



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

TRANQUILIZANTES Y ANTIDEPRESIVOS

=====

INTERACCION CON OTROS FARMACOS

=====

Dr. Jorge Münzenmayer B.

Las drogas psicotrópicas se clasifican en:

1. Psicolépticos o depresoras:
 - a. hipnóticas
 - b. neurolépticos (tranquilizantes mayores)
 - c. tranquilizantes menores
2. Psicoanalépticos o estimulantes:
 - a. estimulantes psíquicos
 - b. drogas antidepresivas
3. Psicodislépticos: alucinógenos.

DROGAS TRANQUILIZANTES

=====

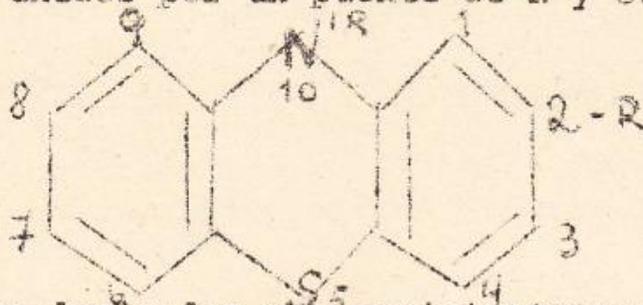
1. Generalidades: Calman la hiperexcitabilidad nerviosa sin embotar la conciencia y sin tendencia al sueño en dosis usuales. Actúan a nivel subcortical y sistema activador mesodiencefálico, disminuyendo "el bombardeo" emocional cortical.
2. Peligro de tranquilizantes:
 - Peligros físicos de reacciones adversas
 - Peligro de dependencia
 - Peligro emocional creado por la droga en personas nor males.

3. Nomenclatura y clasificación: existen 2 clases fundamentales:
- 3.1. Tranquilizantes mayores, que poseen los siguientes subgrupos:
- fenotiacinas (poca dependencia)
 - butirofenonas
 - alcaloides de la rauwolfia
- 3.2. Tranquilizantes menores: (causan dependencia). Tienen los siguientes sub-grupos:
- alquildioles
 - benzodiazepinas
 - derivados del difenilmetano (hoy ya no se usa).

I. FENOTIACINAS

A. Origen y Química

Es un núcleo formado por tres anillos, dos anillos bencénicos unidos por un puente de N y otro de S.



Todos los derivados son semisintéticos y corresponden a un grupo farmacológico muy amplio en acciones, tales como: antiparkinsonianos, antihistamínicos y tranquilizantes, dependiendo de la modificación de la cadena lateral. Los derivados fenotiacínicos son aminas terciarias.

Clasificación:

La cadena lateral en posición 10 da las propiedades tranquilizantes a la fenotiacida. Existen 3 sub-grupos:

- a. Fenotiacidas dimetilicas (radical dimetilaminopropilo)
- clorpromacina
 - promacinas
 - metotrimeprazina

b. Fenotiacinas piperazínicas:

- proclorperazina (Stemetil)
- trifluorperazina (Stezaline)
- tioproperazina
- perfenazina (trilafón)
- flufenazina

c. Piperidílicos:

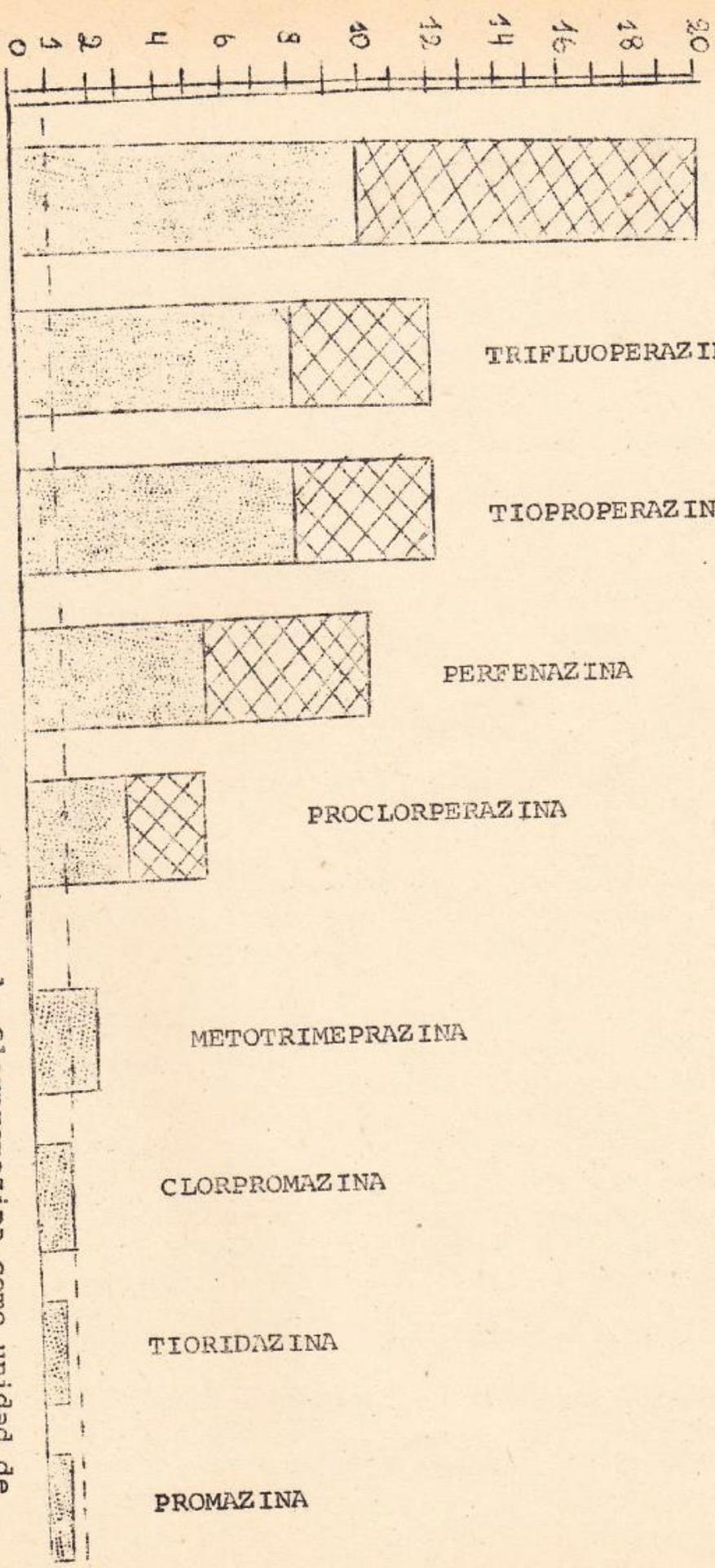
- tioridazina (Meleril)

B. Acción Farmacológica:1. S.N.C.:

- a. Acción tranquilizante: Produce estado de quietud con disminución de la actividad motora, e inhibe los reflejos condicionados. Producen poco sueño y es fácil despertar al paciente, no se produce torpeza mental ni confusión. Disminuyen la excitación, la ansiedad, la aprehensión y el miedo. Su administración prolongada puede provocar un síndrome parkinsoniano (rigidez, aquinesia, temblor) que asociados a inhibidores de la MAO puede ser muy marcado.
- b. Facilita la acción de drogas depresoras centrales: Aumentan los efectos de los anestésicos generales, de los barbitúricos y del éter. Potencian el efecto de los analgésicos, parece deberse a que quitan la ansiedad.
- c. E.E.G.: Favorecen la sincronización del trazado. Aumentan el umbral para la reacción de despertar o de alerta.
- d. Diferencia de acción de los preparados:
 1. Fenotiacinas dimetilicas: La promacina tiene la mitad de la acción de la clorpromazina y la metotrimeprazina un tercio mayor que la anterior, con cierta acción analgésica.
 2. Fenotiacinas piperazínicas: Mucho más potentes que la clorpromazina (Ver tabla)
 3. Piperidílicos: Mitad de la potencia de la clorpromacina

POTENCIA RELATIVA DE LAS FENOTIAZINAS: Se toma la Clorpromazina como unidad de comparación. En negro, actividad mínima; en gris, actividad máxima.

TOMADO DE LITTER



CLORPROMAZINA = 1

- e. Modo de acción: Tienen acción depresora selectiva subcortical, formación reticular ascendente e inhiben las descargas mesoencefálicas hacia la corteza. Deprimen los centros simpáticos del hipotálamo posterior. Disminuye el umbral del sistema límbico, a cargo de las reacciones emocionales.
2. S.N.P. y músculo esquelético:
Facilita la acción de las drogas tipo curare. Actúan directamente sobre el músculo esquelético, pudiendo llegar a su parálisis.
3. S.N.A.: (Sistema Nervioso Autónomo)
- Bloqueo adrenérgico: Acción bloqueadora adrenérgica alfa (hipotensión); puede anular los reflejos simpáticos presores.
 - Acción anticolinérgica: Disminuye la acción vagal cardíaca, inhibe la secreción gástrica.
 - Modo de acción: Tienen acción doble, tanto central, hipotalámica, como periférica. No provocan depleción de serotonina ni noradrenalina. Bloquean los impulsos nerviosos que activan los centros simpáticos oponiéndose a la acción del transmisor químico central noradrenalina.
4. Sistema cardiovascular:
- Corazón: Taquicardia por baja de la P.A. a dosis elevada, bradicardia con disminución del volumen minuto. Pueden dar alargamiento de P - R, ensanchamiento de QRS, hasta bloqueo de rama. La clorpromazina y la tioridazina pueden modificar el E.C.G. de la siguiente manera: prolongación espacio P - Q y Q - T; inversión o alargamiento onda T, depresión segmento S - T. Taquicardia ventricular; ritmo bigeminado, escape atrial prematuro, fibrilación ventricular y diferentes tipos de bloqueo.
- Se postula un efecto inhibitorio sobre la ATP asa utilizada para la bomba de sodio y potasio. Las fenotiacinas asociadas a digitálicos tendrían un mayor

efecto que ante sobre el calcio, magnesio y zinc, necesarios para el funcionamiento de la citada enzima. Se cree que también favorecería la acción de ciertas sustancias polivalentes productoras de arritmia como la epinefrina. También se ha visto mayor daño miocárdico por efecto directo de la droga cuando se han usado fenotiacinas y antidepresores tricíclicos.

Tanto en el corazón normal como en otras vísceras de pacientes muertos repentinamente por acción de la clorpromacina, se ha visto un mayor depósito de melanina (también en la piel con hiperpigmentación de las zonas expuestas a la luz solar) y una pigmentación granular de color café no precisada.

La clorpromacina además impide la reentrada de las catecolaminas dentro de las células.

- b. Vasos: Efecto hipotensor por bloqueo de impulsos simpáticos pero se agota a las 3 - 4 semana. Existe el peligro de hipotensión ortostática. Algunos fenotiacinas (clorpromacina) y algunos antihistamínicos (tripilenamina) bloquean la acción de la guanetidina. La asociación de inhibidores de la MAO pueden producir hipertensión marcada.
- c. Acción antishock: Se debe a su acción bloqueadora Alfa que impide la vasoconstricción refleja compensatoria. La clorpromacina como agente bloqueador adrenérgico deprime significativamente el efecto vasosopresor de la epinefrina, pero potencia el efecto y la duración del levaterenol en los animales vagotomizados. Además potencian la taquicardia y el efecto inotrópico positivo producido por ambas drogas.
5. Sistema respiratorio: A pequeñas dosis es estimulante, pero a dosis altas son depresoras.

6. Tracto gastrointestinal:

- a. acción antiemética: deprime las zonas quimiorreceptoras cercanas al centro del vómito, siendo más potente para los grupos piperazínicos.
- b. acción sobre el intestino: tiene acción anticolinérgica leve.

7. Hígado y Riñón: Pueden producir ictericia, por obstrucción biliar colestática, sin daño celular.

Las fenotiacinas, y en especial la clorpromacina producen hipercolesterolemia, usadas por tiempo prolongado, pero no modifican la concentración de triglicéridos séricos.

Se ha visto estadísticamente un aumento de peso en los pacientes tratados con estos productos.

Se sabe que la clorpromacina produce ictericia colostática y aumento del colesterol, pero sin modificación de los otros exámenes hepáticos y este fenómeno se cree estaría producido por alteraciones ultra microscópicas aún no dilucidadas. En los casos analizados no ha habido modificación de la función tiroidea.

Tienen cierto efecto diurético, probablemente por inhibición de la hormona antidiurética.

8. Sistema endocrino: Por inhibición hipotalámica pueden inhibir la adenohipófisis y subsecuentemente las glándulas dependientes de ella. Puede llegarse hasta la a menorrea y la secreción láctea anormal.

9. Acción termoreguladora del metabolismo: Disminuyen la temperatura corporal por depresión del centro produciendo vasodilatación periférica. Produce secundariamente descenso del consumo de oxígeno.

10. Acción antihistamínica y antiedematosa: Probablemente se deba a la disminución de la permeabilidad capilar.

11. Tolerancia: No producen fenómenos de dependencia y adicción.

12. A nivel mitocondrial: La clorpromacina inhibe el edema por disminución de la entrada de agua, dado que deprime la fosforilación oxidativa.

Además reduce la permeabilidad de la membrana eritrocitaria y la protege contra la hemólisis hipotónica.

C. Absorción, destino y excreción:

1. Absorción y distribución: Se absorben por cualquier vía y llegan a todos los tejidos.

Se concentran de preferencia en los siguientes órganos:

- Visceras: pulmón, hígado, testículo y vesícula.
- Glándulas: hipófisis, suprarrenal y páncreas.
- S.N.C.: tálamo, hipotálamo, lóbulo temporal, hipocampo, cerebelo, médula cervical superior, puente, núcleo lenticular y cuerpo calloso.

2. Destino y excreción: La biotransformación puede ser por:

- Hidroxilación,
- Demetilación,
- Oxidación, y
- Conjugación con ácido glucorónico.

Son eliminadas por la bilis y la orina, y sólo el 5% se elimina libre. La biotransformación se produce a próximadamente en 6 horas.

D. Efectos colaterales:

1. Generalidades: son poco frecuentes, aún con dosis altas, pueden aparecer con tratamiento prolongado.

2. Reacciones adversas:

a. Neurológicas:

a.1. Somnolencia, depresión psíquica. Se potencian con los barbitúricos.

- a.2. Reacciones extrapiramidales:
- Parkinsonismo; rigidez, rueda dentada, marcha característica, temblor, especialmente cuando la cadena lateral es piperacínica (flufenazina = valamina; perfenacina = trilafón.).
 - Acatisia: intranquilidad motora y física.
 - Distonia con espasmos musculares.
- a.3. Pueden producir ataques convulsivos en pacientes epilépticos.
- a.4. Degeneración neuronal y despigmentación de la sustancia negra.
- b. Manifestaciones cardiovasculares:
- Hipotensión con visión borrosa.
 - Congestión nasal.
- c. Trastornos gastrointestinales: sequedad bucal, anorexia, acidez gástrica, náuseas y vómitos.
- d. Hepáticos: ictericia colostática entre la segunda y cuarta semana de comenzado el tratamiento, aparece hepatomegalia con laboratorio compatible y degeneración hepática.
- e. Cutáneas: erupciones alérgicas, prurito y edema localizado. Fenómenos de fotosensibilidad.
- f. Hemáticos: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplástica.
- g. Se han visto innumerables casos de muerte repentina por la administración de fenotiacinas ya sea por vía parenteral o por ingesta durante un tiempo prolongado. Para ello se han propuesto tres mecanismos:
- Arritmia cardíaca.
 - Hipotensión brusca fatal
 - Asfixia debido a aspiración.

En las autopsias practicadas a estos pacientes no se ha podido demostrar con claridad alguna causa aparente. Las evidencias que se han logrado referir al sistema cardiovascular son: infarto del miocardio, embolia

aérea o grasa, hipotensión, tromboembolismo pulmonar.

Para los casos de muerte por asfixia se postula interferencia con el reflejo gástrico, protector del reflujo esofágico; interferencia con el reflejo cricofaríngeo y con el movimiento ciliar del árbol respiratorio. En los pacientes con antecedentes de convulsiones debe darse las fenotiacinas con cuidado para evitar las crisis que producen y que pueden llevar a aspiración de contenido alimenticio.

No hay relación directa entre la muerte súbita y la dosis de clorpromacina, aunque sí parece tener cierto efecto la prolongación del tratamiento.

3. Tratamiento: Suspender la droga y tratar la complicación aparecida.
4. Contraindicaciones: No usar en depresiones debidas a drogas, en los pacientes con antecedentes de angina por el peligro de la baja de la P.A. e igual cosa con antecedentes de arterioesclerosis cerebral, en afec - ciones hepáticas graves y en epilépticos.

E. Indicaciones Terapéuticas:

1. Neuropsiquiátricas:

- Esquizofrenia
- Psicosis maniaco depresiva
- Delirios
- Paranoia
- Delirium Tremens
- Síndrome de abstinencia
- Toxicomanías
- Tensión
- Irritabilidad
- Histeria
- Psiconeurosis
- Neurosis de angustia

2. Cirugía:

- Medicación preanestésica
- Potenciador analgésico
- Antiemético

3. Medicina Interna:

- Vómitos
- Hipo por acción depresora sobre diafragma

II. BUTIROFENONAS

A. Origen y Química.

Son compuestos sintéticos, con una cadena de tres átomos de carbono unidos a un grupo cetónico y a un anillo benzenico.

Las principales drogas son:

- Haloperidol (Haldol)
- Triperidol
- Droperidol

B. Acción Farmacológica:

1. Sistema Nervioso Central:

- a. Acción neuroléptica: Disminuye la actividad motora, produce tranquilidad sin mucho sueño, son anti psicóticos y provocan reacciones extrapiramidales.
- b. Facilitación de los depresores centrales: Potencian los agentes analgésicos (neurolectoanalgesia).
- c. Diferenciación de acción de los preparados: Son más potentes que los más potentes de las fenotiacinas, y entre ellos el Haloperidol es el menos potente.

2. Sistema Nervioso Periférico:

Poseen acción bloqueadora adrenérgica, antagonizando a la adrenalina y noradrenalina, pero menos marcado que los fenotiacínicos. Poseen cierta acción anticolinérgica y también disminuyen la temperatura corporal.

3. Sistema Gastrointestinal:

Son antiémético, mucho más potentes que los fenotiacínicos (su potencia va de 50 a 1.500 veces).

4. Otros:

No afectan mayormente el hígado ni la función hemática.

C. Absorción, destino y excreción:

Se absorben por cualquier vía y se eliminan casi sin modificar por la orina.

D. Reacciones adversas:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1. <u>Nerviosas</u> | : Reacciones extrapiramidales. |
| 2. <u>Trastornos psíquicos</u> | : Depresión con insomnio. |
| 3. <u>Cardiovasculares</u> | : Pequeña bradicardia e hipotensión. |
| 4. <u>Cutáneas</u> | : Urticaria |

Se contraindican en depresión psíquica

E. Indicación terapéutica:

- Excitación
- Esquizofrenia
- Psicosis maníacodepresiva
- Psicosis alcohólica
- Neuroleptoanalgesia, son poco depresores respiratorios, no alteran la función renal ni hepática.

III. ALCALOIDES DE LA RAUWOLFIA

A. Origen y Química:

Proviene de la rauwolfia serpentina que es un arbusto. Las rauwolfia tienen tres grupos, siendo el más importante el grupo reserpina, el que a su vez posee tres compuestos: reserpina, deserpidina y rescinamina.

B. Acción Farmacológica:

1. Sistema Nervioso Central:

Producen tranquilidad, con disminución de la irritabilidad, no producen sueño, en ocasiones pueden producir insomnio. Tienen un período de latencia de una a media hora si se usa endovenoso, y de 3 a 7 días si se usa oral. Producen reacciones extrapiramidales. Facilitan la acción de drogas convulsivantes (pentilente trazol). Pueden producir convulsiones en pacientes epilépticos. La rescinamina y la deserpidina tienen acción semejante y con igual potencia; posee acción depresora selectiva sub-cortical.

Actúa provocando depleción de aminas en el S.N.C. Libera la serotonina tanto del S.N.C. como del intestino y plaquetas, que es eliminada por la orina en la forma de 5 hidroxindolacético, el mecanismo íntimo sería por competencia, dado a la similitud de ambos productos o bien inhibiendo la captación de serotonina.

2. Sistema Nervioso Autónomo:

Disminuyen la P.A. y la frecuencia cardíaca, salivación, miosis, se cree que actuarían estimulando el parasimpático a través de la serotonina y depresión del simpático por depleción de noradrenalina.

3. Gastrointestinal:

Aumentan la secreción gástrica (acción vagal) y aumenta la motilidad intestinal.

4. Endocrino:

Bloquea la secreción de gonadotropinas: inhibición de la menstruación y feminización masculina.

C. Reacciones adversas:

- Nerviosas: Astenia temblor, somnolencia, insomnio, pesadilla, depresión mental, reacciones extra piramidales (parkinsonismo) y convulsiones en epilépticos.
- Gastrointestinal: Salivación, ardor epigástrico, vómitos y diarrea. Hipotensión, obstrucción nasal, púrpura.

IV. TRANQUILIZANTES MENORES O ALQUILDIOLES.

El representante más conocido es el meprobamato. Su acción más importante sobre el S.N.C. es la tranquilizante. Calman la ansiedad, la tensión en los neuróticos, facilitan el sueño en el insomnio con ansiedad. También deprimen la capacidad intelectual. Son relajantes musculares. Actuarían deprimiendo la formación reticular. No actúan sobre el sistema nervioso autónomo.

Se absorben totalmente por el tubo digestivo, se oxidan y luego se conjugan para ser eliminados por el riñón.

Para producir intoxicación aguda se necesitan sobre 10 grs. y se manifiesta por inconciencia, depresión respiratoria e hipotensión. En la intoxicación crónica se observa: ataxia, depresión, mareos, vómitos, diarrea, agranulocitosis, trombocitopenia, reacciones urticariales.

Su uso continuado trae dependencia psíquica y física, con necesidad de aumentar la dosis.

Otro representante del grupo es el fenaglicodol.

V. BENZODIACEPINAS.

A ellas pertenecen el clordiacepóxido o Librium; el diacepán o Valium y el oxacepán.

A. Acción Farmacológica:

Son tranquilizantes utilizados especialmente en estado de ansiedad, producen sueño y somnolencia. Son potentes anticonvulsionantes.

El diacepán (Valium) como tranquilizante y relajante muscular es 5 veces más potente que el clordiacepóxido y como anticonvulsionante es 10 veces más.

B. Modo de acción:

Son depresores de la formación reticular ascendente, pero menos potentes que la clorpromacina. Inhiben el umbral de estimulación del sistema límbico. No modifica al sistema nervioso autónomo ni tiene acción antihistamínica.

C. Absorción, destino y excreción:

Se absorben totalmente por vía bucal, llegando a un máximo a las dos horas y desaparecen totalmente a los tres días. Se transforman en el hígado (demetilación, oxidación y conjugación) siendo eliminados por la orina una vida media de 48 horas.

D. Reacciones adversas:

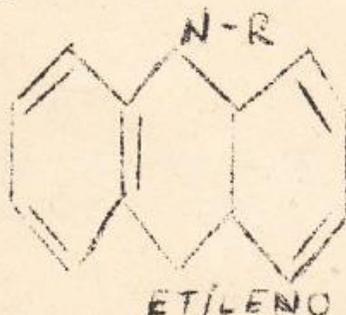
Somnolencia, ataxia, cefalea, astenia, sequedad bucal, constipación, agranulocitosis y erupciones cutáneas. Pueden producir dependencia psíquica y física, pero con menor frecuencia y con dosis más altas que el meprobamato.

DROGAS ANTIDEPRESIVAS
=====

I. DIABENZAZEPINAS.

A. Origen y Química:

Son drogas tricíclicas, derivadas de la dibenzazepina, semejantes a la fenotiaccina, que cambian el puente de 5 por etileno.



Los principales son: la imipramina, desipramina, trimipramina, opipramol y amitriptilina.

B. Acción Farmacológica:

1. Sistema Nervioso Central:

En el hombre normal producen sedación inicial y euforia posterior. En dosis elevadas pueden producir temblor (semejantes a fenotiaccinas) pudiendo llegar a las convulsiones, que asociadas a inhibidor de la MAO se potencian y pueden llegar a la muerte. La potencia declina desde la imipramina pasando por la desipramina y amitriptilina hasta el opi - pranol. Además tienen acción tranquilizante seme - jante a los tranquilizantes menores. En este senti do la más potente es la trimipramina. No actúan de inmediato y la imipramina comienza a actuar a los 6 a 8 días con efecto máximo a las 2 semanas. Como me canismo de acción se postula que su antagonismo con la reserpina, facilitando los receptores adrenérgi - cos cerebrales a la acción de la noradrenalina y an tagonizando la serotonina a nivel periférico, apo - yando así la hipótesis de que la reserpina actúa por liberación de la serotonina en el S.N.C.

2. Sistema Nervioso Autónomo:

- Anticolinérgico: disminuye la secreción salival, midriasis, constipación y retención de orina.
- Acción adrenérgica: potencian la acción presora de la adrenalina y noradrenalina, impidiendo la captación de catecolamina en los depósitos.
- Acción antihistamínica: antagoniza la histamina a nivel bronquial e intestinal.

3. Cardiovascular:

Hipotensión ortostática y taquicardia.

Los antagonistas más marcados de la guanetidina son los antidepresivos tricíclicos: imipramina y desipramina.

Se a visto que producen antagonismo estadísticamente significativo, aumentando la P.A., no en forma inmediata, sino varias horas después, al producirse el efecto máximo; solamente 5 días después de suspender los tricíclicos reaparece el efecto hipotensor. Igual cosa sucede con la betanidina (hipotensor) al asociar se a desipramina, con la única salvedad que el efecto antagónico aparece ya a las 4 horas.

La guanetidina actúa sobre la neurona adrenérgica, inhibiendo la salida de noradrenalina, a su vez la desipramina inhibe a desaminación o inactivación de la noradrenalina, impidiendo su reentrada a la neurona. A nivel cerebral la guanetidina puede potenciar el efecto de la noradrenalina, por competición con la enzima del mecanismo de desaminación.

En cuanto a la interferencia o efecto adverso producido por la imipramina, se han postulado dos posibles mecanismos:

- La imipramina puede bloquear la entrada de guanetidina a su sitio de acción intraneuronal; o
- Habría una supersensibilidad para liberar noradrenalina por la asociación de estas dos drogas simultáneamente.

Se ha demostrado también que drogas simpaticomiméticas tales como las anfetaminas, efedrinas y metilfenidatos actúan antagonizando el efecto hipotensor de la guanetidina.

C. Metabolismo:

Se absorben bien por vía oral. Pasan a la sangre y se concentran preferentemente en el hígado, pulmón y S.N. C. Sufre un proceso de demetilación y luego de conjugación. Se excretan fácilmente por la orina.

D. Reacciones adversas:

Muchas menos reacciones adversas que los inhibidores de la MAO.

Psíquicamente se manifiesta por excitación, euforia, alucinaciones, manía, sedación y somnolencia.

Neurológico: temblor, disartria, hiperreflexia, visión borrosa, retención de orina, cefalea y convulsiones a dosis elevadas.

Digestivo: sequedad bucal, constipación.

Cardiovascular: disminuyen la P.A.

Otros: reacciones alérgicas.

E. Contraindicaciones:

Glaucoma, prostáticos, coronarios, excitados, epilpéticos. No dar inhibidores de la MAO antes de 15 días de suspender las dibenzazepinas.

La trimipramina, por acción sedante más intensa, puede utilizarse en casos asociados a excitación.

II. INHIBIDORES DE LA MAO.-

Aunque fueron los primeros utilizados, actualmente se usan menos por su mayor toxicidad y menor eficacia.

Inhiben a la MAO que a su vez inactiva a la serotonina y no radrenalina.

A. Origen y Química:

La primera descubierta fue la iproniacida, análoga al HIN con propiedades antiTBC, hoy desechada.

Pertenecen a esta familia las siguientes:

- Nialamida : Niamid
- Fenelzina : Nardelzine
- Isocarboxazida : Marplan

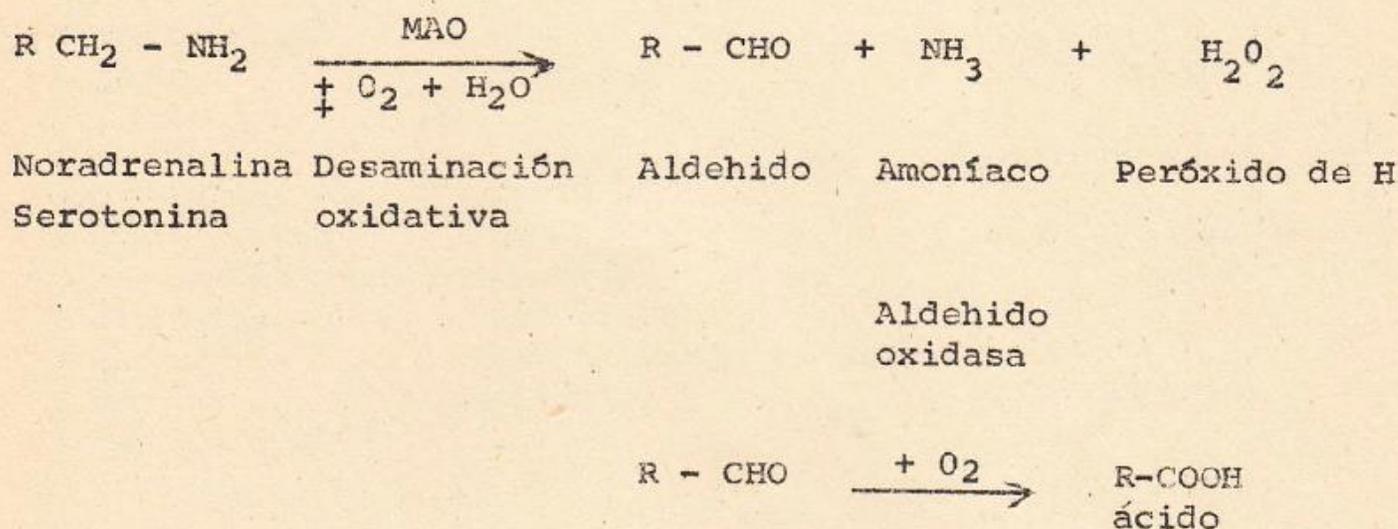
La pargilina, inhibidora de la MAO, también tiene ciertas propiedades antidepresoras, pero se usa como hipotensor. La ciclación de la anfetamina dió origen al ranilcipromina o parnate, que también es un inhibidor de la MAO pero no hidrazínico.

La MAO se ubica en las mitocondrias de la mayoría de los tejidos, especialmente en intestino e hígado. La MAO desamina a la dopamina, tiramina, 3 metoxitiramina, triptamina, serotomina, noradrenalina y adrenalina. A su vez la catecoloximetiltransferasa, inactiva a la adrenalina y no radrenalina circulante.

Tienen también cierto efecto inhibidor de la MAO las hidrazinas, pargilinas, trancilpromina, anfetamina, efedrina y cocaína.

B. Efectos bioquímicos de los inhibidores de la MAO:

Acción MAO:



La inhibición de la MAO es irreversible y dura largo tiempo después de suprimido el agente, y solamente puede volver a actuar cuando se ha resintetizado, proceso que se hace lentamente. Debe agregarse que las dosis pequeñas de inhibidores son acumulativas. Las fenipracinas inhiben 5 veces más la MAO hepática que la cerebral y es de acción más rápida y sostenida.

Los inhibidores aumentan la concentración tisular de aminas libres, debido a una disminución de la desaminación intraneuronal tanto central como periférica, pero es más marcada a nivel central que periférico donde existe una mayor síntesis de noradrenalina y 5 hidroxitriptamina (especialmente cerebro). Debe inhibirse aproximadamente el 80% de la MAO cerebral para producir efectos anti-depresores.

Las aminas liberadas por la reserpina, son inactivadas por la MAO y entran a la circulación como metabolitos inactivos. La guanetidina y la alfametildopa tienen el mismo efecto que la reserpina.

Existe interacción entre los inhibidores de la MAO y droga simpaticomiméticas:

DROGAS	PRODUCEN	SE ANTAGONIZAN
Noradrenalina Dopamina Tiramina	Hipertensión	Fentolamina
Anfetamina Metanfetamina Dextroamfetamina Metaraminol Fenilefrina Efedrina Metilfenidato	Cefaléa intensa Crisis hipertensiva Arritmia cardíaca Dolor torácico Insuficiencia circulatoria Exitación	Agente Bloqueador alfa Bloqueador beta Clorpromacina

Los inhibidores de la MAO aumentan la excreción urinaria de aminas libres y conjugadas, que sirve de método indirecto para apreciar el grado de inhibición enzimática.

Efectos inespecíficos sobre otras enzimas disminuyen el metabolismo de los barbitúricos a nivel enzimático hepático. Potencian el efecto del demerol, caracterizado por excitación, rigidez, coma, hipo o hipertensión, hiperpirexia. Igual cosa producen con las fenotiacinas, aumentando las reacciones extrapiramidales.

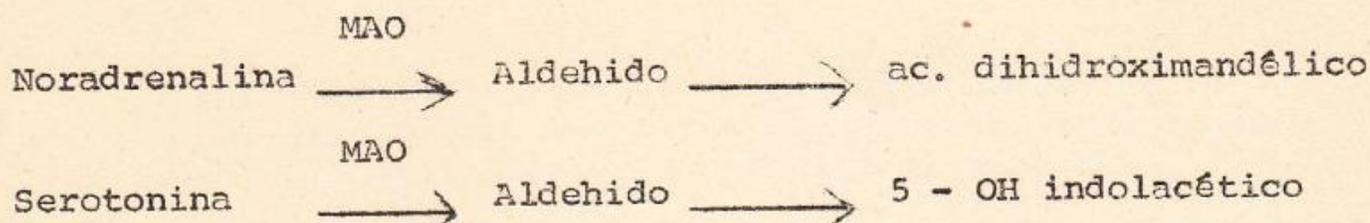
C. Acción Farmacológica:

1. Sistema Nervioso Central:

Euforia, aumento del apetito, quitan la depresión. A dosis elevadas pueden producir excitación, convulsiones y temblor.

Mecanismo de acción:

Inhiben irreversiblemente a la MAO



Ambos metabolitos son inactivos. La MAO se encuentra en las mitocondrias de las células tisulares. En el cerebro las noradrenalinas y serotoninas no pasan la barrera hematoencefálica, sino solamente pueden hacer lo sus metabolismos. Así, aumentan ambos en el cerebro los que serían causantes de su acción antidepresiva.

Asociación con otras drogas:

Potencian las dibenzazepinas (mecanismos desconocidos) y las aminas simpaticomiméticas (enfetaminas y derivados); exageración de la depresión causada por el alcohol y barbitúricos; depresión respiratoria por la meperidina, debido a la depresión de enzimas hepáticas encargadas de su metabolización.

También se produce potenciación de la histamina exógena aportada por los alimentos, porque la diamina oxidasa (enzima inactivadora) es inhibida por los inhibidores de la MAO con probable desencadenamiento de crisis asmática.

Pacientes portadores del síndrome del carcinoide sufren de enrojecimiento al recibir tiramina y éste es mayor aún con la ingesta de IMAO.

Las personas que realizan crisis hipertensivas espontáneas al recibir inhibidores de la MAO son sospechosas de ser portadoras de un feocromocitoma.

La imipramina y los derivados de la MAO se potencian por un mecanismo distinto al de inhibición enzimática y puede producirse: excitación, temblor, hiperpirexia, delirio, convulsiones tónico-clónica, rigidez, coma, espasticidad, exaltación de reflejos profundos y Babinsky.

Las fenotiacinas asociadas a los inhibidores de la MAO pueden producir hipertensión vascular y aumento de las manifestaciones extrapiramidales.

Con las drogas que se enumeran a continuación se pueden producir las siguientes reacciones:

- | | |
|-----------------------------|---|
| - Alcohol | - Hipertensión y embriaguez más rápida. |
| - Tiacidas | - Hipotensión. |
| - Metildopa | - Hipertensión y excitación central. |
| - Reserpina | - Hiperexcitación, inhibición del efecto reserpínico. |
| - Anestesia | - Aumento de la depresión central. |
| - Hidrato de cloral | - Aumento de la depresión central. |
| - Drogas antiparkinsonianas | - Potenciación |
| - Insulina | - Hipoglicemia |
| - Broncodilatadores | - Hipertensión |
| - Cocaína | - Hiperexcitación |
| - Effortil | - Hipertensión |

La dopa (dihidroxifenilalamina) produce hipertensión en los pacientes tratados con pargilina, pero al ser tratados con dopadecarboxilasa (la cual inhibe la formación de dopamina) bloquea totalmente este efecto.

La acción antidepresiva decrece de la siguiente manera:

- | | | | |
|------------------|---|-------------|---|
| - Tramicipromina | ↓ | - Fenelzina | ↓ |
| - Isocarboxazida | | - Nialamida | |

2. Sistema Cardiovascular:

Alivian la intensidad y frecuencia de las crisis de angina de pecho, por causa no precisada; se invocan:

- a. bienestar y euforía
- b. ligera acción analgésica
- c. disminución del consumo oxígeno ?
- d. discreta vasodilatación coronaria

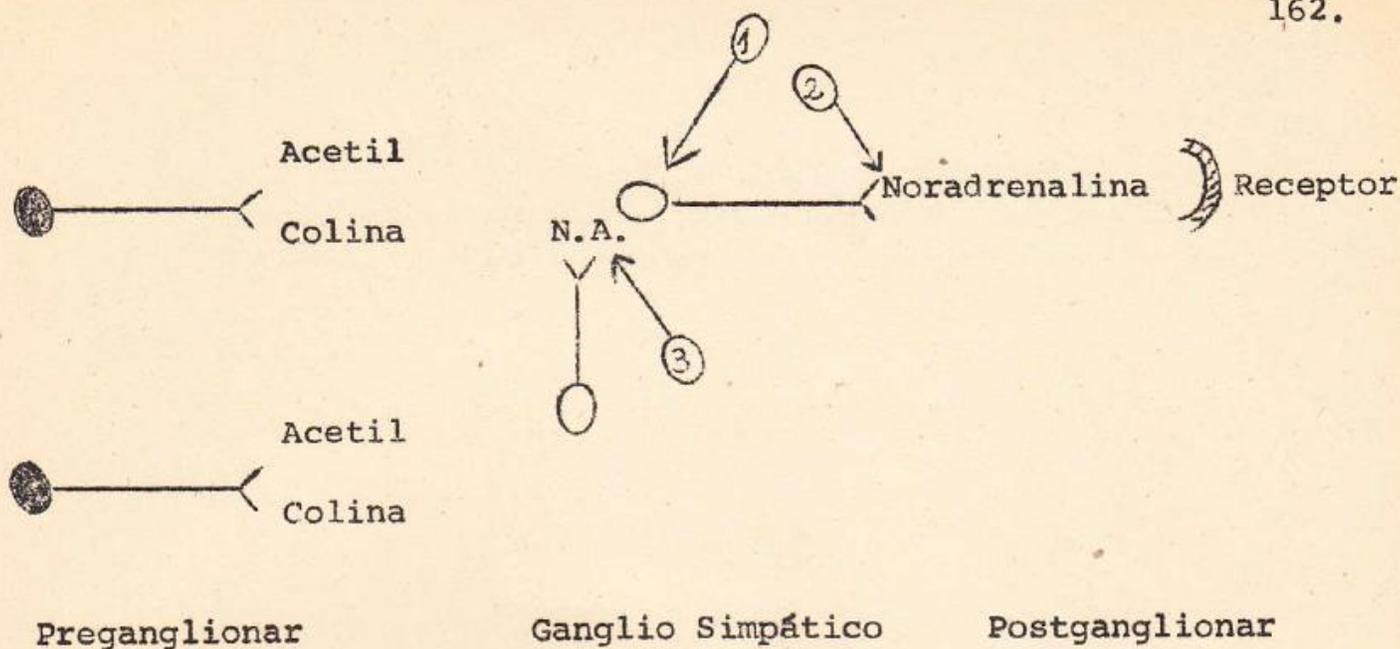
Aumentan los efectos centrales de las aminas y sus precursores, sobre todo las que pasan fácilmente la barrera hemato-encefálica. Bastan 20 gr. de ciertos quesos para producir crisis hipertensivas por la presencia de la tiramina; también pueden producir hipertensión la cerveza, el vino y las habas que contienen dopa; el café y la Coca Cola producen hiperexcitación por la cafeína; las bananas, hipertensión por la serotonina. Esta hipertensión puede ser bloqueada por la fentolamina o regitina (bloqueador alfa).

Las aminas simpaticomiméticas actúan ya sea directamente, uniéndose con el receptor o liberando una mayor cantidad de noradrenalina. Los IMAO al aumentar la concentración de N.A. en la terminación simpática, la que al recibir la amina activa puede liberar mayor cantidad del transmisor con los efectos correspondientes, lo que explica el efecto de las drogas simpaticomiméticas.

Las aminas liberadas por la reserpina y que son metabolizadas por la MAO, aumentan con el uso de los IMAO, produciéndose estimulación central.

Los IMAO potencian los efectos de la N.A. sobre la P.A. y musculatura lisa.

Entre los efectos probables causados por los IMAO se admite que la administración prolongada de estos compuestos pueden producir hipotensión ortostática, dado que deprimen la transmisión del ganglio simpático.



Aumentan la actividad motora, inhiben la motilidad in testinal y la transmisión ganglionar.

3. Otras Acciones:

Pueden producir hepatitis aguda.

D. Metabolismo:

Se absorben por vía oral y parenteral. Las hidrazidas (nialamida e isocarbozácida) se transforman en bencil hidracina que parecen ser la droga activa inhibidora.

La tranilcipromina actúa directamente, por eso su acción comienza más rápido. Se inactivan transformándose en ácido benzóico que se conjuga con el ácido hipúrico y ben zoilglucurónico.

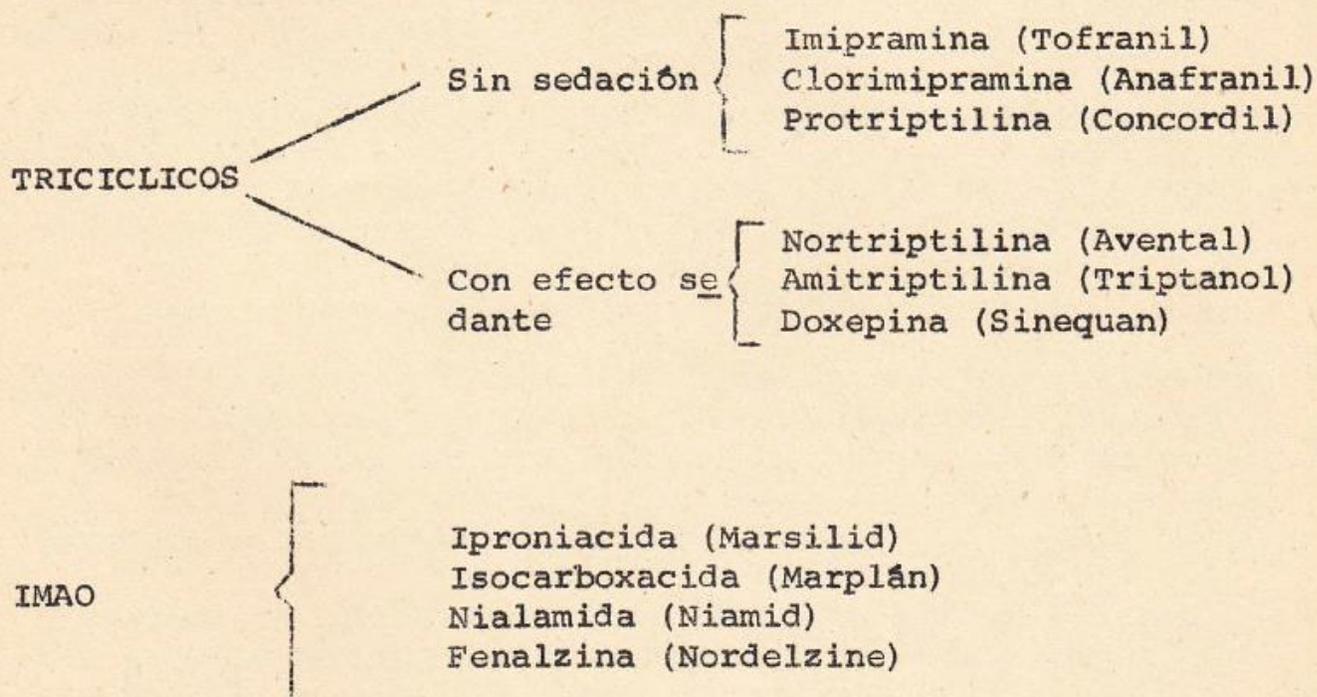
E. Reacciones adversas:

Excitación psíquica, insomnio, cefalea, visión borrosa, ma reos, dolores neurálgicos, alucinaciones, confusión mental, manía, convulsiones, sequedad bucal, dolor epigástrico, vó mitos, constipación, ictericia hepatocelular con lesiones tipo hepatitis, hipotensión ortostática, hipertensión paroxística, disuria, prurito, sudoración, dermatitis y temblor.

Se contraindican o se disminuye la dosis en: insuficiencia cardíaca, trastornos cerebro vasculares, hepatopatías, insuficiencia renal y glaucoma

A P E N D I C E

Los antidepresivos se clasifican para uso clínico en:



Los antidepresivos tienen un período de latencia de 15 a 18 días, dados por vía oral, plazo que si no es respetado puede inducir a error, cosa que se ve con mayor frecuencia en el uso de los inhibidores de la MAO.

Es frecuente que con el uso de tricíclicos (amitriptilina) se produzca somnolencia, que dura de 8 a 10 días, la que luego desaparece aún aumentando la dosis, por lo que se aconseja comenzar con dosis pequeñas. Cuando aparecen reacciones secundarias se mantiene el fármaco bajando la dosis.

Por vía intramuscular se puede usar en la actualidad la imipramina (Tofranil) y la nialamida (Niamid) que por esta vía tienen un período de latencia de 4 a 7 días.

La reacción de angustia prefiere tratarse con benzodiazepinas por tiempo prolongado de semanas o meses.

Para tratar el insomnio del paciente angustiado es necesario inducir el sueño, porque una vez logrado, se mantiene por toda la noche. Para ello se aconseja inducir con meprobamato, Melleril o Librium. Si se hace resistente se aconseja agregar Mogadón.

En crisis de pánico angustioso se puede usar por vía parenteral: Valium, el que se puede repetir hasta lograr la tranquilización, o bien usar clorpromacina, la que se puede repetir cada 30 minutos hasta el cese de la crisis.

Para la reacción depresiva se indica:

- Imipramina (Tofranil): una a dos ampolla más tres grageas de 25 mg. al día por una semana, y luego seguir por vía oral 3 grageas diarias más una ampolla por una semana para continuar con 4 grageas al día por un mes y con una dosis a permanencia de 2 grageas diarias por 6 meses.
- Nialamida (Niamid): inyectar un frasco de 500 mg. intramuscular al día más tres tabletas orales para seguir con igual esquema que el utilizado para el Tofranil.

Si el paciente tiene una depresión mediana se utilizan las dos anteriormente nombradas por vía oral y además se puede dar Marplán y Nardelzine. Si la depresión se asocia con angustia dar Sinequan o Triptanol. Si la respuesta no es satisfactoria se puede agregar 25 microgramos de triyodotironina al día.

En el insomnio del deprimido se aconseja iniciar tratamiento con Niamid o con Mutabón D (amitriptilina más perfenazina) partiendo con una gragea al día para llegar a tres. El Mutabón D tiene el inconveniente de tener poca cantidad de amitriptilina y mucha de perfenazina.

ESQUEMAS DE ADMINISTRACION

1. Imipramina: (Tofranil). Viene en grageas de 10 y 25 mg. y ampollas de uso intramuscular de 25 mg. Una ampolla intramuscular c/12 horas más 35 a 100 mg. oral, subir la dosis oral hasta 150 mg. pero suprimiendo la inyectable y dejar como dosis de mantención 50 a 75 mg. al día.
2. Nialamida: (Niamid). Se presenta en tabletas de 50 mg. y ampollas de uso intramuscular de 500 mg. (muy dolorosa). Se dan 50 a 150 mg. oral más 250 a 500 mg. intramuscular c/24 horas por una a dos semanas, una vez suspendida la parenteral, subir la dosis oral hasta 250 mg. para finalmente dejar una dosis de mantención entre 100 y 150 mg. al día por 2 a 3 meses.
3. Amitriptilina: (Triptalól). En depresión grave. Se presentan en tabletas de 10 y 25 mg. Se suele asociar a la doxepina (Sinequan). Se usan 25 mg. en la noche c/24 a 48 horas hasta llegar a 75 a 100 mg.
4. Fenelzine: (Nardelcine). Se usa en depresiones leves. Es de acción rápida y se presenta en tabletas de 15 mg. La dosis es de 30 a 60 mg. diarios.
5. Isocarboxagida: (Marplán). Se presenta en tabletas de 10 mg. Se usa igual que la Nialamida por vía oral
6. Tioridazina: (Meleril). Se usa en síntomas depresivos y paranoicos.

NOMINA DE NOMBRES QUIMICOS Y COMERCIALES

Amitriptilina	Triptanol
Amitriptilina + Perfenazina	Mutabón
Diazepán	Valium
Doxepín	Sinequán
Clordiacepóxido	Librium
Clorimipramina	Anafranil
Clorpromacina	Clorpromacina
Fenalcine	Nardelcine
Fluofenacina	Valamina
Haloperidol	Haldol
Imipramina	Tofranil
Isocarboxacida	Marplán
Meprobamato	Meprobamato
Mesoridazina	Lydanil
Nialamida	Niamid
Nitrazepán	Mogadón
Oxacepán	Serepax
Perfenacina	Trilafón
Tioridazina	Melleril
Medazepan	Nobrium