerebrales y dimensiones sintomáticas en la esquizofrenia

- Síntomas **positivos**: circuito mesolímbico
- Síntomas **negativos**: córtex mesocortical/prefrontal y circuitos de recompensa (núcleo accumbens)
- Síntomas **cognitivos**: córtex prefrontal dorsolateral
- Síntomas **agresivos**: amígdala y córtex orbitofrontal
- Síntomas **afectivos**: córtex prefrontal ventromedial

### NEUROTRANSMISORES Y CIRCUITOS EN LA ESQUIZOFRENIA

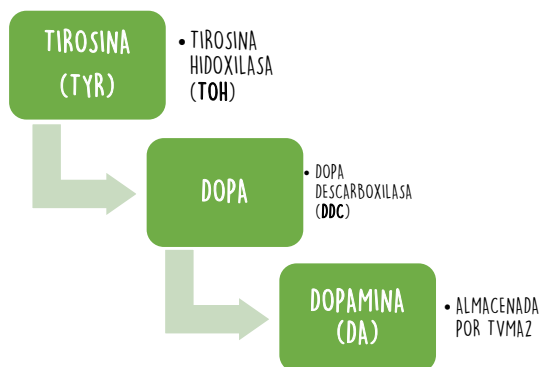
#### DOPAMINA

La **hipótesis principal de la esquizofrenia** se basa en el neurotransmisor **dopamina**.

#### Neuronas dopaminérgicas

Las **neuronas dopaminérgicas** usan la **dopamina (DA)** como **neurotransmisor**. La DA es sintetizada en los terminales dopaminérgicos a partir del **aminoácido tirosina (TYR)**.

La **tirosina** es convertida en **DOPA** primero por la **enzima tirosina hidroxilasa (TDH)**, y después en **DA** por la **enzima tirosina descarboxilasa (DDC)**. La DA luego es transportada al interior de las **vesículas sinápticas** por un **transportador vesicular de monoaminas (TVMA2)** y almacenada allí.



La neurona dopaminérgica tiene un **transportador presináptico** (**bomba de recaptación**) llamado **TDA** que devuelve la DA al terminal nervioso presináptico. Los **TDA** no se encuentran en alta densidad en todas las neuronas dopaminérgicas, en el **córtex prefrontal** son **escasos**, y la DA es inactivada por otros mecanismos.

Dentro de la neurona mediante la **enzima monoaminoxidasa** (MAO A o B), y fuera de la neurona por la **enzima COMT**. La DA que se difunde **fuera de la sinapsis** puede ser transportada por los **transportadores de noradrenalina** (NETs).

El **receptor de DA** más investigado es el **D2**, ya que es **estimulado** por los **agonistas dopaminérgicos** por el tratamiento del **Parkinson**, y **bloqueado** por los **antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos** en el tratamiento de la **esquizofrenia**.

Los receptores **D2** pueden ser **presinápticos**, donde funcionan como **autorreceptores**, así los receptores **D2** actúan como "**porteros**", permitiendo la **liberación de DA** cuando **no están ocupados por DA**, o **inhibiendo** su liberación cuando se **acumula DA** en la sinapsis y la DA está ocupándolos.

### Principales vías dopaminérgicas del cerebro

1. **Vía dopaminérgica nigroestriada**: va desde la sustancia negra hasta los ganglios basales. Controla funciones motoras y el movimiento.
2. **Vía dopaminérgica mesolímbica**: va desde el área tegmental ventral (ATV) hasta el núcleo accumbens. Gestiona funciones como las sensaciones placenteras, la euforia de las drogas de abuso, la producción de delirios y alucinaciones en la psicosis.
3. **Vía dopaminérgica mesocortical**: va desde el ATV hasta el córtex prefrontal. Es responsable de los síntomas cognitivos (córtex prefrontal dorsolateral) y afectivos (córtex prefrontal ventromedial).
4. **Vía dopaminérgica tuberoinfundibular**: va desde el hipotálamo hasta la glándula hipofisaria anterior. Controla la secreción de prolactina.
5. **Vía talámica**: surge de distintos sitios (sustancia gris periacueductal, mesencéfalo ventral, núcleos hipotalámicos, núcleo parabraquial lateral) y va hasta el tálamo. No se conoce su función.

### Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia: la vía mesolímbica y los síntomas positivos

Se cree que la **vía mesolímbica** interviene en distintos **procesos emocionales** y en la producción de algunos **síntomas positivos** (delirios y alucinaciones), además de ser importante para la **motivación, placer y recompensa**.

Los **aumentos de DA** producirán un **aumento de síntomas positivos**, y, al contrario.

Los **antipsicóticos** capaces de tratar los **síntomas positivos** son **bloqueadores** del receptor **D2**. La **hiperactividad dopaminérgica** en esta vía media la producción de **síntomas positivos**, y también tiene un papel importante en los síntomas de **agresividad** y **hostilidad**, especialmente, si el **control serotoninérgico** de la DA es **deficitario** en pacientes con **impulsividad**.

Las teorías actuales afirman que lo que causa esta **hiperactividad de la DA** es una **disfunción del córtex prefrontal** y de la **actividad glutamatérgica hipocampal**.

### Vía dopaminérgica mesocortical y síntomas cognitivos negativos y afectivos

Los haces de esta vía que conectan con el **córtex prefrontal dorsolateral** están relacionados con la regulación de las **funciones cognitivas** y **ejecutivas**, mientras que los haces que llegan a partes **ventrales** del córtex prefrontal están vinculados con funciones de regulación de las **emociones** y el **afecto**.

Muchos investigadores creen que los **síntomas cognitivos** y algunos **negativos** pueden ser debidos al **déficit de actividad dopaminérgica** en las **proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal dorsolateral**, mientras que los **síntomas afectivos** y otros **negativos** pueden ser debidos a **déficits** en las **proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal ventromedial**.

Los **síntomas negativos** implican **hipoactividad** de las **proyecciones mesocorticales** de DA que podría ser consecuencia de **anomalías del neurodesarrollo** en el **sistema glutamatérgico NMDA**.

El **incremento de DA** en la **vía mesocortical** podría **mejorar** los **síntomas negativos, cognitivos y afectivos** (pero un exceso en la vía mesolímbica haría empeorar los síntomas positivos).

#### Vía dopaminérgica mesolímbica, recompensa y síntomas negativos

Cuando un paciente con esquizofrenia **pierde motivación** e interés y tiene **anhedonia**, probablemente haya un **mal funcionamiento** en la **vía dopaminérgica mesolímbica**.

El hecho de que el córtex prefrontal no tenga una alta densidad de receptores D2 podría implicar que existe un mal funcionamiento en el sistema dopaminérgico mesolímbico que provocaría mecanismos de recompensa inadecuados, anhedonia y abuso de sustancias. La incidencia de abuso es mucho más alta en individuos con esquizofrenia, esto podría explicarse como un intento de potenciar una función deficitaria de los centros de placer mesolímbicos.

#### Vía dopaminérgica nigroestriada

La vía nigroestriada es parte del **sistema extrapiramidal** y controla los **movimientos** motores. El **déficit de DA** en esta vía provoca **trastornos del movimiento** (como Parkinson). Los trastornos del movimiento pueden ser reproducidos por **fármacos que bloquean los receptores D2** en esta vía.

La hiperactividad de la DA en esta vía subyace en varios trastornos (corea, disquinesias, tics). El **bloqueo crónico** de los **receptores D2** en esta vía puede provocar un **trastorno del movimiento hiperquinésico** llamado "**disquinesia tardía inducida por neurolépticos**".

#### Vía dopaminérgica tuberoinfundibular

Normalmente las neuronas de esta vía están activas e **inhiben la liberación de prolactina**. En el posparto la actividad de estas neuronas disminuye. Si el funcionamiento de estas neuronas es interrumpido, los niveles de prolactina aumentan (esto se asocia a galactorrea, amenorrea y disfunción sexual).

#### Vía dopaminérgica talámica

Su función no está clara, pero se cree que está relacionada con el **sueño** y los mecanismos de **mantenimiento de la vigilia**.

### GLUTAMATO

Es el **neurotransmisor excitador más importante del SNC**, ya que es capaz de excitar a todas las neuronas del SNC.

#### Síntesis del glutamato

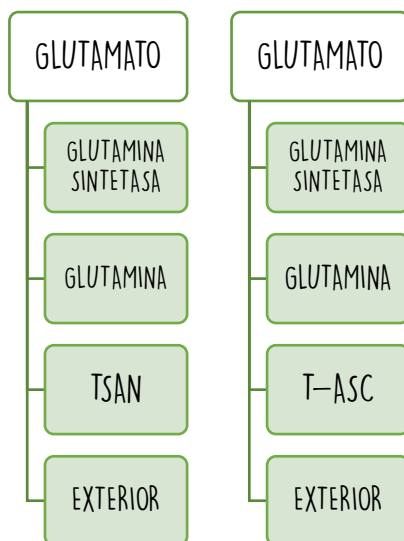
El **glutamato** (o ácido glutámico) es un **aminoácido** (su principal uso es como aminoácido en la biosíntesis de proteínas). Cuando es usado como **neurotransmisor** se sintetiza a través de la **glutamina**, gracias a la **glía**.

Cuando el glutamato es liberado desde las vesículas sinápticas, es bombeado al **interior de las células gliales** mediante una **bomba de recaptación** llamada **transportados de aminoácidos excitadores (TAAE)**.



A continuación, el glutamato es convertido en **glutamina** en el **interior de la glía** gracias a la **enzima glutamina sintetasa**. La glutamina es liberada desde las células gliales, por **transporte inverso**, hacia **afuera**, mediante un

transportador llamado **transportador específico de aminoácidos neutros (TSAN)**. La glutamina también puede ser transportada fuera por otro transportador, el **transportador glial de alanina-serina-cisteína (T-ASC)**.



Ya en el **interior de la neurona**, la **glutamina** se convierte en **glutamato** gracias a la **enzima glutaminasa** (está en las mitocondrias). Entonces, el glutamato es transportado a las **vesículas sinápticas** por el **transportador vesicular de glutamato (vGLUT)**. Una vez liberado el glutamato, los **TAAES** son los encargados de **detener su acción**.



### Síntesis de cotransmisores del glutamato, glicina y D-serina

Uno de los receptores del glutamato (el **NMDA**) necesita un **cotransmisor** (además del glutamato) para funcionar. El cotransmisor necesario es el aminoácido **glicina** (o la **D-serina**).

La glicina no es sintetizada por neuronas glutamatérgicas, deben obtenerla de las **neuronas productoras de glicina** o de las **células gliales**. La glicina liberada por las neuronas productoras de glicina es muy poca cantidad y no llega muy lejos ya que es recaptada por las neuronas cercanas a través de una **bomba receptora de glicina (Gly-T2)**. Por tanto, son las **células gliales las que aportan la mayor parte de la glicina**.

La glicina puede proceder del **espacio extracelular** o del **torrente sanguíneo** gracias al **transportador de glicina tipo I (Gly-T1)**. Una vez fuera, la glicina puede volver al interior de la glía por transporte directo gracias al Gly-T1 que funciona como una bomba de recaptación.

La glicina se puede sintetizar también a partir del aminoácido **L-serina**, que es transportado al interior de la glía por el **transportador de L-serina (L-SER-T)** y transformada de **L-serina** a glicina mediante la **enzima serin hidroximetil transferasa (SHMT)**. Esta enzima trabaja en **2 direcciones**, convirtiendo la L-serina en glicina y la glicina en L-serina.

### ¿Cómo se produce el cotransmisor D-serina?

La D-serina es poco común (ya que los 20 aminoácidos esenciales son todos L-aminoácidos). La **D-serina** tiene alta afinidad por los **lugares de unión de la glicina en los receptores NMDA**, y por ello, la célula glial es capaz de transformar la **L-serina en D-serina** (así como convertir esta de nuevo en **L-serina**, llamada **serina racemasa**).

La **D-serina** puede derivarse de la **L-serina** o de la **glicina**. La **glicina** es convertida en **L-serina** mediante la **enzima SHMT**, y la **L-serina** es convertida en **D-serina** por la **serina racemasa**.

Las acciones de la **D-serina** pueden ser terminadas por la enzima D-aminoácido oxidasa (**DAO**), que convierte la **D-serina** en **hidroxipiruvato**. La **DAO** tiene un **activador**, llamado activador de la D-aminoácido oxidasa (**DAOA**), los genes que codifican a este activador son muy importantes en la base genética de la esquizofrenia.

### Receptores de glutamato

Hay varios tipos de receptores glutamatérgicos, incluyendo la **bomba de recaptación presináptica neuronal (TAAE)** y el **transportador de glutamato en las vesículas sinápticas (vGLUT)**. Los receptores de glutamato metabotrópicos están en las neuronas pre y postsinápticas acoplados a **proteínas G**.

→ **RECEPTORES DE GLUTAMATO METABOTRÓPICOS**: receptores acoplados a proteínas G

→ **PROTEÍNAS G**: son proteínas fijadoras de guanina, son transductoras de señales, están acopladas a proteínas efectoras.

Hay **8 subtipos de receptores de glutamato metabotrópicos**, organizados en 3 grupos. Los **grupos II y III** son **presinápticos** y funcionan como **autorreceptores** para **bloquear la liberación de glutamato** (las sustancias que los estimulan son **agonistas** que disminuyen la liberación de glutamato y son útiles como **anticonvulsionantes** y **estabilizadores del humor**). El **grupo I** son **postsinápticos**, interactúan con otros receptores postsinápticos de glutamato, facilitando y potenciando la **neurotransmisión excitatoria glutamatérgica**.

Los receptores de glutamato **NMDA**, **AMPA** y de **kainato** son **receptores de canal iónico regulado por ligando** (llamados también **receptores ionotrópicos**).

Los receptores **AMPA** y **kainato** se encargan de la **neurotransmisión excitatoria rápida** (permitiendo que el sodio entre en la neurona y la despolarice). Los receptores de **NMDA** en reposo están **bloqueados por magnesio** (obstruyendo el canal de calcio). Cuando los receptores **NMDA** permiten el **paso de calcio** al interior de la neurona se puede producir la **neurotransmisión glutamatérgica**, pero únicamente cuando ocurren 3 cosas a la vez:

1. Que el **glutamato** ocupe sus **lugares de unión** en el receptor **NMDA**
2. Que la **glicina** (o **D-serina**) ocupe su **lugar** correspondiente en el receptor **NMDA**
3. Que ocurra una **despolarización**, permitiendo que el **tapón de magnesio se retire**

Cuando se abren los canales de calcio se produce la **potenciación a largo plazo** y una **facilitación** para la **plasticidad sináptica**.

### Principales vías glutamatérgicas del cerebro

#### Vía glutamatérgica córtico-troncoencefálica

Es una vía glutamatérgica **descendiente**, que se proyecta desde las **neuronas córtico piramidales** hasta los **centros de neurotransmisión del troncoencefalo** (incluyendo los núcleos del rafe, encargados de la neurotransmisión serotoninérgica; el área tegmental ventral (ATV) y la sustancia negra, encargados de la neurotransmisión dopaminérgica; y el locus coeruleus, encargado de la neurotransmisión noradrenérgica).

Esta vía es clave en la **regulación de la liberación de neurotransmisores** (esta vía actúa como **freno** para la **vía dopaminérgica mesolímbica**).

#### Vía glutamatérgica corticoestriada

Es otra vía glutamatérgica **descendiente**, desde las **neuronas piramidales** hasta el **estriado** (cuando se proyecta al **estriado dorsal** se llama **vía glutamatérgica córtico-accumbens**). Esta vía **termina** en las **neuronas GABA** del **globus pallidus**.

### Vía glutamatérgica hipocampal-accumbens

Se proyecta desde el **hipocampo** hasta el **núcleo accumbens**. Esta vía se relaciona especialmente con la **esquizofrenia**, y termina también en las **neuronas GABA** del **globus pallidus**.

### Vía glutamatérgica tálamo-cortical

Esta vía lleva **información de vuelta** desde el **tálamo** hacia el **córtex**, procesa la **información sensorial**.

### Vía glutamatérgica córtico-talámica

Se proyecta al **tálamo**, se cree que controla la forma en la que las **neuronas reaccionan a información sensorial**.

### Vía glutamatérgica córtico-cortical directa

Es un conjunto de **distintas vías glutamatérgicas** del **córtex**. Por un lado, las **neuronas piramidales se excitan entre sí** de forma directa gracias a su propio **neurotransmisor de glutamato**.

### Vía glutamatérgica córtico-cortical indirecta

Por otro lado, una **neurona piramidal** puede **inhibir** a otra de forma indirecta por medio de **interneuronas** que liberan **GABA**.

### Hipótesis de la hipofunción del receptor NMDA en la esquizofrenia: quetamina y fenciclidina

Una de las hipótesis actuales más importantes sobre la **causa de la esquizofrenia** propone que la **actividad del glutamato** en **NMDA** es **hipofuncional**, por **anomalías** en la **formación de las sinapsis de NMDA glutamatérgicas** durante el **neurodesarrollo**.

Esta hipótesis surge de las observaciones de los **receptores NMDA**, ya que son **hipofuncionales** por la acción del **antagonista del receptor NMDA fenciclidina (PCP)** o **quetamina**, que producen un **estado psicótico en individuos normales** muy similar a los síntomas de la esquizofrenia.

La **anfetamina**, que libera dopamina, también produce un **estado psicótico** en personas normales, aunque solo provoca los **síntomas positivos** (la **PCP** produce también **síntomas negativos, cognitivos y afectivos**).

Esta hipótesis también explica la **hipótesis de la DA** en la esquizofrenia como **consecuencia de la hipofunción de los receptores NMDA**.

### Sinapsis de NMDA deficiente en interneuronas GABA dentro del córtex prefrontal

La esquizofrenia podría estar causada por **anomalías del neurodesarrollo en la formación de las sinapsis glutamatérgicas en ciertas interneuronas GABA del córtex**. Se ha encontrado que esas interneuronas GABA del córtex contienen una **proteína de unión de calcio** llamada **parvalbúmina** (estas interneuronas GABA con parvalbúmina serían socios postsinápticos defectuosos de la entrada de glutamato, formando así un receptor NMDA defectuoso).

Las interneuronas GABA con parvalbúmina también presentan déficit en la enzima que elabora su propio neurotransmisor GABA (disminución de la actividad de **GAD67-ácido glutámico descarboxilasa**).

Cuando las **interneuronas GABA con parvalbúmina** dejan de funcionar bien, **no inhiben a las neuronas piramidales glutamatérgicas del córtex prefrontal**, haciendo que esas neuronas se vuelvan **hiperactivas**.

### Relación de la hipótesis de la hipofunción NMDA con la hipótesis dopaminérgica: los síntomas positivos

La **vía glutamatérgica córtico-encefálica** regula la producción de **glutamato** para las proyecciones de **DA mesolímbica y mesocortical**.

Las **neuronas de glutamato córtico-troncoencefálicas** inervan a las **neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica**, estimándolas. Si estas **neuronas glutamatérgicas** están **demasiado activas**, producen una **hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas** (produciéndose así los **síntomas positivos**).

También es posible que la **desconectividad de las neuronas glutamatérgicas en el hipocampo** contribuya a la **hiperactividad de DA mesolímbica** a través de un circuito de 4 neuronas:

1. La interneurona GABA hipocampal con parvalbúmina yendo hacia
2. La neurona glutamatérgica hipocampal que se proyecta a 2 neuronas GABA en secuencia
3. La primera neurona GABA va desde el núcleo accumbens hasta el globus pallidus, y finalmente,
4. La segunda neurona GABA va desde el globus pallidus al ATV

#### Relación de la hipótesis de hipofunción de NMDA con la hipótesis dopaminérgica: los síntomas negativos

Las **neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas** que regulan a las **neuronas dopaminérgicas mesocorticales** no las inervan directamente, en su lugar, **inervan a una interneurona GABA inhibitoria** que inerva a las neuronas dopaminérgicas mesocorticales.

Si estas **neuronas glutamatérgicas** son **demasiado activas** se produce una **hipoactividad** de las **neuronas dopaminérgicas mesocorticales** (lo que produciría los **síntomas negativos y cognitivos**).

# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 5: AGENTES ANTIPSICÓTICOS

### ANTIPSICÓTICOS CONVENCIONALES

#### ¿Qué define a un antipsicótico como "convencional"?

El primer tratamiento efectivo para la esquizofrenia surgió hace más de 60 años, cuando se descubrió el **efecto antipsicótico** de un **antihistamínico (clorpromacina)**. En los ensayos clínicos provocaba "**neurolepsia**" (exagerada lentitud o ausencia de movimientos, también conducta indiferente), por este motivo a este tipo de fármacos se les llamó también "**neurolépticos**".

Los antipsicóticos convencionales también se llaman "**típicos**" o "**de primera generación**", son **antagonistas** del receptor **D2** de dopamina.

#### El antagonismo del receptor D2 define a un antipsicótico como convencional

La clave que explica la **propiedad antipsicótica** de los neurolépticos es su capacidad para **bloquear los receptores D2 de dopamina** (específicamente en la **vía mesolímbica**, lo que produce una **reducción de la hiperactividad** de esta vía).

Pero por desgracia, para bloquear un número suficiente de receptores D2 en la vía mesolímbica que supriman los síntomas positivos, también hay que **bloquear el mismo número de receptores D2 en todo el cerebro**, lo que provoca muchos **efectos secundarios** no deseados.

El **grado de unión al receptor D2** para producir efectos antipsicóticos en la vía mesolímbica ronda el **80%**, este nivel de ocupación en el **estriado dorsal** se asocia a **efectos secundarios extrapiramidales (SEP)**, y en la **pituitaria** con **hiperprolactinemia**.

#### Neurolepsia

Se cree que los receptores **D2** de la **vía mesolímbica** también median en el **sistema de recompensa** del cerebro (el **núcleo accumbens** es el "centro de placer" del cerebro). Por tanto, si estos receptores se bloquean, se **reducen los síntomas positivos**, pero también dejan a los pacientes **anhedónicos, sin motivación, sin interés...**

Los antipsicóticos convencionales también **bloquean los receptores D2** en la **vía mesocortical**, **empeorando los síntomas negativos y cognitivos** (pueden producir una alteración conductual llamada "**síndrome deficitario inducido por neurolépticos**") que se parece mucho a los síntomas negativos producidos por la esquizofrenia).

#### Síntomas extrapiramidales (SEP) y disquinesia tardía

Cuando un buen número de **receptores D2** están bloqueados en la **vía nigroestriada** se producen **trastornos del movimiento** similares a los del Parkinson (se llama "**parkinsonismo inducido por medicación**"). Además, como la vía nigroestriada forma parte del **SN extrapiramidal**, estos efectos secundarios también se llaman "**síntomas extrapiramidales**" o **SEP**.

Si estos receptores D2 son bloqueados de forma **crónica** se puede producir un **trastorno hiperquinésico** llamado "**disquinesia tardía**", que ocasiona movimientos faciales y linguales como si se masticara chicle.

Un **5%** de los pacientes que siguen tratamiento con antipsicóticos convencionales desarrollan disquinesia tardía **cada año** (un **25%** de los pacientes a los **5 años**). El riesgo de desarrollo de disquinesia tardía en **ancianos** llega al **25%** en el **primer año**.

Si el **bloqueo D2 se retira** lo suficientemente **pronto**, la disquinesia puede **revertir**.



Los pacientes que desarrollan **síntomas extrapiramidales de forma precoz** durante el tratamiento tienen el **doble de posibilidades de desarrollar disquinesia tardía**. Sin embargo, el riesgo de aparición de disquinesia tardía disminuye notablemente después de 15 años de tratamiento.

### Elevación de prolactina

Cuando los **receptores D2** en la **vía tuberoinfundibular** son bloqueados, hacen que la concentración de **prolactina aumente** (produciéndose **hiperprolactinemia**, que está asociada a galactorrea, amenorrea, e incluso, infertilidad).

### Las propiedades de bloqueo colinérgico muscarínico de los antipsicóticos convencionales

Los **antipsicóticos convencionales** tienen capacidad para **bloquear** los **receptores colinérgicos muscarínicos M1** (esto puede provocar sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento y enlentecimiento cognitivo). Aquellos antipsicóticos que causan **más síntomas extrapiramidales (SEP)** son los que tienen **propiedades anticolinérgicas débiles**.

¿Cómo el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos reduce los SEP causados por el bloqueo de los receptores D2 en la vía nigroestriada? Esto se basa en que la **dopamina** y la **acetilcolina** tienen una **relación recíproca** en esta vía. Las neuronas dopaminérgicas nigroestriales hacen conexión postsináptica con las neuronas colinérgicas. La **dopamina inhibe la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas** (si la **dopamina no puede suprimir esa liberación** porque los receptores **D2** están **bloqueados**, entonces la **acetilcolina** se vuelve **más activa**).

### Otras propiedades farmacológicas de los medicamentos antipsicóticos

Los **antipsicóticos convencionales** también **bloquean** los **receptores de histamina H1** (causando ganancia de peso y somnolencia) y los **receptores adrenérgicos  $\alpha$**  (que causa problemas cardiovasculares y somnolencia).

Los antipsicóticos convencionales difieren mucho en su capacidad de bloqueo de los distintos receptores (el **haloperidol** tiene **poca unión anticolinérgica y antihistamínica**, mientras que la **clorpromacina** tiene una **potente acción anticolinérgica y antihistamínica**).

Una forma antigua de clasificar a los antipsicóticos convencionales es en "baja potencia" y "alta potencia". Los de **baja potencia** requieren una **dosis más alta** y tienen **más propiedades anticolinérgicas, antihistamínicas y antagonistas** (son más **sedantes**).

## ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

### ¿Qué define a un antipsicótico como "atípico"?

Los **antipsicóticos atípicos** tienen acciones antipsicóticas similares a los convencionales, pero **menos síntomas extrapiramidales** y **menor hiperprolactinemia** (son "atípicos" respecto a lo que se espera de un antipsicótico).

Desde un punto de vista farmacológico los **antipsicóticos atípicos** se definen como: "**antagonistas dopaminérgicos serotoninérgicos**, con **antagonismo** del receptor de serotonina **5HT2A** y simultáneamente al **D2**".

### Síntesis de la serotonina y terminación de la acción

La **serotonina** se conoce como 5-hidroxitriptamina o **5HT**. La síntesis de 5HT comienza cuando el **aminoácido triptófano** es transportado desde el plasma al cerebro. El **triptófano** es transformado en 5-hidroxitriptófano (**5HTP**) por la enzima triptófano hidroxilasa (**TRY-OH**), y este **5HTP** es convertido en **5HT** por la enzima aminoácido aromática descarboxilasa (**AAADC**).

La acción de la **5HT** finaliza cuando es destruida por la **MAO** (también está el **transportador presináptico de serotonina** llamado **transportador de serotonina, SERT**, que termina la acción de la 5HT expulsándola de las sinapsis).

### Receptores 5HT2A

Todos los **receptores 5HT2A** son **postsinápticos**, cuando están en las **neuronas piramidales corticales** son **excitatorios**, y pueden forzar la **liberación de glutamato**.

El **glutamato** regula la **liberación posterior de dopamina**, así que la **estimulación o bloqueo** de los receptores 5HT2A regula la **liberación de dopamina**.

### Los receptores 5HT2A son frenos para la liberación de dopamina en el estriado

La **estimulación** de los receptores 5HT2A por la serotonina **bloquea la liberación de dopamina** posterior (lo hace mediante estimulación de la **liberación de glutamato**, lo que activa la **liberación de GABA inhibitorio**).

### El antagonismo 5HT2A corta el cable de freno

El antagonismo 5HT2A por un antipsicótico atípico interfiere con la acción de freno de la serotonina sobre la liberación de dopamina. El **antagonismo 5HT2A** **estimula la liberación posterior de dopamina** (se **reduce la liberación de glutamato**, por tanto, **no se puede liberar GABA inhibitorio** en las neuronas dopaminérgicas).

### El antagonismo del receptor 5HT2A hace que un antipsicótico sea atípico: SEP reducidos

¿Cómo reduce los SEP la liberación de dopamina por antagonismo 5HT2A? normalmente la serotonina reduce la liberación de dopamina mediante las acciones de la serotonina en los distintos receptores 5HT2A. Por el contrario, las dos acciones de los antipsicóticos atípicos (**bloqueo D2 y 5HT2A**) se **"contrarrestan"** (si solo se bloqueasen los **receptores D2** se producirían **SEP**, pero al **bloquear** también los receptores 5HT2A y **aumentar la liberación de dopamina** en el estriado, la dopamina compite con los antagonistas del receptor D2 y **reduce la unión del receptor D2** hasta el **60%**, suficiente para eliminar los SEP).

### El antagonismo del receptor 5HT2A hace que un antipsicótico sea atípico: baja hiperprolactinemia

¿Cómo reducen la hiperprolactinemia las acciones antagonistas del 5HT2A? La serotonina y la dopamina tienen roles recíprocos en la regulación de la secreción de prolactina (la **dopamina inhibe la liberación de prolactina**, mientras que la **serotonina promueve su liberación**).

Cuando los **receptores D2** son **bloqueados** por un antipsicótico **típico**, la **dopamina no puede inhibir la liberación de prolactina**, por lo que estos aumentan. Pero la **inhibición simultánea** de los **receptores 5HT2A** hace que la **serotonina no pueda estimular la liberación de prolactina**.

### El antagonismo del receptor 5HT2A hace que un antipsicótico sea atípico: acciones antipsicóticas comparables

¿Por qué el antagonismo de 5HT2A no revierte las acciones antipsicóticas? Los **antipsicóticos atípicos** no solo disminuyen su actividad mediante el **bloqueo D2**, sino que también **aumentan la actividad dopaminérgica al estimular indirectamente los receptores de dopamina**. Las acciones son muy diferentes en las distintas partes del cerebro. En la **vía nigroestriatal** y en la **tuberoinfundibular** hay suficiente liberación de dopamina por parte de los antipsicóticos atípicos como para **revertir las acciones no deseadas de SEP e hiperprolactinemia**. Pero esto no ocurre en la vía mesolímbica, ya que aquí las acciones antipsicóticas atípicas son tan sólidas como las de los convencionales.

### La constitución de una ventana terapéutica

Una forma de mostrar las distintas acciones clínicas de los antipsicóticos se basa en demostrar lo que ocurre con la unión de dopamina D2 en el estriado cuando se administra un antagonista D2 puro, frente a cuando se administra un antipsicótico atípico.

En el caso de un **antagonista D2 puro** (o un **antipsicótico convencional**), la **cantidad de antagonismo D2** para el **estriado** es la misma que para **cualquier otra parte del cerebro** (por eso se producen **SEP e hiperprolactinemia**).

En el caso de un **antipsicótico atípico**, tiene una afinidad por el **bloqueo de 5HT<sub>2A</sub>** que es **igual o superior** a su afinidad por el **bloqueo** de receptores **D<sub>2</sub>**, la cantidad de antagonismo **D<sub>2</sub>** en el estriado es rebajada en la misma dosis en la que los fármacos tienen acciones antipsicóticas. Esto crea una **ventana** entre la **dosis** que ejerce **acciones antipsicóticas** y la dosis que causa **SEP** o **hiperprolactinemia**. El fármaco es solo "atípico" en la **ventana de dosificación** (esta ventana se crea por el hecho de que los antipsicóticos atípicos tienen una **afinidad mayor** a los receptores **5HT<sub>2A</sub>** que a los receptores **D<sub>2</sub>**).

### Los receptores postsinápticos 5HT<sub>1A</sub> en el córtex prefrontal son aceleradores para la liberación de dopamina en el estriado

Si la **estimulación** de **5HT<sub>2A</sub>** es el "freno" que **detiene la liberación de dopamina**, y el antagonismo **5HT<sub>2A</sub>** "corta el cable de freno", **aumentando la liberación de dopamina**, ¿cuál es el acelerador para la posterior liberación de dopamina en el estriado? La respuesta es los **receptores postsinápticos 5HT<sub>1A</sub>** de las **neuronas piramidales del córtex**. La **estimulación** del receptor **5HT<sub>1A</sub>** en el córtex estimula la posterior **liberación de dopamina** en el **estriado**, **reduciendo la liberación de glutamato** en el **tallo cerebral**, que **no consigue activar la liberación de GABA inhibitorio** en las **neuronas dopaminérgicas** de esa zona (las neuronas dopaminérgicas son así desinhibidas). Esto provoca la **liberación de dopamina** en el **estriado** mitigando los **SEP**.

### Los receptores 5HT<sub>1A</sub> presinápticos del rafe también son aceleradores de la liberación de dopamina en el estriado

El único receptor **5HT** **presináptico** que está en el extremo **somatodendrítico** de la **neurona serotoninérgica** es el receptor **5HT<sub>1A</sub>**.

Cuando se detecta **5HT** en los receptores **5HT<sub>1A</sub>** se activa una función de **autorreceptor** que causa un **enlentecimiento del impulso neuronal** a través de la **neurona serotoninérgica** y una **reducción de la liberación de serotonina**.

Cuando la **serotonina** ocupa un **autorreceptor 5HT<sub>1A</sub> presináptico** en el rafe mesencefálico, las **neuronas serotoninérgicas** quedan **desactivadas**. Las vías serotoninérgicas desde el rafe hasta la sustancia negra y el estriado quedan "apagadas" cuando hay serotonina en los receptores **5HT<sub>1A</sub>**, como consecuencia, la **serotonina no es liberada en los receptores 5HT<sub>2A</sub> postsinápticos** de las neuronas nigroestriatales, **cuya activación inhibe la liberación de dopamina** en el estriado (la **falta de liberación de serotonina** debido a la **estimulación** de receptores **5HT<sub>1A</sub> presinápticos** permite la **activación de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales** y la **liberación de dopamina en el estriado**).

### Receptores 5HT<sub>1B/D</sub>

Son un tipo de **receptores serotoninérgicos presinápticos**, que se sitúan en los **terminales axónicos**, se llaman también **autorreceptores terminales**. La **ocupación serotoninérgica** de este receptor produce un **bloqueo de la liberación de 5HT** (los medicamentos que bloquean este receptor, aumentan la liberación de 5HT).

### Receptores 5HT<sub>2C</sub>

Estos receptores son **postsinápticos** y **regulan la liberación de dopamina y norepinefrina**. Al **estimularlos** se **suprime la liberación de dopamina** (su estimulación también es una estrategia experimental para el tratamiento de la obesidad).

### Receptores 5HT<sub>3</sub>

Son **postsinápticos** y **regulan a las interneuronas GABA inhibitorias** (que a su vez **regulan la liberación de acetilcolina, dopamina, norepinefrina e histamina**). El **bloqueo** de estos receptores en las **interneuronas GABA** incrementa la liberación de **serotonina, dopamina, norepinefrina, acetilcolina e histamina** en el córtex. Los receptores **5HT<sub>3</sub>** regulan el vómito de procedencia central y las náuseas.

### Receptores 5HT<sub>6</sub>

Son postsinápticos y regulan la liberación de acetilcolina y de los procesos cognitivos. El bloqueo de estos receptores mejora el aprendizaje y la memoria. Los antagonistas 5HT<sub>6</sub> han sido propuestos como nuevos agentes procognitivos para los síntomas de la esquizofrenia.

### Receptores 5HT<sub>7</sub>

Son postsinápticos y reguladores de la liberación de serotonina. Cuando están bloqueados la liberación de serotonina queda desinhibida. Los antagonistas selectivos de 5HT<sub>7</sub> son reguladores del ritmo circadiano, del sueño y del humor.

### Receptores $\alpha$

La estimulación de los receptores  $\alpha$  por norepinefrina en las neuronas glutamatérgicas del córtex disminuye la liberación de dopamina en el estriado (al contrario, el bloqueo  $\alpha$  aumenta la liberación de dopamina).

## VÍNCULOS ENTRE LAS PROPIEDADES DE UNIÓN ANTIPSICÓTICAS Y LAS ACCIONES CLÍNICAS

### Acciones antidepresivas

Los antipsicóticos tienen propiedades antidepresivas debido a:

- Agonismo parcial 5HT<sub>1A</sub>
- Antagonismo 5HT<sub>1B/D</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>7</sub>
- Inhibición de recaptación de serotonina y/o norepinefrina (quetiapina)
- Antagonismo  $\alpha$ <sub>2</sub> (quetiapina, clozapina, risperidona y aripiprazol)

### Acciones antimaníacas

Los antipsicóticos (aripiprazol y caripracina) tienen propiedades antimaníacas debido a:

- Antagonismo D<sub>2</sub>
- Agonismo parcial D<sub>2</sub>
- Antagonismo 5HT<sub>2A</sub>
- Agonismo parcial 5HT<sub>1A</sub>

### Acciones ansiolíticas

Las propiedades ansiolíticas de algunos antipsicóticos (quetiapina) se deben a sus propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas.

### Acciones hipnótico-sedantes y sedantes

Los antipsicóticos tienen propiedades sedantes debido al bloqueo de receptores:

- Muscarínicos colinérgicos M<sub>1</sub>: clozapina, quetiapina, olanzapina
- Histamínicos H<sub>1</sub>: clozapina, quetiapina, olanzapina, iloperidona
- Adrenérgicos  $\alpha$ <sub>1</sub>: clozapina, quetiapina, iloperidona, risperidona

5HT <sub>1A</sub> presináptico	<b>Estimulación:</b> disminución de 5HT en el rafe
5HT <sub>1A</sub> postsináptico	<b>Estimulación:</b> aumento de DA en el estriado
5HT <sub>1B/D</sub>	<b>Estimulación:</b> disminución de 5HT en el rafe
5HT <sub>2A</sub>	<b>Estimulación:</b> disminución DA en el estriado <b>Bloqueo:</b> aumento DA en el estriado y disminución prolactina
5HT <sub>2C</sub>	<b>Estimulación:</b> disminución DA mesolímbica <b>Bloqueo:</b> aumento DA y NE prefrontal
5HT <sub>7</sub>	<b>Estimulación:</b> disminución 5HT y Glutamato prefrontal <b>Bloqueo:</b> aumento 5HT y Glutamato prefrontal
$\alpha$	<b>Estimulación:</b> disminución DA en el estriado <b>Bloqueo:</b> aumento DA en el estriado

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE ANTIPSICÓTICOS CONCRETOS

### Las pinas

#### **Clozapina**

Es el antipsicótico atípico "prototípico" y el que **mayor eficacia** tiene, aunque no se suele considerar primera opción de tratamiento, solo cuando otros antipsicóticos no tienen efecto (especialmente útil cuando hay **violencia** y **agresividad**, es el único antipsicótico que puede **disminuir el riesgo de suicidio**).

Puede provocar **granulocitosis** en el **0,5-2%** de los pacientes, por lo que requiere controles analíticos frecuentes. Causa **pocos o nulos SEP**, no produce **disquinesia tardía** ni **hiperprolactinemia**.

#### **Olanzapina**

Es **más potente que la clozapina** y **no causa SEP incluso a dosis altas**. Está asociada a **ganancia de peso** debido a sus propiedades antagonistas **5HT<sub>2C</sub>** y **antihistamínicas**. Puede provocar **sedación** por el **bloqueo muscarínico**, **histamínico** y **adrenérgico**. Es el antipsicótico con mayor **riesgo cardiometabólico**.

Se suele usar a **dosis más altas** de las estudiadas (**> 15 mg/día**), ya que dosis más altas se asocian con una **mayor eficacia y efectividad**. La olanzapina **mejora el humor** en la **esquizofrenia**, en el **trastorno bipolar** y en la **depresión resistente al tratamiento** (en especial cuando se combina con **fluoxetina**).

La olanzapina está disponible en formato **bucodispersable**, como **inyección intramuscular** y como **depot intramuscular** con acción prolongada durante **4 semanas**.

#### **Quetiapina**

Las acciones farmacológicas de la quetiapina se deben a su **metabolito activo**, la **norquetiapina** (que inhibe el transportador de norepinefrina, **NET**).

La quetiapina actúa como varios fármacos diferentes **dependiendo de la dosis y la formulación**. La quetiapina se puede presentar en **formulación de liberación inmediata (IR)**, tiene un **inicio de acción rápido** y una **corta duración de acción**, se suele tomar 1 vez al día, y por las noches, funcionando, así como **hipnótico**) o como **formulación de liberación prolongada (XR)**.

A **300 mg/día** (la dosis mínima con **efectos antipsicóticos**), la **quetiapina IR** ocupa rápidamente más del **60%** de los receptores **D<sub>2</sub>**, pero después **cae rápido**. Al contrario, la **formulación XR** alcanza su acción por encima del **60%** durante **varias horas más**.

**Perfil de unión según la dosis:**

- **800mg:** acción antipsicótica (unión serotoninérgica, dopaminérgica, muscarínica y adrenérgica)
- **300mg:** acción antidepresiva (**D<sub>2</sub>**, **5HT<sub>2A</sub>**, **5HT<sub>2C</sub>**, **5HT<sub>1A</sub>** y **NET**)
- **50mg:** acción hipnótico-sedante (**H<sub>1</sub>**)

La quetiapina **no produce SEP** ni **elevación de la prolactina a ninguna dosis**, pero sí puede provocar **aumento de peso** en **dosis moderadas-altas**.

#### **Asenapina**

Tiene una estructura química relacionada con el **antidepresivo mirtazapina**. Tiene **acciones antipsicóticas** y **antimaníacas** y puede ser **sedante en la primera dosificación**. Puede ser usada **a demanda**. Un efecto secundario de la **administración sublingual** es la **hipoestesia oral** (conviene no comer/beber hasta 10min después de tomarla).

#### **Zotepina**

Está disponible en **Japón** y **Europa**, pero no en **EEUU**. Produce **ciertos SEP** y **elevación de la prolactina**. No hay evidencia de que sea efectiva para pacientes que no responden a los antipsicóticos convencionales.

### Las donas

#### Risperidona

Tiene propiedades de **antipsicótico atípico a dosis bajas** (pero resulta más “convencional” a dosis más altas, ya que puede producir SEP). **Aumenta la prolactina hasta en dosis bajas**. Está aprobada para el **tratamiento de la irritabilidad en el trastorno autista, el trastorno bipolar y la esquizofrenia** en niños y adolescentes.

La risperidona está disponible en **depot inyectable quincenal**, en **comprimidos bucodispensables** y en **formulación líquida**.

#### Paliperidona

Es el **metabolito activo** de la risperidona (un lmg de paliperidona no es igual a lmg de risperidona), tiene **antagonismo 5HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub>**. La paliperidona es más tolerable, tiene **menos sedación y menos SEP** que la risperidona, aunque produce **aumento de peso y elevación de la prolactina**.

Está disponible en **depot inyectable** cada **4 semanas**.

#### Ziprasidona

Tiene **escasa o nula propensión al aumento de peso**. Debe administrarse **2 veces al día** y con **comidas de al menos 500 calorías**. También existe una **formulación intramuscular** para uso urgente.

#### Iloperidona

Produce **muy pocos SEP** y un **aumento de peso moderado**. Tiene potente **antagonismo  $\alpha_1$**  (que puede producir sedación).

#### Lurasidona

Tiene **eficacia antidepressiva** debido a su unión a 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>1A</sub> y  $\alpha_2$ . Produce **poco o ningún aumento de peso**, y **tampoco causa sedación**.

### Dos pips y un rip

#### Aripiprazol

Es un **agonista parcial D<sub>2</sub> y 5HT<sub>1A</sub>** (y antagonista 5HT<sub>2A</sub> más débil). Es efectivo en el **tratamiento de la manía y la esquizofrenia**, y está aprobado como **refuerzo en la depresión mayor resistente**. Está avalado en **niños y adolescentes** para la **esquizofrenia, la manía aguda y la irritabilidad en TEA**. No provoca **sedación**, tiene **escasa propensión al aumento de peso** y **no suele producir aumento de la prolactina**.

Está disponible en formulación **intramuscular** para uso a corto plazo, como **comprimido bucodispensable** y en **formulación líquida**.

#### Brexpiprazol

Está químicamente relacionado con el aripiprazol, es más **antagonista D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, agonista parcial 5HT<sub>1A</sub> y antagonista  $\alpha_1$**  que el aripiprazol. Tiene **actividad antipsicótica y antimaniaca** mejor tolerada que el aripiprazol (además de **acciones antidepressivas**). Es utilizado como **tratamiento potencial para la agitación y la psicosis en demencia**.

#### Caripracina

Es un **agonista parcial D<sub>2</sub>** (es más antagonista D<sub>2</sub> que el aripiprazol). A **altas dosis** es utilizado para la **manía y la esquizofrenia**, y a **bajas dosis** para la **depresión**. No suele provocar **SEP, ni aumento de peso**.

### Los otros

#### Sulpirida

A **dosis antipsicóticas** causa **SEP y elevación de la prolactina**, a **dosis bajas** tiene **eficacia** en los **síntomas negativos** de la esquizofrenia y en la **depresión**.

### Amisulpirida

A **bajas dosis** mejora **síntomas negativos**.

### Sertindol

Es **antagonista 5HT2A y D2**, es útil en pacientes en los que otros antipsicóticos han fracasado y que pueden tener una **monitorización** de su **estado cardíaco**.

### Perospirona

Tiene propiedades **antagonistas 5HT2A y D2**, y está disponible en **Japón**.

## ANTIPSIÓTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las dosis óptimas sugeridas en los ensayos clínicos no son a menudo las mismas dosis óptimas empleadas en la práctica clínica.

### El arte de cambiar de antipsicóticos

¿Cómo cambiar de antipsicótico?

- **No interrumpir de forma repentina el primer antipsicótico**
- **No permitir desfases** entre la **administración** de los dos antipsicóticos
- **No iniciar el segundo antipsicótico a plena dosis**
- El **mejor resultado** es **cruzar** durante varios días **ambos antipsicóticos** (ajuste cruzado)

Si el antipsicótico que queremos **retirar** es la **clozapina**, debemos retirarlo **lentamente**, con unas **4 semanas de ajuste a la baja** antes de comenzar con otro antipsicótico. Si queremos cambiar de una **dona a una pina**, debemos **ajustar la pina al alza durante 2 semanas** mientras se **retira la dona en 1 semana**. Al contrario, para cambiar de una **pina a una dona**, debemos **retirar la pina a lo largo de 2 semanas** mientras **introducimos la dona en 1 semana**. El cambio de **pina a pina** o de **dona a dona** lo podemos hacer en **1 semana**.

### Cambio a aripiprazol

Si el cambio lo queremos realizar desde una **pina a aripiprazol**, debemos comenzar con **dosis medias de aripiprazol**, hasta llegar en **3-7 días** a la **dosis efectiva**, mientras **ajustamos a la baja la pina durante 2 semanas** (al igual con una **dona**, pero ajustándola a la baja **1 semana**).

Para hacer el cambio desde **aripiprazol hasta una dona** debemos **retirar inmediatamente el aripiprazol**, y comenzar con una **dosis media de la dona**, **ajustándola al alza durante 1 semana** (igual con una **pina**, pero ajustándola al alza durante **2 semanas**).

### Resistencia al tratamiento y violencia

Cuando hay una **resistencia al tratamiento** se produce una **psicosis resistente al tratamiento**, que consiste en **síntomas positivos** que no responden a dosis estándar de antipsicóticos convencionales o atípicos, en estos casos lo que se recomienda es el uso de **clozapina** (aunque hay veces que no es efectiva).

La **resistencia** se puede dar por **fallos farmacocinéticos** (absorción, distribución, eliminación...) o por **fallos farmacodinámicos** (respuesta muy lenta, necesidad de más del 60% de ocupación, sociopatía o trastorno antisocial...).

### Psicoterapia y esquizofrenia

Técnicas para combinar con antipsicóticos:

- **Terapia cognitivo-conductual**
- **Apoyo familiar y externo**
- **Programas comunitarios**
- **Terapias de motivación**
- **Terapia de rehabilitación cognitiva**

# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 6: TRASTORNOS DEL HUMOR

### INTRODUCCIÓN

#### Bipolar VA (0,25)

Es un trastorno "no del todo bipolar", es un **tipo inestable de depresión unipolar** que a veces responde **rápidamente** pero **no de forma mantenida** a los **antidepresivos** (a esta respuesta se le llama "poop-out" o **agotamiento**). Estos pacientes pueden recibir tratamiento con **estabilizadores del humor** añadidos a tratamientos **antidepresivos**.

#### Bipolar VI (0,5) trastorno esquizoafectivo

Los tratamientos para los trastornos esquizoafectivos pueden incluir tanto **tratamientos para la esquizofrenia** como **tratamientos para el trastorno bipolar** (ya que este trastorno combina **síntomas psicóticos positivos** con **episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos**).

#### Bipolar V2 (1,5)

Presentan **hipomanía prolongada** o recurrente **sin depresión**, pueden beneficiarse de **estabilizadores del humor** (aunque hay que **vigilar** la posible aparición de **episodio depresivo mayor**).

#### Bipolar (2,5)

Son pacientes **ciclotímicos** que desarrollan **episodios depresivos mayores**, hay que tener cuidado al darles **antidepresivos** ya que pueden **inducir a un episodio maníaco**.

#### Bipolar III (3,0)

Los pacientes desarrollan un **episodio maníaco** o **hipomaníaco** al administrarse un **antidepresivo**. **No** son buenos candidatos para **monoterapia antidepresiva**.

#### Bipolar (3,5)

Es una **variante del trastorno bipolar III** asociada al **abuso de sustancias**.

#### Bipolar IV (4,0)

Es la asociación de **episodios depresivos** con un **temperamento hipertímico** preexistente. Pueden responder bien a los **estabilizadores del humor**.

#### Bipolar V (5,0)

Es la asociación de **depresión con hipomanía mixta**. Pueden requerir **estabilizadores del humor**.

#### Bipolar VI (6,0)

Representa la **bipolaridad en el contexto de una demencia**. La sintomatología puede ser erróneamente atribuida a los síntomas conductuales de la demencia. Deben ser tratados con **estabilizadores del humor** o **antipsicóticos atípicos**.

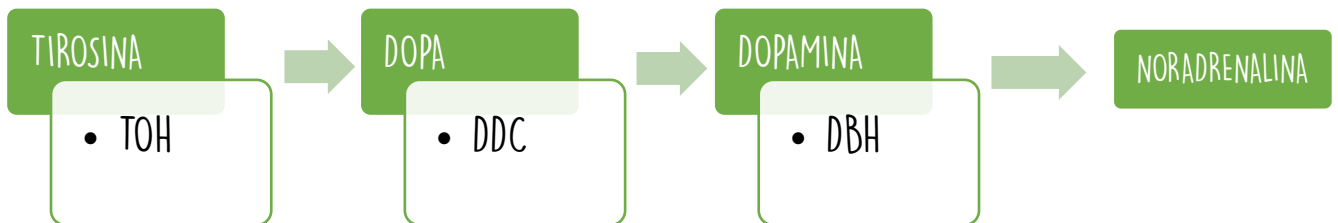
### NEUROTRANSMISORES Y CIRCUITOS EN TRASTORNOS DEL HUMOR

Hay **3 neurotransmisores** implicados en el **tratamiento de los trastornos del humor** (norepinefrina / noradrenalina, **dopamina** y **serotonina**). Los 3 neurotransmisores componen el **sistema de neurotransmisión monoaminérgico**. Los tratamientos para los trastornos del humor actúan sobre uno o más de estos 3 sistemas.



### Neuronas noradrenérgicas

La **neurona noradrenérgica** usa la **norepinefrina (noradrenalina)** como **neurotransmisor**. La **NE** es sintetizada a partir de un **aminoácido precursor**, la **tirosina**. Una vez la **tirosina** está dentro de la **neurona**, intervienen sobre ella **3 enzimas**. Primero, la **tirosina hidroxilasa (TOH)**, convierte la **tirosina** en **dihidroxifenilalanina (DOPA)**. Después, la **dopa descarboxilasa (DDC)** convierte la **DOPA** en **dopamina (DA)**. Y la última enzima, la **dopamina beta hidroxilasa (DBH)**, convierte la **DA** en **NE**. La **NE** se almacena en **vesículas** hasta que es liberada.



Hay **2 enzimas** que actúan sobre la **NE** para **inactivarla**, la **monoaminoxidasa (MAO A / B)** y la **COMT**. La acción de la **NE** puede finalizar también por medio de una **bomba de transporte de la NE (transportador NE o NET)**, que impide que la **NE** actúe en la **sinapsis** (sin destruirla, así esta puede ser almacenada para volver a utilizarse).

Los **receptores de la NE** se clasifican como:  **$\alpha_1$ ,  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$ ,  $\alpha_{2c}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$** . Todos pueden ser **postsinápticos**, pero solo los  **$\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$ ,  $\alpha_{2c}$**  pueden actuar como **autorreceptores presinápticos**.

Los **receptores presinápticos  $\alpha_2$**  regulan la liberación de **NE** (son llamados **autorreceptores** y se localizan en el **terminal axónico**, en el **cuerpo celular** y en las **dendritas**). Cuando los **receptores  $\alpha_2$  presinápticos** reconocen la **NE**, interrumpen su liberación (actúan como **freno** de la **neurona noradrenérgica**, causando una **señal reguladora de retroalimentación negativa**). La estimulación de este receptor interrumpe la activación neuronal. Esto ocurre para **impedir una sobreestimulación** de la **neurona noradrenérgica**.

### La hipótesis monoaminérgica de la depresión

Se hipotetiza que la **depresión** se debe a una **deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos (NE, 5HT y DA)**.

### La hipótesis del receptor monoaminérgico y expresión génica

Hay mucho interés en la influencia de la **natura versus nurtura** (naturaleza frente a crianza) en los circuitos cerebrales regulados por monoaminas (especialmente lo que ocurre cuando se combinan **cambios epigenéticos por experiencias estresantes** con la **herencia de genes de riesgo** que pueden hacer a un individuo **vulnerable** a los **factores de estrés ambientales**).

La hipótesis sobre la depresión de los **receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos** plantea que una **anomalía en dichos receptores** lleva a la **depresión**. El **agotamiento de neurotransmisores** causa una **regulación compensatoria al alza** de los **receptores postsinápticos** de dichos neurotransmisores (estudios *post mortem* muestran un **incremento** en el número de **receptores de 5HT<sub>2</sub>** en el **córtex frontal** de pacientes que se han suicidado).

## ESTRÉS Y DEPRESIÓN

### Estrés, BDNF y atrofia cerebral en la depresión

Un mecanismo que ha sido propuesto como lugar del **posible fallo** en la **transducción de la señal** desde los **receptores monoaminérgicos** es el **gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**.

El **BDNF** sustenta la **viabilidad de las neuronas**, pero bajo **estrés**, este **gen** puede quedar **reprimido** (el **estrés** puede **reducir los niveles de 5HT** y puede **aumentar los niveles de DA y NE**). Estos **cambios en neurotransmisores** junto con **cantidades deficientes de BDNF** pueden dar lugar a **atrofia** y **apoptosis** de neuronas vulnerables en el **hipocampo** y en otras áreas cerebrales como el **córtex cerebral**.

Por suerte, parte de esa **pérdida neuronal** es **reversible**. La **restauración de la transducción de señal** de las **monoaminas** gracias a los **antidepresivos** puede **aumentar el BDNF** y **restaurar sinapsis perdidas** (el hipocampo puede incluso **reemplazar neuronas perdidas** por **neurogénesis**).

Las **neuronas del área hipocampal** y de la **amígdala** normalmente **suprimen el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)**, de forma que si el **estrés** provoca una **atrofia** de las **neuronas hipocampales** y de la **amígdala**, esto podría dar lugar a una **sobreactividad del eje HPA**.

En **depresión**, las **anormalidades del eje HPA** han sido constatadas (además de **niveles elevados de glucocorticoides**, que pueden ser **tóxicos** para las neuronas y contribuir a su **atrofia bajo estrés crónico**).

### Estrés y entorno: ¿cuánto estrés es demasiado estrés?

El cuerpo está construido para gestionar el estrés, de hecho, una cierta cantidad de estrés en huesos, músculos y cerebro es necesaria para el crecimiento y funcionamiento óptimo.

Los **cambios epigenéticos** causados por **estrés ambiental** crean **alteraciones moleculares** permanentes en los **circuitos cerebrales** que no causan depresión *per se*, pero hacen los **circuitos cerebrales vulnerables a una caída en depresión ante la exposición a futuros factores de estrés** (exposiciones a estrés a corto plazo pueden fomentar el desarrollo de resistencia, así, la exposición futura activará el circuito sin producir síntomas).

### Estrés y vulnerabilidad genética: ¿nacido con miedo?

Los trastornos del humor son teóricamente causados por una mezcla de muchos genes con vulnerabilidad y muchos factores de estrés ambientales. Uno de los **genes de vulnerabilidad para la depresión** es el **gen que codifica el transportador de serotonina o SERT** (la bomba de recaptación de serotonina, que es el lugar de acción de los antidepresivos SSRI y SNRI).

El **tipo de SERT** con el que nacemos **determina**, en parte, si nuestra **amígdala tiene más probabilidad de sobrereaccionar ante caras que dan miedo**, si tenemos **más probabilidades de desarrollar depresión** o de si podemos **tolerar un SSRI/SNRI**.

Las personas con el **genotipo s del SERT** tienen **mayor probabilidad de desarrollar un trastorno afectivo** cuando se exponen a múltiples factores de estrés, también podrían tener **atrofia hipocampal**, **más síntomas cognitivos** y **menos capacidad de respuesta al tratamiento SSRI/SNRI**. La exposición a múltiples factores vitales de estrés puede causar una **sobreactividad** y un **procesamiento ineficiente de información de cargas afectivas** en la **amígdala** hasta convertirse en un episodio depresivo mayor.

### SÍNTOMAS Y CIRCUITOS EN LA DEPRESIÓN

La **disfunción dopaminérgica** y **noradrenérgica** puede causar un **afecto positivo reducido** (humor deprimido, pérdida de alegría, pérdida de energía, atención disminuida, menos confianza en sí mismo...), por el contrario, una **disfunción serotoninérgica** y **noradrenérgica** puede causar un **afecto negativo aumentado** (humor deprimido, culpa, temor, ansiedad, hostilidad, irritabilidad, aislamiento...)

### SÍNTOMAS Y CIRCUITOS EN LA MANÍA

Los **tratamientos de la manía** normalmente **reducen o estabilizan la regulación trimonoaminérgica**. Cada **síntoma de la manía** se asocia a un **procesamiento deficiente** en varios **circuitos cerebrales**:

- Córtex prefrontal: pensamiento acelerado, grandiosidad, distracción, verborrea
- Amígdala: humor
- Hipotálamo: activación, disminución del sueño
- Prosencéfalo basal: activación, disminución del sueño
- Tálamo: activación, disminución del sueño
- Estriado: motor, agitación
- Núcleo accumbens: pensamiento acelerado, grandiosidad, actividad dirigida a un objetivo

# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 7: ANTIDEPRESIVOS

### PRINCIPIOS GENERALES DE LA ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

El objetivo del tratamiento con **antidepresivos** consiste en **reducir los síntomas** en un **50%** o más (lo que se conoce como **respuesta**).

### Antidepresivos a lo largo del ciclo vital

Los adultos entre **25-64** años son los que **mejor responden al tratamiento**, así como los que **mejor tolerancia** muestran. Por encima de los **65** años ya no hay una respuesta tan rápida y fuerte a los antidepresivos (especialmente si el primer episodio depresivo ocurre a esa edad y con síntomas de falta de interés y disfunción cognitiva). Los **menores de 25** tienen un **riesgo de suicidio mayor**.

### CLASES DE ANTIDEPRESIVOS

#### El bloqueo de los transportadores de monoaminas

La **acción antidepresiva** clásica consiste en el **bloqueo** de uno o más de los **transportadores de serotonina, norepinefrina y/o dopamina** (esta acción farmacológica es **consistente con la hipótesis monoaminérgica de la depresión**, que afirma que las monoaminas están agotadas, y que cuando son estimuladas por antidepresivos, la depresión remite).

#### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs)

El uso de los **SSRIs** abarca también el **trastorno premenstrual disfórico**, trastornos de **ansiedad**, trastornos **alimentarios**..

#### ¿Qué tienen en común los SSRI?

Su característica farmacológica principal es la **inhibición selectiva y potente de la recaptación de serotonina** (inhibición del transportador de serotonina o SERT).

En la depresión, la **hipótesis monoaminérgica** afirma que puede haber un **déficit de serotonina**, tanto en las **áreas presinápticas somatodendríticas**, como en la propia **sinapsis**, cerca del **axón terminal**. Las **tasas de respuesta** de esta neurona pueden estar **desreguladas**, produciendo **anormalidades en el procesamiento de la información** y el **desarrollo de síntomas específicos** dependiendo de la región afectada.

Cuando el **SSRI** es administrado de forma aguda, la **serotonina aumenta** debido al **bloqueo del SERT** (cuando se inicia el tratamiento con un SSRI la **serotonina aumenta más en el área somatodendrítica** localizada en el **rafe mesencefálico** que en las áreas del cerebro donde terminan los axones).

El **área somatodendrítica** de la neurona serotoninérgica es **donde primero aumenta la serotonina** (los **receptores serotoninérgicos** en esta área cerebral son **5HTIA**).

Con el tiempo, la acción de los **niveles altos de serotonina sobre los autorreceptores 5HTIA** producen una **regulación a la baja** y su **desensibilización**. Esta **desensibilización** ocurre porque el **incremento de serotonina es detectado** por los **receptores presinápticos 5HTIA**, y esta información es enviada al núcleo celular de la neurona serotoninérgica.

Una vez que los **autorreceptores 5HTIA** son **desensibilizados**, la **serotonina no puede continuar inhibiendo** de forma selectiva **su propia liberación** (la **neurona serotoninérgica** queda **desinhibida**). El **resultado** es una oleada de **liberación de serotonina** y un **incremento del flujo neuronal**.

El curso temporal de la **desensibilización** corresponde con el **inicio de la tolerancia a los efectos secundarios** de los SSRI. Los **efectos secundarios** son hipotéticamente **causados** por los **efectos agudos de la serotonina en las vías y receptores no deseados**, estos efectos secundarios pueden atenuarse con el tiempo por la desensibilización de muchos receptores.

#### **FLUOXETINA: un SSRI con propiedades de antagonismo 5HT<sub>2C</sub>**

El **bloqueo** de la **serotonina** en los **receptores 5HT<sub>2C</sub>** **desinhibe** (refuerza) la **liberación de NE y DA**. El **antagonismo 5HT<sub>2C</sub>** puede contribuir a la **tolerabilidad** de la **fluoxetina**.

La **fluoxetina** es **activadora**, por eso muchos pacientes desde la primera dosis tienen **más energía y menos fatiga**, mejorándose también la **concentración** y la **atención**. La fluoxetina es más adecuada para **pacientes con afecto positivo reducido, hipersomnia, retraso psicomotor, apatía y fatiga** (también está aprobada en **combinación** con la **olanzapina** para el tratamiento de la **depresión unipolar resistente al tratamiento** y para la **depresión bipolar**).

La **fluoxetina** tiene una **vida media larga** (2-3 días) y su metabolito activo aún mayor (2 semanas), esto le da la ventaja de **disminuir las reacciones de abstinencia** observadas con la interrupción de otros SSRI. La fluoxetina está disponible en formulación para una **única toma diaria o semanal**.

#### **SERTRALINA: un SSRI con inhibición del transportador de dopamina (DAT)**

La **sertralina** tiene **2 mecanismos**:

- **Inhibición del transportador de dopamina (DAT)**
- **Unión a receptores Sigma ( $\sigma$ )**

Es eficaz en la **depresión atípica**, mejorando la **hipersomnia**, la **baja energía** y la **reactividad emocional**. Requiere un **ajuste de dosis más lento** en pacientes con síntomas de **ansiedad**.

Una **combinación** es añadir **burpropion** a la sertralina, las **acciones  $\sigma$**  de la **sertralina** contribuyen a sus **efectos ansiolíticos** y a sus efectos sobre la **depresión psicótica y delirante**.

#### **PAROXETINA: un SSRI con acciones muscarínicas anticolinérgicas e inhibitoras del transportador de NE (NET)**

Es el **antidepresivo preferido cuando hay síntomas de ansiedad**, produce más tranquilidad (incluso sedación) de forma temprana durante el tratamiento.

La paroxetina es un potente **inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa**, lo que puede producir **disfunción sexual**. La paroxetina está disponible en una **formulación de liberación controlada**, lo que puede mitigar alguno de sus efectos secundarios.

#### **FLUVOXAMINA: un SSRI con propiedades de unión al receptor $\sigma$**

En **EEUU** es considerado más un agente para el **tratamiento del TOC** y de los **trastornos de ansiedad**. Al igual que la sertralina, tiene **interacción con los receptores  $\sigma$**  (relacionados con la **ansiedad** y la **psicosis**).

La **fluvoxamina** ha mostrado **acciones terapéuticas** sobre la **depresión psicótica y delirante**. La fluvoxamina está disponible en una **formulación de liberación controlada** en una **única dosis diaria** (esta formulación tiene resultados impresionantemente buenos en el **TOC** y la **ansiedad social**).

#### **CITALOPRAM: un antidepresivo con un enantiómero "bueno" y otro "malo"**

El citalopram es uno de los SSRI mejor **tolerado generalmente** y es útil en la **depresión en ancianos**. Está compuesto por **2 enantiómeros (R y S)**, el citalopram tiene **propiedades antihistamínicas** suaves en el enantiómero **R**.

Tiene **acciones inconsistentes a dosis bajas**, requiriendo incrementar la dosis para optimizar el tratamiento.

### ESCITALOPRAM: el enantiómero S

Al eliminar la forma R del citalopram el fármaco resultante es el escitalopram (solo tiene el enantiómero S, por lo que **pierde las propiedades antihistamínicas**). Consigue **eficacia con dosis bajas**. El escitalopram es el SSRI **mejor tolerado** con las menores interacciones farmacológicas.

### Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs)

Los **SNRIs** combinan la **inhibición del SERT** de los SSRI con distintos grados de **inhibición del transportador de norepinefrina (NET)**.

En teoría debería haber una **ventaja terapéutica** en la **adición de la inhibición del NET** (más la inhibición del SERT), ya que un mecanismo añadiría eficacia al otro al ampliar el alcance de estos antidepresivos a los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica por más regiones cerebrales (el SNRI venlafaxina tiene más eficacia antidepresiva según aumenta la dosis, debido a un aumento progresivo de inhibición NET conforme la dosis aumenta).

Un área donde los **SNRIs** destacan frente a los SSRI es en el tratamiento de **síndromes de dolor múltiple**.

### La inhibición NET incrementa la liberación de dopamina en el córtex

Los **SNRIs** tienen una tercera **acción sobre la dopamina** en el **córtex prefrontal** (los SNRIs estimulan la serotonina y la norepinefrina en todo el cerebro, pero también la dopamina en el córtex prefrontal).

### **VENLAFAXINA**

Dependiendo de la dosis, tiene distintos grados de inhibición de la **recaptación de serotonina** (**potente** y presente incluso a **bajas dosis**) y de **recaptación de norepinefrina** (**potencia moderada** y sólida solo a **altas dosis**).

La **venlafaxina** está aprobada también en los **trastornos de ansiedad**. La **inhibición NET** influye en **2 efectos secundarios**: **sudoración** y **elevación de la tensión arterial**.

La **venlafaxina** está disponible en **liberación prolongada** (venlafaxina XR) que permite su administración en una **única toma diaria**, y que **reduce los efectos secundarios** (náuseas). Su retirada brusca produce **abstinencia**.

### **DESVENLAFAXINA**

Es un **metabolito activo de la venlafaxina**. La desvenlafaxina tiene **mayor inhibición NET** respecto a inhibición SERT en comparación con la venlafaxina. La desvenlafaxina es **eficaz en la reducción de síntomas vasomotores en mujeres perimenopáusicas** (deprimidas o no).

En mujeres postmenopáusicas los SSRI funcionan mejor cuando hay **estrógenos** presentes, sin embargo, los SNRIs son eficaces tanto si hay **estrógenos** como si no.

### **DULOXETINA**

Tiene una **inhibición SERT** más potente que NET.

Este SNRI no solo **alivia la depresión en ausencia de dolor**, sino que también **alivia el dolor en ausencia de depresión** (y es eficaz en múltiples **síndromes de dolor**). También es **eficaz en los síntomas cognitivos de la depresión geriátrica** (gracias al aumento de NE y DA). Produce **menor hipertensión** y tiene una **abstinencia más suave que la venlafaxina**.

### **MILNACIPRAN**

En EEUU no está aprobado para la depresión, pero sí para la **fibromialgia**. El **milnacipran** es un **SNRI atípico** que actúa como un **inhibidor NET más potente que SERT** (es útil cuando hay síntomas físicos dolorosos asociados con la depresión).

El milnacipran puede causar más **sudoración** y **dubitación en la micción** que otros SNRIs.

Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina (NDRI): BUPROPION

La hipótesis principal del mecanismo de actuación del bupropion es que **inhibe tanto la recaptación de DA como de NE**. (el bupropion es un fármaco activo pero también un precursor para otros fármacos como la radafaxina).

El bupropion es efectivo para el **tratamiento de la adicción a la nicotina** gracias a su inhibición del DAT en el estriado y en el núcleo accumbens. En la **depresión, mejora el afecto positivo reducido**.

El bupropion es un activador (incluso estimulante), pero **no produce disfunción sexual**. Está especialmente indicado para **combatir los síntomas del "síndrome de deficiencia de dopamina"** y el **"afecto positivo reducido"**.

Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRIs)

Inhiben la recaptación de NE (NET). El primer inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina que salió al mercado fue la **reboxetina** (aprobada para la **depresión** pero no aprobada para la ansiedad).

AGOMELATINA

La depresión puede alterar el ritmo circadiano, provocando un desfase en el ciclo de sueño/vigilia (la secreción de melatonina alcanza su máximo por la noche y en la oscuridad).

La **agomelatina** tiene **acciones agonistas** sobre los **receptores de melatonina 1 (MT1)** y **melatonina 2 (MT2)**, y **acciones antagonistas** sobre los receptores **5HT2C** (los receptores 5HT2C también **están en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo**, donde **interactúan con los receptores de melatonina**). La **agomelatina**, mediante la estimulación de receptores de melatonina en el SNC y el simultáneo bloqueo de los receptores 5HT2C, parece **resincronizar el ritmo circadiano**, invirtiendo el desfase de la depresión, ejerciendo así un efecto antidepresivo.

Acciones alfa-2 antagonistas y mirtazapina

El antagonismo **alfa 2 ( $\alpha_2$ )** ejerce una **acción antidepresiva** (la NE desactiva su propia liberación al interactuar con autorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos).

El antagonismo  $\alpha$  desinhibe a las neuronas noradrenérgicas y aumenta la liberación de NE, a su vez, la NE inhibe la liberación de serotonina uniéndose a los heterorreceptores  $\alpha_2$  serotoninérgicos. El bloqueo de los heterorreceptores  $\alpha_2$  de los terminales axónicos serotoninérgicos **refuerza la liberación de serotonina**.

MIRTAZAPINA	MIANSERINA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Es <b>antagonista <math>\alpha_2</math></b>, 5HT2A, 5HT2C y 5HT3</li> <li>Produce un <b>aumento</b> de 5HT, NE, DA, Ach y H</li> <li>Efectos secundarios: <b>sedación</b> y <b>aumento de peso</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es <b>antagonista <math>\alpha_2</math></b>, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y HI</li> <li>A diferencia de la mirtazapina, también es <b>antagonista <math>\alpha_1</math></b> (mitiga la liberación de 5HT)</li> <li>Efectos secundarios: <b>sedación</b> y <b>aumento de peso</b></li> </ul>

Inhibidores de la recaptación/antagonistas de serotonina (SARIs)

El fármaco prototípico que **bloquea los receptores de serotonina 5HT2A y 5HT2C** (su bloqueo mejora el **insomnio** y la **ansiedad**) es la **trazodona**. Las acciones combinadas de antagonismo 5HT2A y 5HT2C con inhibición SERT solo ocurren a **dosis moderadas y altas** de **trazodona** (dosis más bajas son usadas para el insomnio).

TRAZODONA (ACCION ANTIDEPRESIVA)	TRAZODONA (ACCION HIPNOTICA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Necesita <b>saturación e inhibición</b> del SERT</li> <li>Es <b>antagonista 5HT2A, 5HT2C, <math>\alpha_1</math> y HI</b></li> <li>Dosis <b>150-600 mg</b> (liberación <b>prolongada</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>No satura</b> el SERT</li> <li>Es <b>antagonista 5HT2A, 5HT2C y <math>\alpha_1</math></b></li> <li>Dosis <b>25-150 mg</b> (liberación <b>inmediata</b>)</li> </ul>

### Antidepresivos clásicos: inhibidores de la MAO (IMAOs)

Los IMAOs son agentes terapéuticos efectivos para el **trastorno de pánico** y la **fobia social**.

#### Subtipos de MAO

Hay **2 subtipos** de MAO: la **MAO-A** y la **MAO-B**. La **forma A** metaboliza las **monoaminas más relacionadas con la depresión** (5HT, Ne, DA y tiramina), por eso la **inhibición selectiva de la MAO-A** es útil como **antidepresivo**.

Se cree que las **neuronas noradrenérgicas** contienen tanto la forma A como la B (con **predominio de la A**), mientras que las **neuronas serotoninérgicas** solo contienen la **forma B**. La **MAO-A** debe ser **inhibida** para que los **antidepresivos sean eficaces**. La inhibición de la MAO-B no es útil como antidepresivo, ya que no tiene efectos directos sobre el metabolismo de la 5HT ni de la NE. El papel más importante de la MAO-B es cuando se inhibe simultáneamente con la MAO-A (en este caso hay una gran liberación de DA, 5HT y NE). La **inhibición conjunta** de la **MAO-A y MAO-B** produce potentes **efectos antidepresivos**.

#### ¿Es el aumento de la actividad de la MAO-A la causa de la deficiencia de monoaminas en algunos pacientes con depresión?

Estudios de **neuroimagen** de la **MAO-A** muestran **elevados niveles** de la actividad de esta en **pacientes deprimidos** (esto, predice una **reducción de la disponibilidad funcional de los neurotransmisores monoaminérgicos**). Los estudios sugieren que los **pacientes que se recuperan de la depresión con tratamiento SSRI**, pero **no recuperan simultáneamente niveles normales de MAO-A**, mantienen **vulnerabilidad** a la recaída.

Para respaldar el papel de una actividad de la MAO-A anormal como causa de la depresión o de la resistencia al tratamiento, entra en juego el descubrimiento de la **proteína RI** (represor I) que **controla la expresión de la MAO**. La RI puede estar **agotada tanto en la depresión tratada como en la no tratada**, provocando **falta de represión en la síntesis de la MAO-A** (y un **aumento de la actividad de la MAO-A**, con el consiguiente **descenso en monoaminas**).

Para prescribir un **IMAO** hay que saber como **interfiere con la dieta**, ya que hay riesgo de desarrollar una **reacción hipertensiva por un incremento de tiramina** en la dieta. La **tiramina en presencia de la MAO-A puede elevar la tensión arterial porque la NE no se destruye de manera segura** (con 10mg de tiramina se puede elevar la tensión arterial cuando la MAO-A está inhibida).

La **selegina** es un **IMAO** que **no requiere restricciones alimentarias**, la selegina transdérmica va directa al torrente sanguíneo, evitando la mucosa intestinal, por lo que se disminuye el riesgo de reacción de la tiramina.

Para **reducir el riesgo de reacciones a la tiramina** se emplean **inhibidores reversibles de la MAO-A (RIMAs)**, que **permiten que la MAO-A destruya la NE**.

Los **IMAOs** también tienen **restricciones de empleo con otros fármacos**. Los **descongestivos** (simpaticométicos) que **estimulan los receptores  $\alpha$  postsinápticos** (aumentan la NE), como la **fenilefrina**, pueden interactuar con los IMAOs, **aumentando el riesgo de una reacción a la tiramina**.

Todos los **anestésicos** que tienen **epinefrina** pueden **provocar cambios en la tensión arterial** (un paciente que toma un IMAO tendrá que utilizar un **anestésico sin vasoconstructores**, y para una cirugía programada, deberá dejar de tomar el agente 10 días antes).

La **combinación de un IMAO con agentes que inhiben la recaptación de serotonina** puede **provocar excesiva estimulación de los receptores serotoninérgicos postsinápticos**, produciendo el **síndrome serotoninérgico fatal o toxicidad por serotonina** (migraña, agitación, confusión, hipertermia, convulsiones, coma).

Los **IMAOs** están **contraindicados para pacientes que toman antidepresivos inhibidores de la recaptación de NE**

No hay interacción peligrosa entre IMAOs y opioides, pero hay que evitarlos porque ciertos agentes (meperidina, metadona y tramadol) tienen una inhibición de la recaptación de serotonina. Los analgésicos que son seguros con los IMAOs son los que no tienen inhibición de recaptación de serotonina (aspirina, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, codeína...).

Debido al riesgo de toxicidad por serotonina, es necesario un lavado completo de un fármaco serotoninérgico antes de iniciar con un IMAO. Hay que esperar al menos 5 vidas medias después de interrumpir el fármaco serotoninérgico antes de iniciar el IMAO (unos 5-7 días, a excepción de la fluoxetina, que hay que esperar 5 semanas). Cuando se cambia en la otra dirección, de un IMAO a un inhibidor de la recaptación de serotonina, hay que esperar al menos 14 días.

### Antidepresivos clásicos: tricíclicos antidepresivos

Debido a sus efectos secundarios y a su potencial letalidad en sobredosis, los ATC han sido relegados a una segunda línea en la depresión. Todos los ATC producen:

- Bloqueo de la recaptación de NE (NET)
- Antagonismo HI (sedación y aumento de peso)
- Antagonismo anticolinérgico MI (visión borrosa, estreñimiento)
- Antagonismo  $\alpha$  adrenérgico (hipotensión ortostática y mareo)
- Bloqueo de los canales de Sodio sensibles al voltaje (arritmias, convulsiones, coma)

Algunos también producen:

- Bloqueo de la recaptación de serotonina (SERT)
- Antagonismo 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>

### CÓMO ELEGIR UN ANTIDEPRESIVO

#### Selección de antidepresivo basada en la evidencia

Hay pocas evidencias de la superioridad de un antidepresivo sobre otro. Se cambia de antidepresivo cuando no hay respuesta o cuando no se toleran los efectos secundarios (cuando hay respuesta parcial, se potencia con otro fármaco).

#### Selección de antidepresivo basada en los síntomas

En primer lugar, los síntomas llevan a un diagnóstico, y después de nuevo se deconstruyen como síntomas específicos que un paciente está experimentando. Luego, se empareja estos síntomas con los circuitos cerebrales que los median, y con la regulación neurofarmacológica de estos circuitos por los neurotransmisores. Por último, los tratamientos que actúan sobre estos mecanismos neurofarmacológicos son los elegidos.

#### Selección de un antidepresivo para mujeres en función de su ciclo de vida

La variación del nivel de estrógenos se asocia a recurrencias de depresión, las mujeres tienen la misma frecuencia de depresión que los hombres antes de la pubertad y después de la menopausia.

#### El tratamiento de la depresión durante el periodo fértil y el embarazo

Durante los años fértiles la incidencia de depresión en mujeres es 2-3 veces mayor que en hombres. El periodo de postparto y el perimenopáusico son de especial vulnerabilidad para primeros episodios o recurrencias depresivas.

En el hombre la incidencia de depresión aumenta en la pubertad y se mantiene constante a lo largo de la vida.

#### La depresión y su tratamiento durante el postparto y la lactancia

Es un periodo de vulnerabilidad para las recurrencias (el uso de terapia de sustitución estrogénica está en fase experimental). Si ya ha habido depresión postparto el riesgo de recurrencia en el próximo embarazo es del 67% si no se trata (si se trata, solo una décima parte). El 90% de las psicosis y episodios bipolares postparto ocurren en las primeras 4 semanas postparto.



# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 8: ESTABILIZADORES DEL HUMOR

### ESTABILIZADOR DEL HUMOR

Las **funciones** de los **estabilizadores del humor** son:

- “Tratar desde arriba” para **reducir los síntomas de la manía**
- “Estabilizar desde arriba” para **prevenir recaídas y recurrencias de la manía**
- “Tratar desde abajo” para **reducir los síntomas de la depresión**
- “Estabilizar desde abajo” para **prevenir recaídas y recurrencias de la depresión**

No todos los fármacos que funcionan en el trastorno bipolar tienen las 4 funciones terapéuticas.

### Litio, el estabilizador del humor clásico

El **litio** es un **ión** cuyo mecanismo de acción no está claro, pero funciona, tiene **efectividad en episodios maníacos** y en la **prevención de recurrencias** (especialmente para **episodios maníacos y depresivos**). El empleo del **litio** está establecido para la **prevención del suicidio** en pacientes con **trastornos del humor**. También se usa como **agente de refuerzo** en la **depresión unipolar**.

Su uso moderno permite la **administración 1 vez al día** y a dosis menores si se combina con otros estabilizadores. Los **efectos adversos** del litio son **síntomas gastrointestinales** (dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea), **aumento de peso**, **caída del cabello**, **acné**, **temblores**, **sedación**, **reducción de la función cognitiva** y **descoordinación**. Hay además **efectos adversos a largo plazo** sobre el **tiroides** y el **riñón**. La administración de litio requiere **monitorización de los niveles plasmáticos** del fármaco.

### Anticonvulsivos como estabilizadores del humor

#### Ácido Valproico

El **mecanismo de acción** del **ácido valproico** es incierto, existen **3 posibilidades** para explicar cómo actúa:

- **Inhibiendo canales de sodio sensibles al voltaje**
- **Potenciando las acciones del neurotransmisor GABA**
- **Regulando cascadas de trasducción de señal**

Tiene **acción antimaniaca** efectiva, ya que **potencia las acciones del GABA**, por lo que hay **mayor transmisión inhibitoria**. También tiene **acción antidepressiva y estabilizadora** contra **episodios depresivos recurrentes**.

Los casos de **ciclación rápida** y **episodios mixtos** son más difíciles de tratar, por lo que **se combinan 2 o más estabilizadores** (litio + valproico). El **ácido valproico** tiene efectividad probada en la **migraña**.

Los **efectos secundarios** que puede ocasionar son: **alopecia**, **aumento de peso**, **sedación**. También tiene efectos si se produce una **exposición crónica**: **alteraciones hepáticas y pancreáticas**, **toxicidad fetal** (defectos del tubo neural), **amenorrea** y **ovarios poliquísticos** en edad fértil.

Si se **baja la dosis se pierde eficacia**, por lo que es necesaria la combinación con otro estabilizador.

#### Carbamacepina

Fue el **primer anticonvulsionante** en mostrarse **efectivo** en la **fase maníaca del trastorno bipolar** (no recibió aprobación de la FDA hasta una reciente formulación de liberación controlada y administración en 1 dosis diaria). Se cree que actúa **bloqueando canales de sodio sensibles al voltaje** en una zona dentro del propio canal llamada **subunidad alfa** (que potencia el **GABA**).

### Lamotrigina

Está aprobada como **estabilizador del humor** para la **prevención de recurrencias** tanto de **manía** como de **depresión**. La FDA no ha aprobado su uso en depresión bipolar.

La lamotrigina es generalmente bien tolerada, excepto por su propensión a causar **rash cutáneo** (incluyendo el **síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica**). El rash cutáneo puede ser minimizado con un ajuste muy lento del fármaco.

La lamotrigina **disminuye la liberación** del neurotransmisor excitador **glutamato** y **bloquea los canales de sodio** (la subunidad alfa).

### Antipsicóticos atípicos como estabilizadores del humor

Las **propiedades antagonistas 5HT<sub>2A</sub>** de los **antipsicóticos atípicos** pueden explicar la **reducción de los síntomas maníacos no psicóticos** y de los **síntomas depresivos** (puede ocurrir por la **reducción de la hiperactividad glutamatérgica** en neuronas piramidales excesivamente activas mediante antagonismo 5HT<sub>2A</sub>).

Solo la **quetiapina** está aprobada para la **depresión bipolar**.

### Otros agentes empleados en el trastorno bipolar

#### **Benzodiazepinas**

Las **benzodiazepinas no están aprobadas** formalmente como estabilizadores del humor, pero tienen **eficacia probada**. En emergencias, la **administración oral** o **intramuscular** de **benzodiazepinas** puede tener una **acción tranquilizadora rápida**. Las benzodiazepinas son **útiles usadas a demanda** en pacientes con **agitación intermitente**, **insomnio** o **incipientes síntomas maníacos**.

Las **benzodiazepinas** actúan sobre los **receptores GABA-A**.

#### **Modafinilo y armodafinilo**

Están probados en la **depresión bipolar** y con resultados positivos. Estos agentes son **bloqueadores** del **transportador de dopamina (DAT)**.

### Hormonas y productos naturales

- **Ácidos grasos omega 3**: han sido propuestos como estabilizadores del humor o como productos naturales que pueden potenciar las acciones de los estabilizadores del humor.
- **Inositol**: es un producto natural vinculado a sistemas de segundos mensajeros y cascadas de transducción de señal. Ha sido estudiado en el trastorno bipolar y la depresión bipolar resistente al tratamiento, donde es tan eficaz como un agente de refuerzo de antidepresivos.
- **L-metilfolato**: potencia la función neurotransmisora de las trimonoaminas en el trastorno bipolar (sobre todo en la depresión bipolar).
- **Hormona tiroidea**: concretamente la **T<sub>3</sub>**, podría estabilizar a algunos pacientes con trastorno bipolar.

### Antidepresivos, ¿te hacen bipolar?

Los **antidepresivos** o **no funcionan correctamente**, o **empeoran** a algunos pacientes bipolares, provocando **desestabilización del estado de ánimo** con inducción a la **manía** o **hipomanía**, **ciclación rápida** o **estados mixtos** (incluso riesgo de **suicidio**).

El uso de **antidepresivos** debería ser **evitado** en el **trastorno bipolar** (o si hay **riesgo** de tenerlo). La **depresión bipolar** debería tratarse con opciones como **lamotrigina**, **litio** o un **antipsicótico atípico**.

En la **depresión unipolar** si el **antidepresivo** produce **síntomas de activación**, los expertos sugieren que se **añada** un **antipsicótico atípico** mejor que interrumpir el antidepresivo.

### ¿Cómo elegir un estabilizador del humor?

Aunque muchas monoterapias son efectivas para una o más fases del trastorno bipolar, pocos pacientes con este tipo de trastorno se pueden mantener solo con monoterapia.

Para la **depresión bipolar** es importante **evitar antidepresivos en monoterapia** y utilizar mejor **lamotrigina**, un **antipsicótico atípico** o **combinar** ambos. Para la **manía leve** utilizar **valproato**, **litio** o un **antipsicótico atípico** en monoterapia o combinado.

La **mayoría** de pacientes con **trastorno bipolar** requieren **combinación de distintas medicaciones**.

### Combinaciones de estabilizadores del humor para el trastorno bipolar

Las combinaciones que tienen **mayor grado de evidencia** son:

- **Litio + valproato**
- **Litio + antipsicótico atípico**

Las combinaciones que tienen **evidencia en la práctica** son:

- **Litio + valproato**
- **Lamotrigina + valproato**
- **Lamotrigina + litio**
- **Lamotrigina + litio + valproato**
- **Lamotrigina + quetiapina**

# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 9: TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y ANSIOLÍTICOS

### DIMENSIONES SINTOMÁTICAS EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

#### ¿Cuándo es la ansiedad un trastorno de ansiedad?

La ansiedad es una emoción normal en circunstancias amenazadoras, y forma parte de la reacción evolutiva de supervivencia de “lucha o huida”. Aunque hay muchas circunstancias en las que la presencia de ansiedad constituye una mala adaptación y un trastorno psiquiátrico.

La idea de **ansiedad** como un **trastorno** se caracteriza por los **síntomas** nucleares de **miedo** y **preocupación** **excesivos**. Los **trastornos de ansiedad** tienen un **solapamiento sintomático** con la **depresión mayor** (alteraciones del sueño, problemas de concentración, fatiga, síntomas psicomotores de excitación...). Los **trastornos de ansiedad** tienen gran **comorbilidad** con la **depresión mayor** y **entre ellos** (también son comórbidos con **abuso de sustancias**, TDAH, trastorno bipolar, trastornos del dolor, trastornos del sueño).

### LA AMÍGDALA Y LA NEUROBIOLOGÍA DEL MIEDO

La **amígdala** tiene conexiones anatómicas que le permiten integrar información sensitiva y cognitiva y después determinar si habrá una **respuesta de miedo**. El **sentimiento de miedo** puede ser **regulado** a través de las **conexiones recíprocas** que la **amígdala** comparte con el **córtex orbitofrontal** y el **córtex cingulado anterior**.

La **respuesta de miedo** puede incluir también **respuestas motoras de lucha, huida o paralización**. Las **respuestas motoras de miedo** están reguladas por las **conexiones** entre la **amígdala** y el **área gris periacueductal del tronco cerebral**.

Hay también **reacciones endocrinas** que acompañan al **miedo** debido a **conexiones** entre la **amígdala** y el **hipotálamo** (provocando **cambios** en el **eje hipotalámico-pituitaria-adrenal, HPA**; y en los **niveles de cortisol**). La **respiración** también puede cambiar durante la respuesta de miedo, regulada por la **conexión** entre la **amígdala** y el **núcleo parabraquial del tronco cerebral**.

El **SNA** está en consonancia con el miedo y provoca **respuestas del sistema cardiovascular** (incrementar el pulso y la tensión sanguínea). Estas respuestas están mediadas por la **conexión** entre la **amígdala** y el **locus coeruleus**.

La **ansiedad** puede ser **provocada internamente** por **recuerdos traumáticos** almacenados en el **hipocampo** y **activados por su conexión con la amígdala** (especialmente en el **trastorno por estrés postraumático**).

### CIRCUITO CÓRTICO-ESTRIADO-TALÁMICO-CORTICAL (CSTC) Y LA NEUROBIOLOGÍA DE LA PREOCUPACIÓN

#### Dopamina y nacer preocupados

El segundo síntoma nuclear de los trastornos de ansiedad es la **preocupación**, y está relacionada con los **circuitos de feedback córtico-estriado-talámico-corticales** en el **córtex prefrontal dorsolateral**. Varios **neurotransmisores** y **reguladores** modulan estos circuitos (**serotonina, GABA, norepinefrina, glutamato** y **canales iónicos sensibles al voltaje**).

Dado que **diferentes genotipos** para la **enzima COMT** regulan la **disponibilidad del neurotransmisor DA** en el **córtex prefrontal**, las **diferencias en la disponibilidad de DA** pueden afectar al **riesgo de padecer preocupación** y **trastornos de ansiedad**, y pueden determinar si se “**nace preocupado**” y **vulnerable a desarrollar un trastorno de ansiedad**.

### Los que luchan vs. los que se preocupan

Los sujetos con la variante **Met** de la **COMT** tienen un **procesamiento de la información más eficiente** en el **córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL)**, tienen **menor actividad** de la **COMT**, **niveles más altos de DA** y **mejor procesamiento de la información en tareas ejecutivas**, además, tienen **menor riesgo de sufrir esquizofrenia** que los sujetos con la variante **Val**.

Cuando se trata de procesar **factores de estrés** que originan liberación de dopamina, con el **genotipo Met** y su **baja actividad** de **COMT** (y **elevados niveles de DA**) los factores de estrés pueden producir una **excesiva actividad dopaminérgica**, lo cual produce una **disrupción del procesamiento de la información bajo estrés** y crea síntomas de **ansiedad y preocupación**. Bajo **estrés**, los **portadores Val** de **COMT** tienen una **superior actividad enzimática** y **menores niveles de DA** (lo que les permite gestionar el aumento de DA que acompaña al estrés).

### GABA Y BENZODIACEPINAS

El **GABA** es uno de los neurotransmisores clave involucrado en la ansiedad, y es el **principal neurotransmisor inhibitorio**. Las **benzodiazepinas** (ansiolíticos) actúan **aumentando las acciones del GABA** a nivel de la **amígdala** y el **córtex prefrontal** en los circuitos **CETC** para **aliviar la ansiedad**.

El **GABA** es producido a partir del **aminoácido glutamato**, mediante la **enzima ácido glutámico descarboxilasa (TAG)**. Una vez formado en las neuronas presinápticas, el **GABA es transportado dentro de vesículas sinápticas** mediante **transportadores vesiculares de aminoácidos inhibitorios (VIAATs)**, donde se almacena. Las **acciones del GABA se terminan** mediante el **transportador presináptico del GABA (GAT)** o mediante la **enzima GABA transaminasa (GABA-T)**.

Hay **3 tipos principales de receptores GABA**: los receptores **GABA-A, GABA-B, GABA-C**. Los receptores **GABA-A** y **GABA-C** son **canales iónicos regulados por ligando** y son parte de un complejo macromolecular que forma un **canal inhibitorio del cloro**. Distintos subtipos de receptores **GABA-A** son **objetivo de las benzodiazepinas, sedantes, hipnóticos barbitúricos y/o alcohol**. Los receptores **GABA-B** son receptores **ligados a proteínas G**, y pueden unirse a **canales de calcio y/o potasio** (pueden intervenir en el **dolor, memoria, ánimo...**).

### Subtipos de receptor GABA-A

Cada **subunidad** de un receptor **GABA-A** tiene **4 regiones transmembrana**. Cuando **5 subunidades se agrupan juntas forman un receptor GABA-A** con un **canal de cloro en el centro**. Hay muchos **subtipos diferentes de receptores GABA-A**, dependiendo de qué subunidades estén presentes (las **subunidades** se llaman también **isoformas**:  $\alpha_1$ - $\alpha_6$ ,  $\beta_1$ - $\beta_3$ ,  $\gamma_1$ - $\gamma_3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  y  $\rho$ ).

### Receptores GABA-A insensibles a benzodiazepinas

Los **GABA-A insensibles a benzodiazepinas** son aquellos con **subunidades  $\alpha_4$ ,  $\alpha_6$ ,  $\gamma_1$  y  $\delta$**  (no se unen a benzodiazepinas). Se unen a **neuroesteroides endógenos**, a **alcohol** y a algunos **anestésicos** (que sean **moduladores alostéricos**).

Los subtipos de receptores **GABA-A insensibles a benzodiazepinas** se localizan **fuera de la sinapsis**, y median un tipo de **inhibición en la neurona postsináptica que es tónica** (este tipo de inhibición es importante en la **descarga neuronal en respuesta a señales excitatorias**).

### Receptores GABA-A sensibles a benzodiazepinas

Para que un receptor **GABA-A** sea **sensible a las benzodiazepinas** y sea **objetivo de los ansiolíticos benzodiazepínicos**, debe tener:

- 2 unidades  $\beta$
- 1 unidad  $\gamma_2$  o  $\gamma_3$
- 2 unidades  $\alpha_1$   $\alpha_2$  o  $\alpha_3$

Los subtipos de receptores **GABA-A sensibles a benzodiazepinas** se localizan **postsinápticamente** y median un tipo de **inhibición en la neurona** que es **fásica**. Los receptores **GABA-A** con subunidades  $\alpha 1$  son importantes para **regular el sueño**. Los que contienen subunidades  $\alpha 2$  o  $\alpha 3$  son importantes para tratar la **ansiedad** (actualmente las benzodiazepinas no son selectivas para las distintas subunidades).

### Benzodiazepinas como moduladores alostéricos positivos (PAMs)

Dado que el receptor GABA-A sensible a benzodiazepinas es regulado por benzodiazepinas en un sitio de unión de modulación alostérica altamente específico esto ha llevado a pensar que puede haber una **síntesis "endógena" o natural de benzodiazepinas en el cerebro**.

Actuando solo, el **GABA** puede **incrementar la frecuencia de apertura del canal de cloro** (pero hasta cierto punto). La combinación de **GABA con benzodiazepinas aumenta la frecuencia de apertura de canales inhibitorios de cloro**, pero no incrementa el paso del cloro, ni la duración de apertura del canal (**mayor inhibición produce más acción ansiolítica**). ¿Cómo ocurre esto? las **benzodiazepinas actúan como agonistas en el sitio modulador alostérico de la unión del GABA**, son **moduladores positivos alostéricos (PAMs)**, pero no tienen actividad por ellas mismas. Cuando las benzodiazepinas se unen al sitio alostérico modulador, no tienen actividad cuando el GABA no está simultáneamente unido a sus sitios agonistas.

Las **acciones agonistas de las benzodiazepinas ansiolíticas (PAMs)** pueden ser **revertidas por el antagonista de las benzodiazepinas** llamado **flumazenilo**, que se administra por vía intravenosa y puede revertir la sobredosis o sedación de las benzodiazepinas (también puede producir convulsiones o abstinencia en pacientes dependientes de las benzodiazepinas).

### Benzodiazepinas como ansiolíticos

**Aumentan las acciones del GABA** a nivel de la **amígdala** y del **córtex prefrontal** en los **circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales** para **aliviar la ansiedad**. La **actividad excesiva de la amígdala se reduce** cuando **aumentan las acciones fásicas inhibitorias de las benzodiazepinas en los receptores GABA postsinápticos**, debilitando las respuestas asociadas al miedo.

En el **circuito CETC** se **refuerzan las acciones de interneuronas inhibitorias**, disminuyendo la **preocupación**.

### LIGANDOS ALFA-2-DELTA COMO ANSIOLÍTICOS

La **gabapentina** y la **pregabalina** son **ligandos alfa-2-delta** que **bloquean la liberación de neurotransmisores excitatorios** como el **glutamato** cuando la neurotransmisión es excesiva (en la amígdala esto causa miedo, y en los circuitos CETC, preocupación). Los **ligandos alfa-2-delta** podrían unirse para **abrir canales regulados por voltaje en la amígdala** para reducir el **miedo**, y en los **circuitos CETC** para reducir la **preocupación**.

Son **eficaces** especialmente en el **trastorno de ansiedad social** y en el **trastorno de pánico**.

### SEROTONINA Y ANSIEDAD

Los **agentes serotoninérgicos** **alivian la ansiedad y el miedo aumentando la señal de la serotonina** en la **amígdala**. La serotonina inerva la amígdala y los circuitos CSTC (córtex prefrontal, estriado y tálamo) regulando el miedo y la preocupación. Los **antidepresivos** que pueden **incrementar la producción de serotonina bloqueando el SERT** son eficaces para **reducir los síntomas de ansiedad y miedo** (como los **SSRI** y **SNRI**).

Un **agonista parcial de la serotonina (5HT1A)**, la **bupirona**, es reconocido como **ansiolítico general**, pero no como tratamiento para los subtipos de los trastornos de ansiedad.

### HIPERACTIVIDAD NORADRENÉRGICA EN LA ANSIEDAD

La **NE** tiene **control regulador en la amígdala** y en muchas áreas de proyección de la amígdala. Una **producción excesiva de NE del locus coeruleus** puede producir **hiperactivación autonómica** y desencadenar numerosos síntomas de **ansiedad y miedo** (pesadillas, hiperalerta, flashbacks y ataques de pánico).

El exceso de actividad noradrenérgica también puede reducir la eficacia del procesamiento de información en el **córtex prefrontal** (circuitos CSTC) y causar **preocupación** (esto puede deberse a una entrada excesiva de NE en los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-1 de la amígdala y córtex prefrontal). Los síntomas del **miedo** y **preocupación** pueden reducirse con **inhibidores de la recaptación de NE** (que desensibilizan los receptores beta-1) y con **bloqueadores alfa-1-adrenérgicos** (prazosina).

Los inhibidores de NE pueden empeorar los síntomas de ansiedad al principio, en cuanto se regulan a la baja o se desensibilizan los receptores de NE postsinápticos beta-1, se reducen los síntomas de miedo y preocupación.

## CONDICIONAMIENTO DEL MIEDO VS. EXTINCIÓN DEL MIEDO

### Condicionamiento del miedo

El **miedo se aprende** durante experiencias estresantes que se asocian con traumas emocionales y está influido por la **predisposición genética**, así como por la **exposición previa del individuo a factores ambientales de estrés** que pueden causar **sensibilización al estrés de los circuitos cerebrales** (Ej: abuso infantil).

Los miedos pueden ser “aprendidos”, y si no pueden ser “olvidados”, pueden progresar hacia trastornos de ansiedad o un episodio depresivo mayor (por lo menos un **30% de la población desarrollará un trastorno de ansiedad**, debido en gran parte a **entornos estresantes**).

La **amígdala** interviene en “recordar” los **estímulos asociados con una situación atemorizante**, lo consigue incrementando la eficiencia de la neurotransmisión de las sinapsis glutamatérgicas de la **amígdala lateral**, la cual actúa como **entrada sensorial** de esos **estímulos que proceden del tálamo o del córtex sensorial**. Esta entrada pasa después a la **amígdala central**, donde el condicionamiento al miedo mejora la eficiencia de la **neurotransmisión en otra sinapsis del glutamato**. Ambas sinapsis son **reestructuradas** y se fija un **aprendizaje permanente** en este circuito mediante los **receptores NMDA**, produciendo una **potenciación a largo plazo** y una **plasticidad sináptica**.

La **entrada a la amígdala lateral** está **modulada** mediante el **córtex ventromedial prefrontal (CVMPF)** y el **hipocampo**. Si el CVMPF no puede suprimir la respuesta al miedo a la altura de la amígdala, se desarrolla el **condicionamiento del miedo**. El **hipocampo recuerda el contexto del condicionamiento del miedo** y asegura que el miedo se dispara cuando se encuentra el estímulo atemorizante y sus estímulos asociados. Los tratamientos actuales para la ansiedad y el miedo actúan suprimiendo la producción del miedo de la amígdala.

### Nuevas estrategias para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Hay **2 formas de neutralizar el condicionamiento del miedo**:

- Facilitando el proceso de **extinción**
- Mediante el **bloqueo** (llamado **reconsolidación**)

### Extinción del miedo

La **extinción del miedo** es la **progresiva reducción de respuesta a un estímulo atemorizante**, y ocurre cuando el **estímulo se presenta repetidamente sin consecuencias adversas**. Más que revertir los cambios sinápticos del condicionamiento al miedo, lo que ocurre es una **nueva forma de aprendizaje con cambios sinápticos adicionales en la amígdala**, estos cambios pueden **suprimir síntomas de ansiedad y miedo inhibiendo el aprendizaje original** pero no retirándolo (la activación de la amígdala por el CVMPF ocurre mientras el hipocampo “recuerda” el contexto en el que el estímulo atemorizante no generó ninguna consecuencia adversa, entonces el miedo no se activa).

La extinción del miedo predomina cuando el refuerzo sináptico y la potenciación a largo plazo en el nuevo circuito es capaz de producir vías gabaérgicas inhibitorias que pueden superar a la vía glutamatérgica excitatoria del circuito preexistente de condicionamiento del miedo.

A diferencia del condicionamiento del miedo, la **extinción del miedo es lábil** y tiende a **revertir** todo el tiempo. El **condicionamiento del miedo puede volver si el antiguo miedo se presenta en un contexto diferente** del aprendido.

La investigación actual en psicoterapia está estudiando cómo ciertos fármacos podrían reforzar el aprendizaje de extinción mediante un refuerzo farmacológico de las sinapsis. Una de las ideas consiste en potenciar la activación de los receptores NMDA al mismo tiempo que el paciente recibe exposición sistemática al estímulo temido durante sesiones de terapia cognitivo conductual. Esto se puede hacer con agonistas de acción directa como la D-cicloserina o con agentes de refuerzo indirecto de glicina (como los inhibidores selectivos de la recaptación de glicina, SGRIs).

### Reconsolidación

Los recuerdos emocionales pueden ser debilitados o incluso borrados. Una vez que los recuerdos emocionales han sido consolidados como condicionamiento del miedo, los experimentos demuestran que no son necesariamente permanentes, sino que pueden cambiar cuando se recuperan.

La reconsolidación es el estado en el que la reactivación de un recuerdo que produce miedo se vuelve lábil y se requiere una síntesis de proteínas para mantener el recuerdo intacto (los bloqueadores beta interrumpen la reconsolidación de los recuerdos del miedo y la formación del condicionamiento al miedo).

## TRATAMIENTOS PARA LOS SUBTIPOS DE TRASTORNO DE ANSIEDAD

### Trastorno de ansiedad generalizada

Los tratamientos de primera línea incluyen SSRI y SNRI (también benzodiazepinas, buspirona y ligandos como pregabalina y gabapentina). No es buena idea administrar benzodiazepinas a un paciente TAG que abusa de otras sustancias.

La remisión de todos los síntomas en pacientes con TAG que están tomando un SSRI o SNRI puede ser más lenta que en la depresión (puede tardar 6 meses o más). Una falta de respuesta a los tratamientos de primera línea puede llevar a ensayos antidepressivos sedantes como la mitazapina, trazodona o los tricíclicos (incluso antihistamínicos sedantes como la hidroxicina).

Otros tratamientos que pueden ayudar son los hipnóticos para el insomnio resistente, los antipsicóticos para los síntomas graves y la psicoterapia cognitivo conductual. Los barbitúricos y el meprobamato no se consideran apropiados en la actualidad.

### Trastorno de pánico

Los tratamientos de primera línea incluyen SSRI e IRSN, ligandos (están aprobados en Europa pero no en EEUU) y benzodiazepinas. Los tratamientos de segunda línea incluyen antidepressivos tricíclicos.

La terapia cognitivo conductual es una alternativa o refuerzo para potenciar la psicofarmacología y disminuir conductas evitativas fóbicas.

### Trastorno de ansiedad social

Los tratamientos de primera línea consisten en SSRI e IRSN y ligandos (aunque está aceptado el uso de benzodiazepinas). Los beta bloqueadores junto a benzodiazepinas pueden ser útiles en pacientes con tipos leves de ansiedad social. La terapia cognitivo conductual a veces es mejor que los fármacos.

### Trastorno de estrés postraumático

Los tratamientos para el TEPT no son tan efectivos como en otros trastornos de ansiedad. Los SSRI y los IRSN son efectivos y son considerados tratamientos de primera línea, pero suelen dejar al paciente con síntomas residuales (insomnio). La mayoría de los pacientes TEPT no se tratan con monoterapia.



# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO II: TRASTORNOS DEL SUEÑO Y DE LA VIGILIA

### NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO Y DE LA VIGILIA

#### El espectro de la activación

El **insomnio** y la **somnolencia diurna** excesiva forman parte de un **espectro** que va desde el **estado de activación deficiente** hasta el de **activación excesiva**.



- **INSOMNIO**: estado de hiperactivación en la noche
- **SOMNOLENCIA**: estado de hipoactivación diurna

Los **neurotransmisores** implicados en el **sueño/vigilia** son:

- **Histamina** (H)
- **Dopamina** (DA)
- **Noradrenalina** (NE)
- **Serotonina** (5HT)
- **Acetilcolina** (Ach)

Todos forman parte del **sistema reticular activador ascendente**, que **regula el estado de activación** de forma **gradual**.

#### El interruptor del sueño/vigilia

Existe un conjunto de **circuitos** en el **hipotálamo** que **regulan el sueño/vigilia** de manera **discontinua** (como un **interruptor** de encendido/apagado). El "**botón de encendido**" se conoce como "**promotor del despertar**" y se localiza en los **núcleo tuberomamilar** (NTM) del **hipotálamo**. El "**botón de apagado**" se conoce como "**promotor del sueño**" y está en los **núcleos preópticos ventrolaterales** (POVL) del **hipotálamo**.

Otros 2 conjuntos de **neuronas** que **actúan como reguladoras** del mecanismo **sueño/vigilia** son:

- Las **neuronas orexinérgicas** del **hipotálamo lateral** (el **hipotálamo lateral** **estabiliza** y **estimula el despertar** a través de la **orexina/hipocretina**)
- Las **neuronas sensibles a la melatonina** de los **núcleos supraquiasmáticos** (NSQ)

El **neurotransmisor adenosina** se asocia con el **ciclo homeostático**, se **acumula** durante el **día** y **disminuye** durante la **noche** (la **cafeína** es un **antagonista** de la **adenosina**, lo que explica su capacidad para despertar y reducir el cansancio).

Dos **neurotransmisores** regulan el **interruptor sueño/vigilia**:

- La **histamina** desde los **núcleos tuberomamilares**
- El **GABA** desde los **núcleos preópticos ventrolaterales**

Cuando el **interruptor sueño/vigilia** está **activado**, el **promotor de la vigilia** se **activa** y se **descarga** la **histamina**. Cuando el día va pasando, las **vías circadianas** del despertar van disminuyendo y los **circuitos homeostáticos** del sueño se incrementan (esto ocurre en el **córtex** para proporcionar **activación** y en el **POVL** para **inhibir** al **promotor de la vigilia**). Según **avanza el día** el impulso del **sueño homeostático** **aumenta**, y finalmente el **promotor del sueño** de los **POVL** se **dispara** y **apaga** el **interruptor sueño/vigilia** liberando **GABA** en los **NTM**.

Los **trastornos** caracterizados por la **somnolencia diurna excesiva** se pueden explicar como una **desconexión del interruptor sueño/vigilia** durante el día. Los **tratamientos** para **fomentar la vigilia** se basan en la **liberación de histamina desde las neuronas de los NTM (modafinilo)**.

Los **trastornos** caracterizados por el **insomnio** se explican como una **activación del interruptor sueño/vigilia** durante la **noche**. El **insomnio** se puede **tratar** con **agentes que refuerzan la acción GABA** (inhibiendo al **promotor de la vigilia**) o a través de **agentes que bloquean la acción de la histamina** liberada desde el promotor de la vigilia que actúa sobre los receptores de histamina postsinápticos.

La **alteración del ritmo circadiano** puede producir **trastorno** por:

- **Fase retrasada**: el promotor del sueño y el interruptor se activan muy tarde (se despiertan tarde), se debe administrar luz matinal o melatonina nocturna
- **Fase avanzada**: el promotor de vigilia y el interruptor se activan muy pronto (se despiertan muy temprano), hay que administrar luz nocturna o melatonina matinal

### Histamina

La **histamina** se produce a partir del **aminoácido histidina** que es convertido en histamina a través de la **enzima histidina descarboxilasa (HDC)**. La histamina se **inactiva** con la actuación de **2 enzimas secuenciales**: la **histamina-N-metil transferasa**, que transforma la **histamina** en **N-metil-histamina**; y la **MAO-B**, que la transforma en una **sustancia inactiva**. Parece que **no existe bomba de recaptación** para la histamina.

El **receptor postsináptico** de histamina **H1** es la **diana** de los **antihistamínicos**. Cuando la **histamina** actúa sobre los **receptores de histamina**, activa la **proteína G** asociada al sistema de **segundos mensajeros** que activa al **fosfatidil inositol** y al **factor de transcripción cFOS** (dando lugar al estado de **vigilia, alerta y actividad procognitiva**). Cuando se **bloquean** los receptores **H1** se interfiere la función promotora de la vigilia de la histamina, produciendo **sedación, somnolencia o sueño**.

Los receptores de histamina **H2** también activan la **proteína G** del sistema de **segundos mensajeros** con **cAMP, fosfoquinasa A** y el **producto genético CREB**. La acción de los receptores **H2** no está asociada directamente con el estado de alerta.

Los receptores **H3** son **presinápticos** y funcionan como **autorreceptores**, cuando la **histamina se une** a estos receptores se produce un **descenso de su liberación**. Los **antagonistas H3** **desinhiben** la liberación de histamina (lo que **refuerza** la **activación** y la **cognición**).

La **histamina** también actúa en los **receptores NMDA**, cuando la histamina se difunde en una **sinapsis de glutamato** esta actúa en un **emplazamiento modulador alostérico**, llamado **emplazamiento de la poliamina** (y puede **modificar la acción del glutamato en los receptores NMDA**).

Todas las **neuronas de histamina** se forman en el **núcleo tuberomamilar** del **hipotálamo**.

### INSOMNIO E HIPNÓTICOS

#### ¿Qué es el insomnio?

El **insomnio** puede ser tanto un **síntoma** como un **trastorno**.

#### ¿Un tratamiento crónico para el insomnio crónico?

El **insomnio** puede ser **crónico** y puede requerir un **tratamiento crónico**. Los **hipnóticos** que se utilizan de **forma crónica** son aquellos que logran **optimizar la vida media**, alcanzando un **inicio rápido de acción** y unos **niveles en plasma por encima de la concentración mínima efectiva** (pero solo hasta la hora de despertar).

Los **estudios mejor desarrollados a largo plazo** se han realizado con **Eszopidona**, que ha mostrado una **mínima tolerancia, dependencia y abstinencia** en su uso durante meses.

Los **hipnóticos de vida media muy prolongada** (+24h) como el **Flurazepam**, pueden **acumularse** y producir **deterioro**. Los hipnóticos de **vida media moderada** (13-30h) como el **Estazolam** o la **Mirtazapina**, **no se eliminan hasta después de levantarse**, produciendo **resaca** (sedación, fallos en la memoria...). Los hipnóticos de **vida media ultracorta** (1-3h) como el **Triazolam** o la **Melatonina**, pueden **eliminarse antes de despertar**, provocando **despertares nocturnos**.

### Hipnóticos benzodiazepínicos

Las **benzodiazepinas** son consideradas **segunda línea** en su uso como **hipnóticos**. Pueden funcionar en el **insomnio asociado a enfermedades psiquiátricas o médicas**.

### Moduladores alostéricos positivos (PAMs)

Estos hipnóticos actúan en los **receptores GABA** para **reforzar la acción del GABA**. Los PAMs **Zaleplon**, **Zolpidem** y **Zopiclona** parecen **unirse al receptor GABA-A**, no producen alto grado de tolerancia o dependencia.

### Insomnio psiquiátrico y los PAMs GABA-A

El **insomnio** es un **síntoma residual** común de los **trastornos psiquiátricos**. El **insomnio** tratado con **Eszopiclona** asociada a un **ISRS** mejora los síntomas del **trastorno de ansiedad generalizada** y de la **depresión**, logrando un alto grado de remisión.

### Hipnóticos melatoninérgicos

La **Melatonina** es el **neurotransmisor secretado por la glándula pineal** y actúa especialmente en el **núcleo supraquiasmático (NSQ)** regulando los ritmos circadianos.

El **antidepresivo melatoninérgico agomelatina** cambia los ritmos circadianos en sujetos **deprimidos con desfase**. La propia **melatonina** y los **agonistas selectivos del receptor de melatonina (ramelteon o tasimelteon)**, tienen acciones parecidas en el **cambio de los ritmos circadianos en individuos sin depresión** pero que tienen **desfase**.

La **Melatonina** y los **agonistas selectivos de melatonina** son **hipnóticos efectivos para el inicio del sueño**.

La **Melatonina** actúa no solo en los **receptores de melatonina MT1 y MT2**, sino también en un tercer sitio llamado **melatonina 3**, que es la **enzima NRH (quinona oxirreductasa 2)**.

El receptor **MT1** media la **inhibición del NSQ**, atenuando los signos activadores y **mejorando el sueño**. El receptor **MT2** media los **cambios de fase en el sueño** y los **efectos de los ritmos circadianos en el ciclo normal de sueño/vigilia**.

### Hipnóticos serotoninérgicos

El más conocido es la **trazodona**, que tiene una **vida media de 6-8h**, es efectivo como **hipnótico** cuando se da a **dosis bajas (25-150mg por la noche)**. La **trazodona** tiene **acciones antihistamínicas H1**, es también **antagonista alfa-1-adrenérgico** y **antagonista 5HT2C**.

### Antagonistas H1 como hipnóticos

Los **antihistamínicos** son sedantes y facilitadores del sueño (sobre todo los que contienen **difenhidramina** o **doxilamina**). Los **antagonistas H1** también tienen **acciones antagonistas muscarínicas M1** (efectos **anticolinérgicos**, **visión borrosa**, **estreñimiento**, **sequedad bucal**, **problemas de memoria**...).

Están empezando a surgir descubrimientos de la investigación clínica sobre los **antagonistas específicos H1** como **hipnóticos**, como es el caso de la **Doxepina**, que a **dosis altas (150-300mg)** funciona como **antidepresivo tricíclico**, pero a **dosis bajas (1-6mg)** es **antagonista específico H1**, produciendo **inducción rápida al sueño** que se mantiene **toda la noche** sin efectos de resaca al día siguiente (tampoco produce tolerancia ni aumento de peso).

### Insomnio relacionado con el síndrome de piernas inquietas

Una **causa** común de **insomnio** es el **síndrome de piernas inquietas**, el tratamiento de **primera línea** consiste en **agonistas de dopamina** (ropinirol o pramipexol), **suplementos de hierro** o **levodopa**; y el tratamiento de **segunda línea** es con **gabapentina** o **pregabalina**.

### Regulación del sueño de onda lenta

Un sueño de onda lenta alterado puede contribuir a una reducción del sueño reparador y a la aparición de cansancio diurno. Pacientes que sufren procesos dolorosos y tienen un sueño de onda lenta alterado experimentan un empeoramiento subjetivo del dolor durante el día. Igualmente, pacientes con trastornos depresivos y sueño de onda lenta deficiente pueden sufrir empeoramiento de los síntomas de fatiga, apatía o disfunción cognitiva.

Algunos **antidepresivos serotoninérgicos** (SSRI, SNRI), **estimulantes** o **antidepresivos estimulantes** (IRND) pueden **interferir en el sueño de onda lenta**. Pero también hay **agentes capaces de mejorar el sueño de onda lenta** como la **pregabalina** o la **gabapentina**, el **inhibidor de la recaptación de GABA** tiagabina, los **antagonistas 5HT<sub>2A</sub>** y **5HT<sub>2C</sub>** (trazodona) y el **GBH**.

### Antagonistas de orexina como nuevos hipnóticos

Las **neuronas de orexina** se localizan en las **áreas hipotalámicas lateral, perifornical y posterior**. Estas neuronas forman los **neurotransmisores de orexina A y orexina B**, que son **liberados en los centros neurotransmisores monoaminérgicos** en el tallo cerebral. Las **acciones postsinápticas de las orexinas** son mediadas por los **receptores orexina 1 y orexina 2**. El neurotransmisor **orexina A** interactúa con los **receptores 1 y 2**, pero la **orexina B** solo con el **2**.

Los **receptores de orexina 1** tienen una expresión alta en el **locus coeruleus** (sitio de las **neuronas noradrenérgicas**), los receptores de **orexina 2** tienen una alta expresión en el **núcleo tuberomamilar** (sitio de las **neuronas histaminérgicas**). Se cree que el **efecto de la orexina sobre la vigilia** es mediado por la **actividad de las neuronas histaminérgicas tuberomamilares** que expresan los **receptores de orexina 2**.

Las **orexinas** también **regulan la ingesta, la alerta y la recompensa** por medio de los **receptores de orexina 1**.

La **falta de orexina** está relacionada con la **narcolepsia**. Tanto los **antagonistas duales del receptor de orexina (DORAs)** para los receptores de orexina 1 y 2, como los **antagonistas sencillos del receptor de orexina (SORA1s y SORA2s)** tienen **eficacia en el insomnio**.

El **Suvorexant (DORA)** mejora el inicio y el mantenimiento del sueño y no tiene efectos secundarios como dependencia, abstinencia, confusión, amnesia... Los **SORA 1** se utilizan en el **ansia de drogas o alimentación**, y los **SORA 2** se utilizan como **hipnóticos**.

### SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA (HIPERSOMNIA) Y AGENTES QUE FOMENTAN LA VIGILIA

La causa más frecuente de **somnolencia diurna** es la **excesiva privación del sueño**, y su **tratamiento** consiste en **dormir**. Otras causas de una **somnolencia diurna excesiva** son los **problemas de sueño nocturno**, los **trastornos psiquiátricos**, determinados **fármacos** y **enfermedades médicas**.

Para la **evaluación de la hipersomnía** se utiliza:

- **Entrevista** directa al paciente y a su pareja
- **Cuestionarios subjetivos:** escala de somnolencia de Epworth
- **Pruebas objetivas:** polisomnografía nocturna, test de latencia múltiple del sueño, test de mantenimiento de la vigilia..

### ¿Qué hay de malo en estar somnoliento?

Los pacientes con excesivo sueño diurno tienen **problemas con sus funciones cognitivas**. Los pacientes con narcolepsia o con privación del sueño pueden activar, con mucho esfuerzo, el **córtex prefrontal dorsolateral**, pero **no pueden mantenerlo activo**.

Los **agentes que fomentan la vigilia** optimizan e incrementan la acción de la **dopamina** en el **córtex prefrontal dorsolateral**.

### Mecanismo de acción de los agentes que fomentan la vigilia

#### **Modafinilo**

Es un agente **promotor de la vigilia**, su principal acción es una **inhibición débil del DAT**, que produce un **aumento de la activación tónica que desencadena liberación de histamina de los núcleos tuberomamilares y liberación de orexina en el hipotálamo lateral**.

Un nuevo agente promotor de la vigilia es el **enantiómero R del modafinilo**, llamado **armodafinilo**, que se caracteriza por necesitar un **largo periodo de tiempo hasta llegar a niveles pico**, tiene una **vida media más larga** y alcanza los **niveles más altos en plasma** a las **6-14h**. Consigue una **mayor liberación fásica de dopamina**, lo que elimina la necesidad de una segunda dosis diaria.

#### **Cafeína**

Actúa sobre unos **neurotransmisores endógenos** llamados **purinas (adenosina)**. Las **purinas reducen la unión de la dopamina a los receptores D2**. La **cafeína** es **antagonista de los receptores de adenosina**, por lo que **aumenta la acción de la dopamina**, produciendo un efecto **estimulante**.

#### **GHB**

El **gammahidroxibutirato** o **GHB** se conoce también como **oxibato de sodio**. Se forma a partir del **GABA** y actúa sobre los **receptores GABA-B** como **agonista parcial**. Es un **producto endógeno** presente en el cerebro con sus propios receptores.

Está aprobado para el **tratamiento de la somnolencia diurna excesiva** asociada a **narcolepsia** o **cataplexia**. Promueve la vigilia actuando sobre el sueño de onda lenta durante la noche, haciendo que se descance más. A veces se utiliza para tratar la **fibromialgia**.

# PSICOFARMACOLOGÍA

## CAPÍTULO 14: IMPULSIVIDAD, COMPULSIVIDAD Y ADICCIÓN

### INTRODUCCIÓN

La **impulsividad** implica a un circuito cerebral del **estriado ventral**, relacionado con el **tálamo**, el **córtex prefrontal ventromedial (CPFVM)** y el **córtex cingulado anterior**.

La **compulsividad** implica un circuito cerebral compuesto por el **estriado dorsal**, el **tálamo** y el **córtex orbitofrontal (OFC)**.

### Términos clave

- **ABUSO**: autoadministración (no aprobada culturalmente) de cualquier droga con consecuencias adversas.
- **ABSTINENCIA**: reacciones psicológicas y fisiológicas por la interrupción brusca de una sustancia que produce dependencia.
- **ADICCIÓN**: abuso de fármacos/drogas con dependencia al consumo, necesidad de asegurar su suministro y tendencia a recaer tras su interrupción.
- **COMPULSIVIDAD**: acciones repetitivas e inadecuadas que no tienen relación con el objetivo general y que dan lugar a hechos no deseados. Conducta que continua aún con consecuencias adversas.
- **DEPENDENCIA**: estado fisiológico de adaptación producido por la administración repetida de una sustancia que se retira de forma abrupta.
- **HÁBITO**: respuesta desencadenada por estímulos ambientales condicionados.
- **IMPULSIVIDAD**: tendencia actuar prematuramente sin reflexión que suele tener consecuencias no deseadas.
- **REBOTE**: expresión exagerada de la afección original que se experimenta después de la interrupción de un tratamiento efectivo.
- **REFUERZO**: tendencia de una sustancia que produce placer.
- **RECAÍDA**: reaparición, tras la interrupción de un tratamiento efectivo, de la afección original.
- **TOLERANCIA**: cuando una dosis de una sustancia produce cada vez un efecto menor, o cuando hay que administrar dosis mayores para conseguir los mismos efectos que con la dosis inicial.
- **TOLERANCIA Y DEPENDENCIA CRUZADAS**: capacidad de una droga de suprimir las manifestaciones de dependencia producidas por otra y mantener el estado de dependencia.

### EL CIRCUITO MESOLÍMBICO DOPAMINÉRGICO COMO LA VÍA FINAL COMÚN DE LA RECOMPENSA

Todos los **fármacos** que pueden dar lugar a **adicción** aumentan la **dopamina** en el **estriado ventral (núcleo accumbens)**. La **vía final común** de **refuerzo** y **recompensa** en el cerebro es la **vía dopaminérgica mesolímbica**.

Puede haber "**subidones naturales**" de **DA** a través de: **logros personales, placeres...** que están mediados por **endorfinas, anandamida, acetilcolina y DA**, y producen el **refuerzo normal** de las **conductas adaptativas**.

También puede haber **liberación más explosiva y placentera** de **DA** en la **vía mesolímbica** debido a: **drogas de abuso, conductas maladaptativas** (apuestas, internet, compras, comida). Y esto puede producir una **neuroadaptación** en el **circuito del estriado ventral** dando lugar a un **circulo vicioso** de **abuso, adicción, dependencia, tolerancia y abstinencia**.

Con la **repetición** (o **administración repetida**), el **aumento de DA migra al estriado dorsal**, apareciendo la **compulsividad**.

## ADICCIONES A SUSTANCIAS

Algunas drogas son más adictivas que otras, y algunos individuos pueden ser más impulsivos por naturaleza o tener un sistema de recompensa genéticamente disfuncional.

El uso agudo de una droga causa liberación de DA en el estriado, produciendo un gran aumento de DA y su activación fásica.

La **tasa de captación** de la **droga** depende de la **vía de administración** (vía intravenosa o inhalada producen la **absorción más rápida**, seguido de la **esnifada**). La **absorción más rápida** produce **mayor refuerzo**.

### Estimulantes

La **velocidad** con que una **droga entra en el cerebro** dicta el **grado de "subidón"** subjetivo.

Aunque las **acciones terapéuticas** de los **estimulantes** están dirigidas al **córtex prefrontal** para reforzar la **neurotransmisión** de NE y DA, los **efectos de refuerzo y abuso de los estimulantes** están dirigidos a la **liberación de DA** en el **núcleo accumbens**.

A largo plazo, no es la recompensa de la droga, sino la **anticipación de la recompensa**, la que está relacionada con la **búsqueda de la droga**. Las **neuronas dopaminérgicas dejan de responder al elemento de refuerzo primario** (droga) para **responder al estímulo condicionado** (visión de la droga). Las respuestas condicionadas subyacen a las ansias por el consumo y el aumento de **dopamina migra al estriado dorsal**.

El **metilfenidato** y las **anfetaminas** son **inhibidores DAT y NET**, la **cocaína** es **inhibidor DAT, NET y SERT**. Dosis altas de estimulantes pueden provocar: temblores, labilidad emocional, irritabilidad, pánico, conductas repetitivas... Y dosis repetitivas más altas pueden provocar: paranoia, alucinaciones, hipertensión y taquicardia (en sobredosis puede ocurrir fallo cardíaco, apoplejía y convulsiones).

**No** hay ningún **tratamiento aprobado para la adicción a estimulantes**. Algunos **posibles tratamientos** futuros son: **vacuna para la cocaína**, **Naltrexona** (antagonista opioide) o **Buprenorfina** (agonista parcial opioide).

### Nicotina

Más de la mitad de todos los cigarrillos son consumidos por pacientes con un trastorno psiquiátrico (**fumar es la comorbilidad más frecuente** entre los pacientes con **trastorno mental grave**). Entre el **40-50%** de los pacientes sometidos a alguna **práctica psicofarmacológica** fuma.

La **nicotina** actúa sobre los **receptores colinérgicos de nicotina** en los circuitos de la recompensa, las acciones de la **nicotina** en el **área tegmental ventral** son las que están **ligadas a la adicción**.

La **activación** de los **receptores postsinápticos de nicotina  $\alpha 4 \beta 2$**  en las **neuronas dopaminérgicas** producen la **liberación de DA** en el **núcleo accumbens**. La activación de los **receptores presinápticos de nicotina  $\alpha 7$**  en las **neuronas glutamatérgicas** producen **liberación de glutamato** y de **DA** en el **núcleo accumbens**.

La **nicotina** también **desensibiliza** los **receptores postsinápticos  $\alpha 4 \beta 2$**  en las **interneuronas inhibitorias GABAérgicas**, lo que produce la **desinhibición de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas** y la **liberación de DA** en el **núcleo accumbens**.

A **largo plazo**, la **nicotina desensibiliza los receptores  $\alpha 4 \beta 2$** , dejando de reaccionar frente a la nicotina (cuando los receptores se **re-sensibilizan** se inicia el **craving** y el **síndrome de abstinencia por falta de DA**). Con la **desensibilización crónica** los **receptores  $\alpha 4 \beta 2$**  se regulan al alza para compensar (se **amplifica el craving** cuando los **receptores extra se re-sensibilizan**).

Las **acciones de la nicotina** sobre los **receptores nicotínicos postsinápticos  $\alpha 7$**  en el **córtex prefrontal** pueden estar ligados a las **acciones procognitivas y de alerta mental**, pero **no** a **acciones adictivas**.

Para **tratar la dependencia** a la nicotina:

- Se administra **nicotina por una vía distinta a la fumada**, lo que produce **liberación constante** de nicotina y **desensibilización de los receptores nicotínicos re-sensibilizados**
- **Vareniclina**: es un **agonista parcial selectivo** del **receptor nicotínico  $\alpha 4 \beta 2$**  que estabiliza los canales en un estado abierto con menor frecuencia
- **Bupropion**: **reduce el craving inhibiendo la recaptación** de **DA** y **NE**

### Alcohol

Se estima que el **85%** de los **alcohólicos también fuma**.

El **alcohol aumenta la neurotransmisión inhibitoria en las sinapsis GABAérgicas** (aumenta la liberación de GABA debido al bloqueo de los receptores GABA-B presinápticos). El alcohol también **disminuye la neurotransmisión excitatoria en las sinapsis glutamatérgicas** (actuando en los receptores glutamatérgicos metabotrópicos presinápticos y en los canales de calcio regulados por voltaje). Además, **aumenta la DA actuando sobre receptores opiáceos** (en las sinapsis opioides del circuito de recompensa mesolímbico) **liberando opioides endógenos** (encefalina).

Para el **tratamiento de la dependencia al alcohol**:

- **Naltrexona**: **bloquea los receptores opioides**, disminuyendo la euforia y el subidón tras el consumo. La **formulación intramuscular (XR-Naltrexona) una vez al mes** refuerza la adherencia al tratamiento.
- **Acamprosato**: al dejar el alcohol tras un consumo crónico hay cambios adaptativos (sobreexcitación por glutamato y déficit de GABA). El **acamprosato puede sustituir al alcohol durante su abandono**, ya que **mitiga la hiperactividad del glutamato y la deficiencia de GABA**.
- **Disulfiram**: es un **inhibidor irreversible de la aldehído deshidrogenasa**. Al ingerir alcohol se acumula el acetaldehído a **niveles tóxicos**, lo que causa una **experiencia aversiva** (calor, náuseas, vómitos, hipotensión...), y se **condiciona una respuesta negativa al alcohol**.

Otros **agentes experimentales** para tratar la **dependencia al alcohol** son:

- Topiramato
- Antagonistas 5HT<sub>3</sub>
- Antagonistas del receptor canabinoide CBI
- Nalmefeno (antagonista opioide)

### Hipnóticos sedantes

Los hipnóticos sedantes incluyen los **barbitúricos** (y agentes relacionados como el **etclorvinol** y **etinamato**), **hidrato de cloral** y **derivados de la piperidindiona** (glutimida y metiprilon).

El mecanismo de acción de los **hipnóticos sedantes** consiste en **unirse a los lugares de modulación alostérica positiva (PAMs)** en los **receptores GABA-A**.

Las **benzodiazepinas** actúan en los **receptores GABA-A** en las **subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  y  $\alpha 5$** . Los **barbitúricos** son **menos seguros** que las benzodiazepinas en caso de sobredosis y **causan más dependencia**, con reacciones de abstinencia más peligrosas (en caso de **abstinencia** hay que **reintroducirlos y retirarlos progresivamente**).

### Opioides

Los opioides actúan como **neurotransmisores de las neuronas que parten desde el núcleo arcuato** y que se **proyectan al VTA y al núcleo accumbens**, liberando **encefalina**.



Los **opioides endógenos** derivan de los **precursores POMC, proencefalina y prodinorfina**. Las **endorfinas, encefalinas y dinorfinas** se almacenan en las **neuronas opioides** y se **liberan** durante la **neurotransmisión** para mediar el **refuerzo** y el **placer**.

Los **opiáceos exógenos** (analgésicos, heroína...) actúan como **agonistas de los receptores opioides** induciendo la euforia. Crean **tolerancia** y **dependencia** con mucha facilidad. En **sobredosis** pueden producir **depresión respiratoria** y **coma**.

Para el **tratamiento de la dependencia a opioides**:

- **Naloxona y Naltrexona**: son **antagonistas opiáceos** que pueden revertir la **acción aguda de opioides**.
- **Clonidina**: es un **agonista  $\alpha_2$  adrenérgico** que puede **reducir la hiperactividad autonómica** durante la **abstinencia** y **ayudar** en el proceso de **desintoxicación**.
- **Metadona**: **ayuda en la desintoxicación**, se administra por **vía oral** y con una **reducción progresiva**.
- **Naloxona y Buprenorfina**: son **agonistas opiáceos parciales**.
- **Naltrexona de liberación prolongada intramuscular**: para **pacientes** que pueden dejar de tomar opioides **sin abstinencia grave**.

### Marihuana

Hay **2 receptores cannabinoides**, el **CBI** que está en el **cerebro**, y el **CB2** que se encuentra en el **sistema inmune** (el receptor **CB2** puede mediar también las propiedades de **refuerzo del alcohol** y algunos **alimentos**).

La **anandamina** es un **endocannabinoide** que es un **lípidio** (ácido graso).

Al **fumar** se liberan **cannabinoides** que interactúan con los receptores **CBI**, desencadenando la **liberación de DA** en el sistema de recompensa mesolímbico. El **Rimonabant** es un **antagonista selectivo** del receptor **CBI**.

### Alucinógenos

Los **alucinógenos** actúan en las **sinapsis serotoninérgicas** del sistema de recompensa. Producen una **intoxicación** asociada con cambios en **experiencias sensoriales** (ilusiones visuales, alucinaciones, consciencia aumentada...) estas **alucinaciones** pueden ser **psicodélicas** y **psicótico-miméticas**.

La principal acción de los **alucinógenos** es como **agonistas 5HT<sub>2A</sub>**, aunque también actúan sobre los **receptores 5HT<sub>1A</sub>** y **5HT<sub>2C</sub>** y sobre los **receptores de NE** y **DA**.

Los **alucinógenos** comunes incluyen **2 clases**:

1. La primera clase se parece a la **serotonina (indolalquilaminas)**, e incluyen a los **alucinógenos clásicos** como el **LSD, psilocibina** y **dimetilriptamia**.
2. La segunda clase se parece a la **noradrenalina** y a la **dopamina** (y se asocian con las **anfetaminas**), e incluyen a la **mescalina, DOM**..

La **química sintética** ha traído nuevas **drogas "de diseño"** como el **MDMA** y el "**Foxy**", que son tanto **estimulantes** como **alucinógenos**, y producen un estado subjetivo llamado "**éxtasis**" (el **MDMA** es un potente **inhibidor del SERT** y **liberador de serotonina**).

Los **alucinógenos** pueden producir **tolerancia** tras una **única dosis** (por la **desensibilización** de los **receptores 5HT<sub>2A</sub>**).

### Drogas de discoteca y otras

La **fenciclidina (PCP)** y la **quetamina** son **antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA**. Ambos fueron desarrollados **originalmente** como **anestésicos**.

También se abusa del **GBH** por sujetos que buscan "colocarse" o por **abusadores sexuales** (es **agonista** de los **receptores GHB** y los **receptores GABA-B**).

Los **inhalantes** como el **tolueno** liberan **DA** directamente al **núcleo accumbens**.

### LA OBESIDAD COMO TRASTORNO IMPULSIVO-COMPULSIVO

La **obesidad** se define por un **IMC igual o superior a 30**. No todas las personas obesas tienen compulsividad alimentaria.

Los **estimulantes** como la **nicotina**, **bupropion**, **naltrexona**, **topiramato** y **zonisamida** **reducen el apetito**, pero, la **marihuana** y los **antipsicóticos atípicos** lo **aumentan**.

La **base neurológica del comer y el apetito** está relacionada con el **hipotálamo** y sus conexiones con las **vías de recompensa**.

Para el **tratamiento** de la **obesidad**:

- **Fentermina y Topiramato**: la fentermina bloquea el DAT y el NET en el hipotálamo, estimulando a las neuronas de proopiomelancortina (POMC) en las vías de supresión del apetito, y aumenta la liberación de la hormona  $\alpha$ -MSH, estimuladora de melanocitos, que se une a los receptores de melancortina (MCHR) suprimiendo el apetito. Si la fentermina se administra junto con topiramato se reduce la dosis y con ello los efectos secundarios. El topiramato potencia las acciones inhibitorias del GABA y reduce las acciones excitatorias del glutamato (inhibiendo la vía de la estimulación del apetito).
- **Bupropion y naltrexona**: el bupropion inhibe la recaptación de NE y DA en el hipotálamo, suprimiendo el apetito a través de las neuronas POMC. También activa una vía de feedback negativo mediada por beta-endorfinas que limita la activación de las neuronas POMC. La naltrexona puede eliminar el feedback opioide negativo y potenciar el bupropion.
- **Lorcaserina**: es un agonista selectivo 5HT<sub>2C</sub> que activa la vía de supresión del apetito POMC (lo que produce supresión del apetito y pérdida de peso).

### TRASTORNOS IMPULSIVOS-COMPULSIVOS DE LA CONDUCTA

Las propias **conductas pueden causar refuerzo y adicción**. Muchos **impulsos pueden convertirse en trastornos impulsivos-compulsivos cuando tienen lugar en exceso** (ludopatía, internet, piromanía, cleptomanía...).

Los **trastornos del neurodesarrollo** pueden tener **síntomas de impulsividad/compulsividad** (TDHA, TEA, síndrome de Tourette, trastorno por tics...).

Puede haber **violencia impulsiva** en los **trastornos psicóticos**, la **manía bipolar**, el **trastorno de personalidad borderline**, el **trastorno explosivo intermitente** y en el **trastorno oposicionista desafiante**.

Los **trastornos antisociales** pueden mezclar **agresividad manipuladora y planificada** con **agresividad impulsiva**.

### Trastorno obsesivo compulsivo

Las **compulsiones más comunes** son las de **comprobación y limpieza**. En estos pacientes hay **falta de procesamiento eficiente de información** en el **córtex orbitofrontal** y **falta de flexibilidad cognitiva**, no pudiendo inhibir sus respuestas o hábitos.

El tratamiento de **primera línea** consiste en un **inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina** (si esto fracasa, habría que **reforzar** con un **antipsicótico atípico**, con **benzodiazepinas**, **litio** o **buspirona**).