

# OPTIMIZACIÓN DE LAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS



**XI CONGRESO**

**Sociedad Castellano-Manchega de Geriátría y Gerontología**

**Alcázar de San Juan (Ciudad Real) 4-5 de Marzo 2011**

**LUIS M<sup>a</sup> GARCÍA SANTOS. Unidad de Psicogeriatría. Hospital Virgen del Valle (Complejo Hospitalario de Toledo)**

# NEURONAS NORADRENÉRGICAS

Los cuerpos celulares se localizan en el T. DEL ENCÉFALO (TE) a nivel del L. CERULEUS (LC).

---

Las proyecciones noradrenérgicas desde el LC a la C. FRONTAL son responsables de las acciones reguladoras de la NA sobre el E. DE ÁNIMO y la ATENCIÓN.

Las proyecciones desde el LC a la C. LÍMBICA intervienen en las EMOCIONES, la ENERGÍA, la FATIGA y la AGITACIÓN o el RETRASO PSICOMOTOR.

Las proyecciones desde el LC al CEREBELO intervienen en el TEMBLOR

La NA de los CENTROS CARDIOVASCULARES en el TE controla la TA.

La inervación noradrenérgica del CORAZON y del TRACTO URINARIO de la ME regula la F. CARDÍACA y el VACIADO DE LA VEJIGA.

Los R. PRESINÁPTICOS son los Alfa2 y los POSTSINÁPTICOS los Alfa1, Alfa2 y Beta1

# DÉFICIT DE NORADRENALINA

---

Estado de ánimo **DEPRIMIDO**

Déficit de **ATENCIÓN**

Problemas de **CONCENTRACIÓN**

Alteración de la **MEMORIA INMEDIATA**

Lentitud para procesar la **INFORMACIÓN**

Retraso **PSICOMOTOR**

# NEURONAS SEROTONINÉRGICAS

Los cuerpos celulares se localizan en el T. DEL ENCÉFALO (TE) a nivel del N. DEL RAPE (NR).

---

Las proyecciones desde el NR a la C. FRONTAL regulan el E. DE ÁNIMO.

Las proyecciones desde el NR a los G. BASE (5-HT2a) intervienen en el control de los MOVIMIENTOS y de las OBSESIONES Y COMPULSIONES.

Las proyecciones desde el NR al A.LÍMBICA (5-HT2a y 5-HT2c) están implicadas en la ANSIEDAD y el PÁNICO.

Las proyecciones desde el NR al HIPOTÁLAMO (5-HT3) regulan el APETITO y la CONDUCTA ALIMENTARIA.

Otras neuronas serotoninérgicas importantes son: Las localizadas en el T. DEL ENCÉFALO (5-HT2a y 5-HT3) que regulan el SUEÑO y el VÓMITO, las que se encuentran a nivel de la M. ESPINAL(5-HT2a) responsables del control del ORGASMO y la EYACULACIÓN y las que están situadas a nivel INTESTINAL (5-HT3 y 5-HT4) que regulan la MOTILIDAD GASTROINTESTINAL.

Los R. PRESINÁPTICOS son los 5-HT1a y 1d y los POSTSINÁPTICOS los 5HT1a y 1d, los 5-HT2a y 2c, los 5-HT3 y los 5-HT4.

# DÉFICIT DE SEROTONINA

---

Estado de ánimo DEPRIMIDO

ANSIEDAD

PÁNICO

FOBIA

OBSESIONES Y COMPULSIONES

Ansia de COMER ; BULIMIA

# NEURONAS SEROTONINÉRGICAS

Las NEURONAS SEROTONINÉRGICAS además de tener RECEPTORES PRESINÁPTICOS DE SEROTONINA

también tienen RECEPTORES PRESINÁPTICOS DE NORADRENALINA (Alfa1 y Alfa2) que regulan la LIBERACIÓN DE SEROTONINA.

Cuando la NA interactúa con el RECEPTOR Alfa1 se produce de la liberación de SEROTONINA.

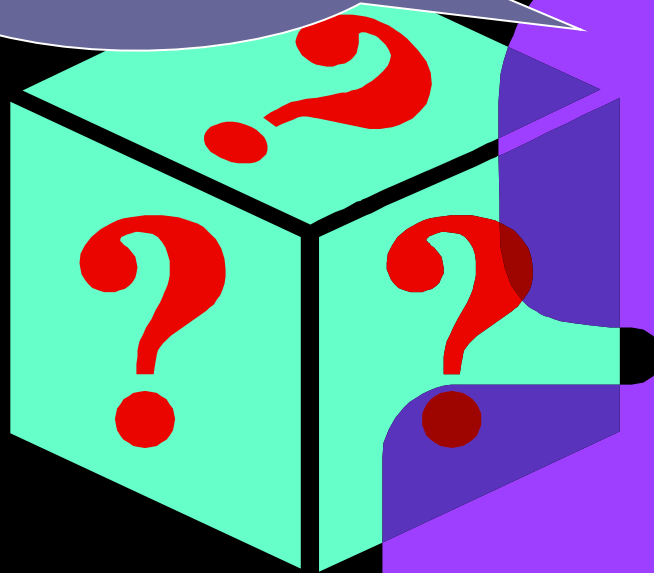


Cuando la NA interactúa con el RECEPTOR Alfa2 se produce de la liberación de SEROTONINA.



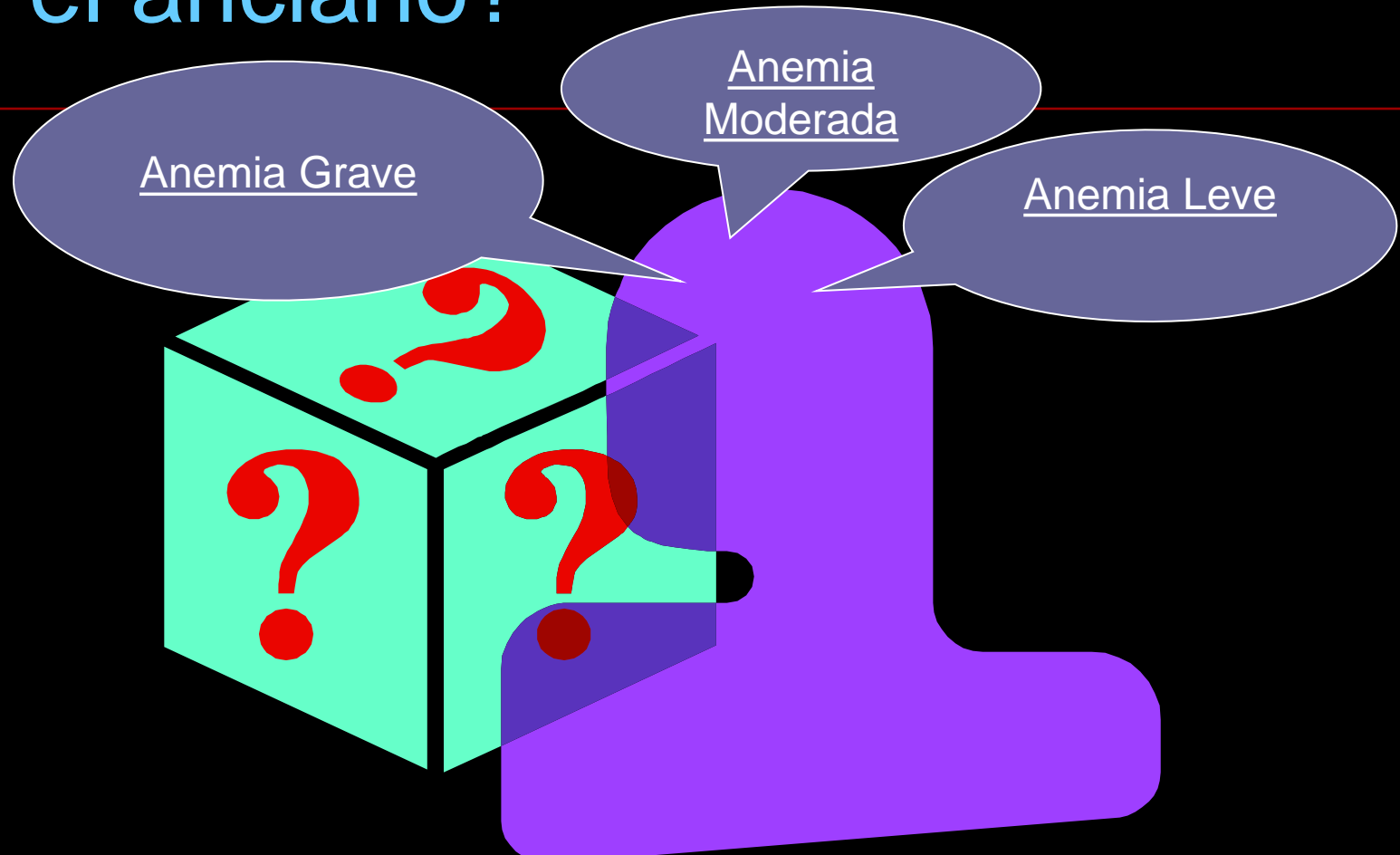
# ¿Qué tipo de Depresión del Anciano vamos a tratar ?

Episodio Depresivo  
Mayor moderado  
según la DSM-IV



Episodio Depresivo  
Mayor leve con síndrome  
somático según la CIE-10

# ¿Cómo diagnosticamos las anemias en el anciano?





# ¿Cómo diagnosticamos las anemias en el anciano?

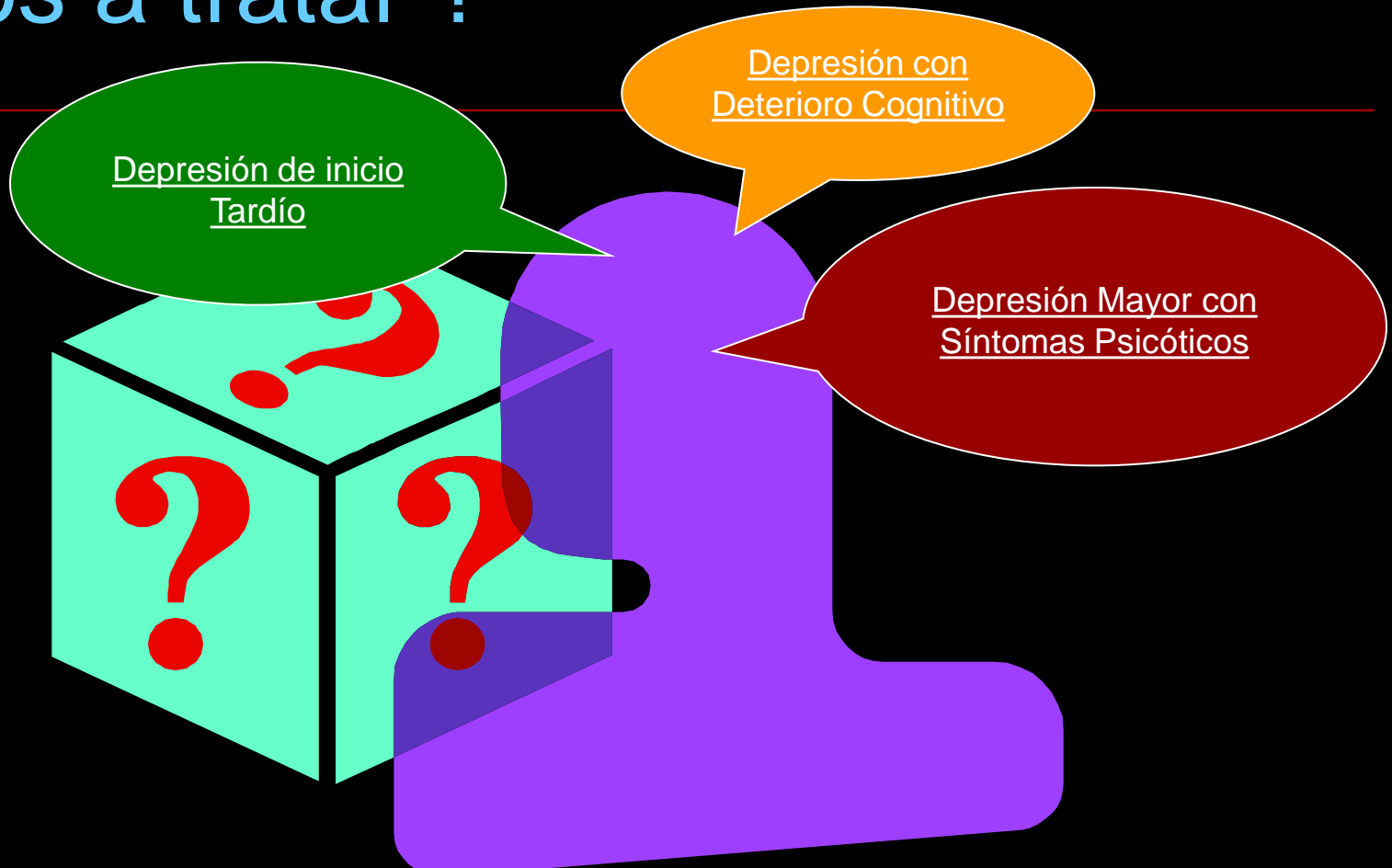


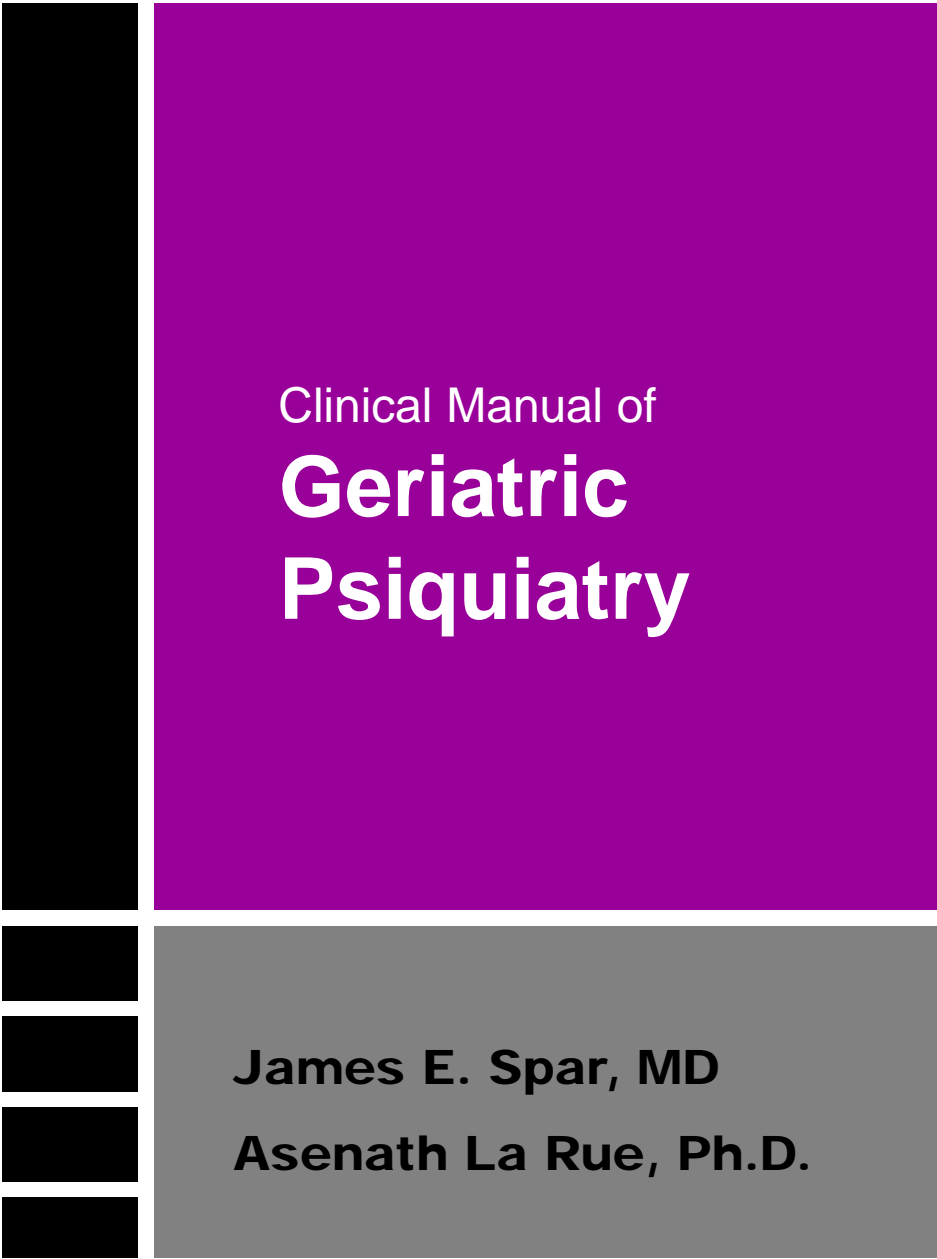
Anemia por déficit de Hierro

Anemia por déficit de B12 y Ac.Fólico

Anemia por I.Renal Crónica

# ¿Qué tipo de Depresión del Anciano vamos a tratar ?





Clinical Manual of  
**Geriatric  
Psiquiatry**

James E. Spar, MD  
Asenath La Rue, Ph.D.

# CLASIFICACIÓN

---

## ■ Depresión Mayor

### VARIACIONES EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA

- 1.- *De Comienzo Precoz versus de Inicio Tardío*
- 2.- *Psicótica*
- 3.- *Enmascarada*
- 4.- *Con Deterioro Cognitivo*
- 5.- *Anorexica*
- 6.- *Con Conductas Regresivas*

## ■ Depresión Menor

## ■ Distimia

TRATADO DE  
**NEUROPSICOGERIATRIA**

EDITOR  
PEDRO GIL GREGORIO

# CLASIFICACIÓN

---

## ■ La Depresión Mayor

**La depresión melancólica:** Es una variante de la depresión mayor con la que, desde la DSM-III y en posteriores revisiones, se ha rebautizado el término depresión endógena, aquella en la que se suponía una causa biológica justificante de la enfermedad.

**La depresión de inicio tardío:** Es un concepto no incluido en las clasificaciones diagnósticas al que cada vez se da mayor importancia. Una auténtica melancolía estructural en las últimas etapas de la vida. La importancia viene justificada por su mala respuesta al tratamiento farmacológico, su elevada incidencia de deterioro cognitivo y su relación con el desarrollo de un síndrome demencial.

## ■ Cronicidad y síndromes menores

**El trastorno Adaptativo:** La depresión reactiva sería en principio, el envés de la clásica depresión endógena( en la primera existiría un motivo objetivable y, en esta última no), y durante muchos años se ha estado usando indistintamente con el término de depresión neurótica. El trastorno adaptativo en el anciano es el tipo de depresión más diagnosticado, dadas las situaciones potencialmente estresantes que se asocian al envejecimiento.

**Depresión y ansiedad:** Un debate clásico es si depresión y ansiedad son trastornos distintos o variantes de un mismo proceso. Incluso más, hay quien se apunta a constituir una tercera categoría, la depresión ansiosa, diferente de las formas puras de ansiedad y depresión.

## ■ La Distimia

**Clasificación de la depresión:  
¿deberían recuperarse los paradigmas perdidos?**

**Gordon Parker, M.D., Ph.D., D.Sc., F.R.A.N.Z.C.P.**

---

**(Am J Psychiatry 2000; 157:1195-1203)**

---

# MODELO JERARQUIZADO





# Melancholia

A Disorder of Movement and Mood



A phenomenological and  
neurobiological review

Edited by  
Gordon Parker and Dusan Hadzi-Pavlovic

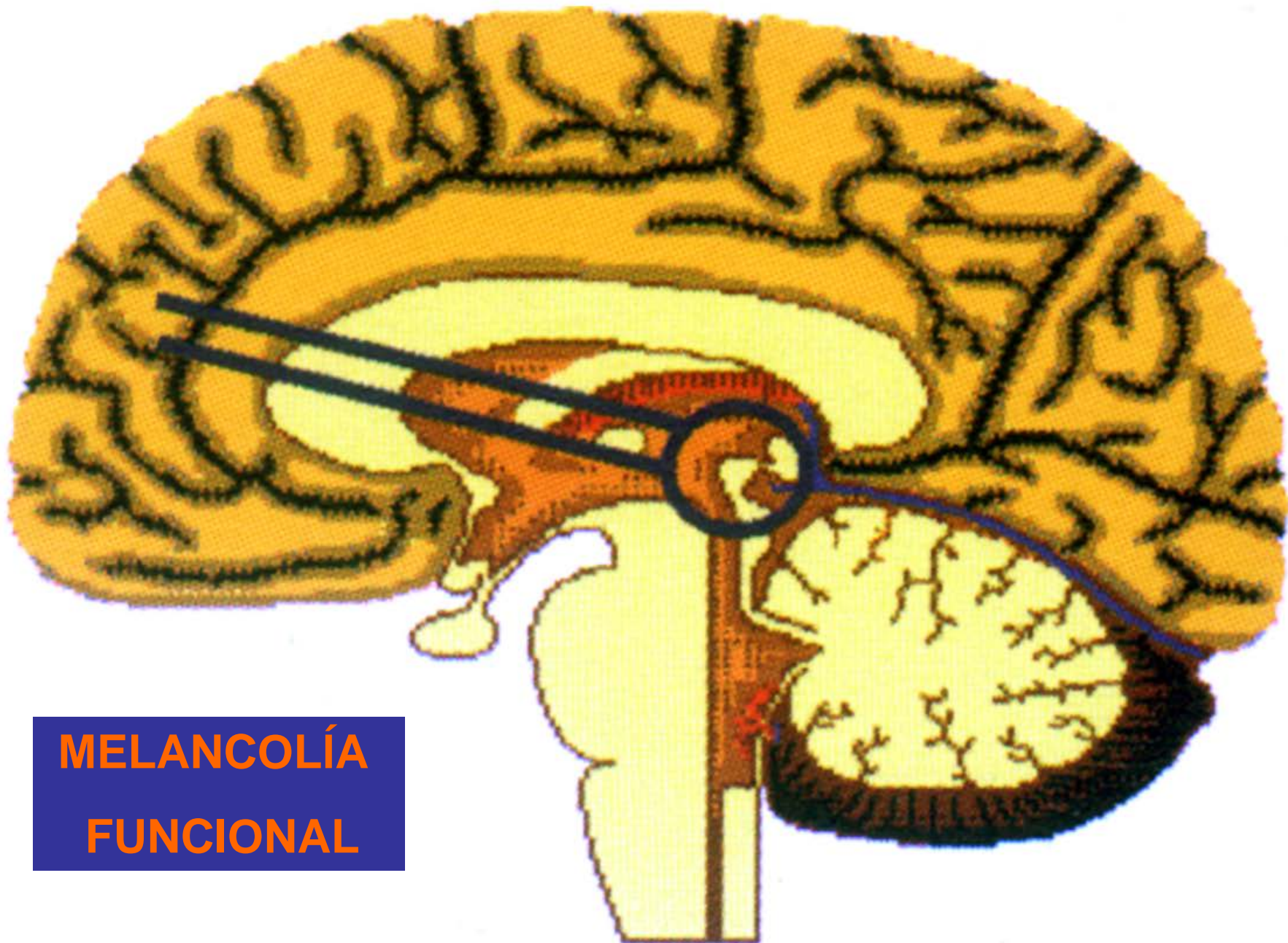
*Parker, 2000.*

Considera la alteración psicomotora observable como marcador de superficie de un proceso neuropatológico subyacente, llamado melancolía. Como marcador, indica la presencia de una probable lesión o alteración neurobiológica. Esta formulación se basa en el modelo de los circuitos neurales.

Plantea la existencia de 2 mecanismos diferentes:

# 1. Aquellos pacientes que desarrollan depresión con alteración psicomotora a una edad temprana:

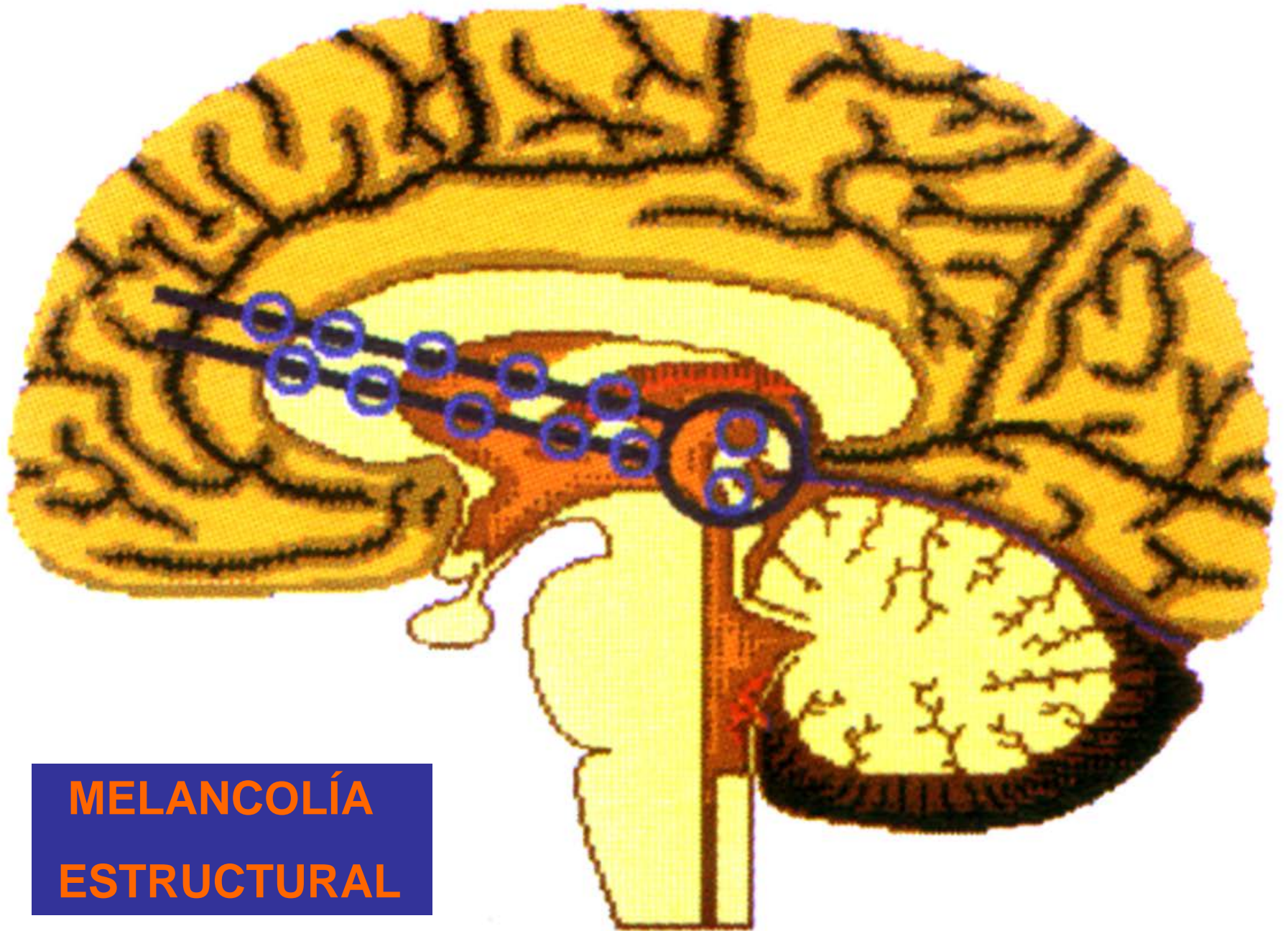
Tienen numerosos antecedentes familiares de depresión, los estudios estructurales por la imagen rara vez permiten observar alguna anomalía y los pacientes suelen responder sin problemas a los fármacos antidepresivos y a la TEC. En este caso, el estrés desencadena una alteración en la fisiología de estos circuitos en sujetos con diátesis genética a la melancolía.



**MELANCOLÍA  
FUNCIONAL**

## 2. Aquellos pacientes que de entrada desarrollan una depresión y en los que las alteraciones psicomotoras aparecen en etapas más tardías de la vida :

Los antecedentes familiares de depresión son menos frecuentes. Los sujetos tienen mayores probabilidades de presentar factores de riesgo de trastorno cerebrovascular. En la RMN se observan hiperintensidades indicativas de lesiones microvasculares que afectan a los circuitos neurales. Estos pacientes suelen responder peor a los fármacos antidepresivos y pueden desarrollar ideas delirantes en respuesta a una dosis estándar de un ADT o a la TEC, y su depresión podría presagiar una futura demencia.



**MELANCOLÍA  
ESTRUCTURAL**

**Nelson y Charney (Am J Psychiatry 1981)** : Realizaron una revisión de 33 estudios para identificar rasgos melancólicos. El rasgo asociado más frecuente era **el retraso psicomotor**.

**Rush y Weissenburger (Am J Psychiatry 1994)** : Examinaron 9 sistemas diagnósticos para la melancolía. El único criterio común a todos ellos era **el retraso psicomotor**

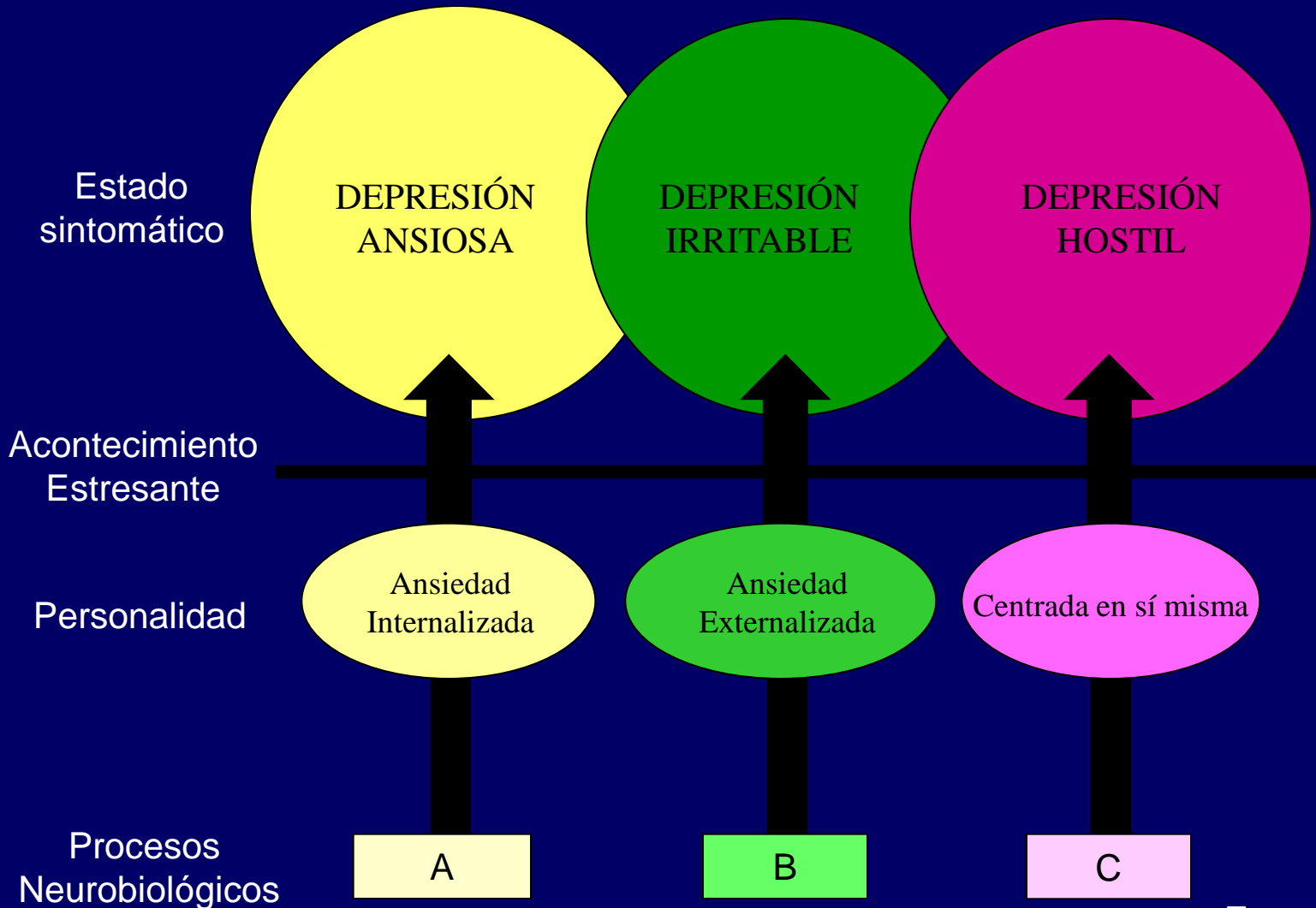
# Coincidencia de los síntomas melancólicos en nueve criterios diagnósticos

Síntomas melancólicos	Coincidencia de criterios*
Inhibición motora	9
Insomnio tardío/despertar precoz	7
Empeoramiento matutino	7
Pérdida de peso	7
Agitación	6
Culpa	5
Anhedonia	4
Cualidad distinta del humor	4
Anorexia	4
Arreactividad	3

\*Criterios DSM-III, DSM-III-R, RDC, WHO, Escala de Newcastle (1 y 2), HDRS, Michigan Discrimination Index (MDI), Chicago Medical School Index de Depresión Endógena (CHI).  
Modificada de Vallejo<sup>8</sup>.



# FORMAS DE DEPRESIÓN NO MELANCÓLICAS



---

Este modelo permitiría  
optimizar la respuesta  
al tratamiento

---

## En la Depresión con síntomas psicóticos:

La eficacia de la combinación de un antipsicótico y un antidepresivo es superior a un antidepresivo solo.

*Spiquer et al., 1985 y Parker et al., 1992 : Establecieron que la tasa de respuesta a un antidepresivo en monoterapia es del 25%, de un 33% a un antipsicótico en monoterapia, y del 80% con su combinación (al igual que para la TEC).*

---

## En la Depresión melancólica:

La eficacia de los antidepresivos de amplio espectro (duales o tricíclicos) es superior a los ISRS. Asimismo la terapia con antidepresivos y la TEC se mostró superior a los tratamientos físicos como la Psicoterapia (*Danish University Antidepressant Group, 1986 y 1990; Parker et al., 2001*).

---

*Parker et al., 2002 : Compararon la probabilidad de que los pacientes con melancolía respondieran a un ISRS o a un antidepresivo de amplio espectro (dual o tricíclico). En pacientes menores de 40a. las tasas de respuesta fueron similares. Contrariamente, en pacientes entre 40-60a., la probabilidad de responder a un antidepresivo de amplio espectro fue el doble de la de responder a un ISRS, y en pacientes mayores de 60a., la probabilidad de responder a un antidepresivo de amplio espectro fue 4 veces superior a la de un ISRS.*

*La alteración psicomotriz en los pacientes con melancolía aumenta con la edad debido a una disminución de los sistemas monoaminérgicos que empeoran la alteración psicomotriz y en este caso el fenotipo clínico justifica el uso de antidepresivos de amplio espectro.*

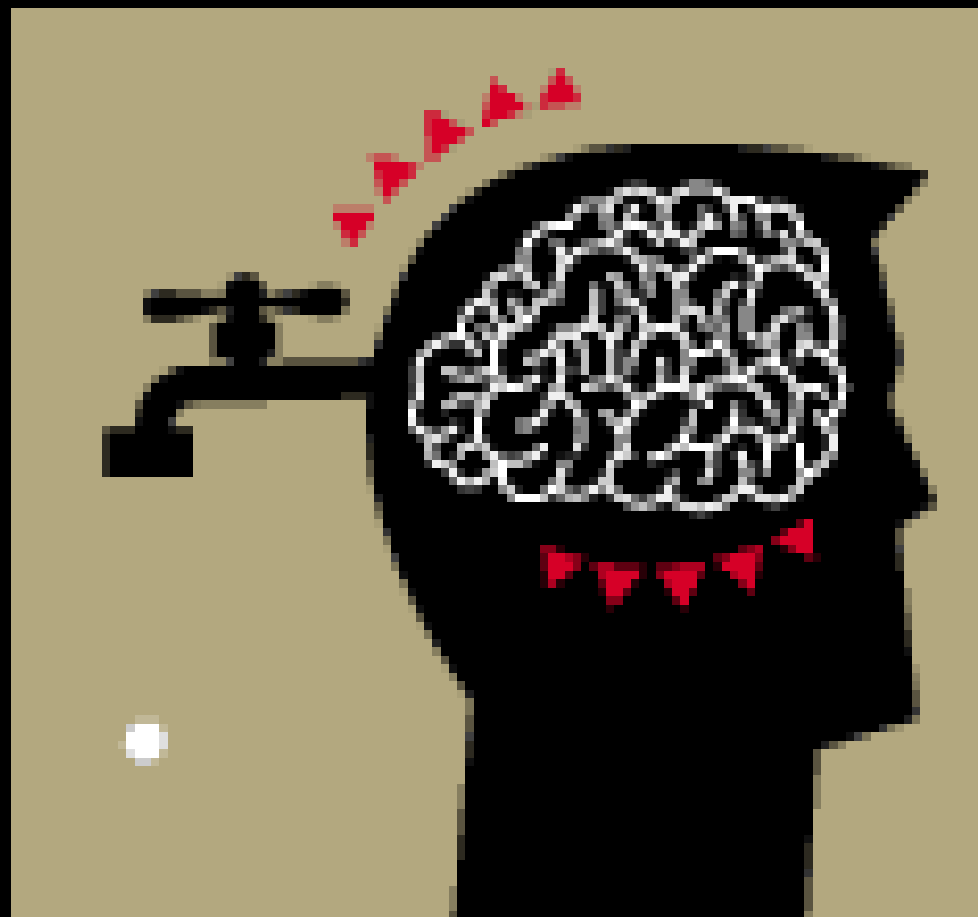
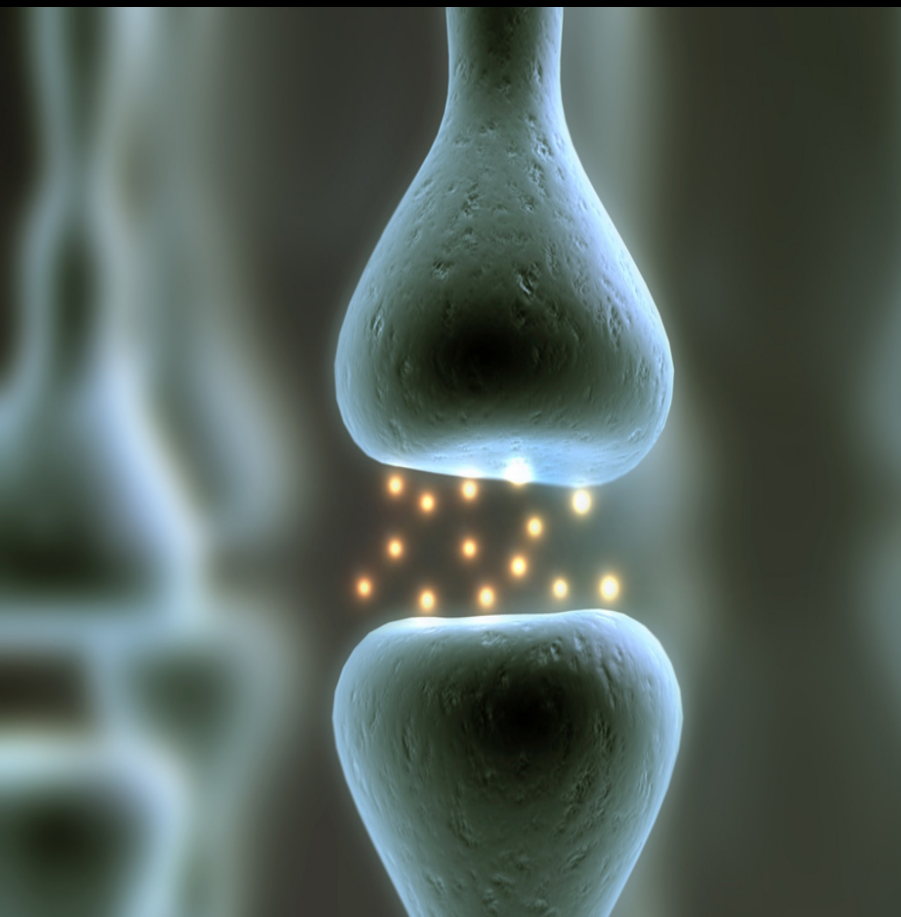
---

## En la Depresión no melancólica:

La eficacia de los ISRS es comparable a los antidepresivos de amplio espectro .

*Parker et al., 2001 : Los sujetos con depresión no melancólica tuvieron una respuesta del 33% a los ISRS y del 25% a los antidepresivos de amplio espectro.*

*Parker et al., 2003 y Parker et al., 2006 : Los pacientes con depresión no melancólica mostraron una respuesta superior a la terapia cognitivo-conductual y a la psicoterapia interpersonal que los que presentaban el subtipo melancólico*



---

# ANTIDEPRESIVOS



---

# EFFECTOS SECUNDARIOS

---

AP. DIGESTIVO: El tubo digestivo está revestido de receptores serotoninérgicos, entre ellos 5-HT<sub>3</sub>, que son los responsables de las molestias gastrointestinales.

Para evitar estos síntomas es necesario:

- 1.- Iniciar con dosis bajas
- 2.- Tomar la medicación con alimentos
- 3.- Añadir un antagonista de los 5-HT<sub>3</sub> como Mirtazapina

SNC: Pueden producir insomnio, inquietud y agitación por estimulación aguda del SNC, sobre todo a través de los 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>.

Para evitar estos síntomas es necesario:

- 1.- Tomarlos por la mañana con el desayuno
- 2.- Añadir una BDZ como lorazepam.
- 3.- Añadir un antagonista de los 5-HT<sub>2A</sub> como Trazodona

---

**DISFUNCIÓN SEXUAL:** Por estimulación de los 5-HT<sub>2A</sub> en la Médula espinal, inhibiendo los reflejos espinales del orgasmo y la eyaculación, así como a nivel Mesocortical, disminuyendo la libido. Son estrategias útiles:

- 1.- Disminución de la dosis si es posible
- 2.- No tomar el ISRS en las 24h. anteriores a la actividad sexual.
- 3.- Contrarrestar los efectos con un antagonista de la serotonina

**PESO:** La acción antibulímica se debe a la intervención a nivel de los centros de alimentación y apetito del hipotálamo.

---

# INTERACCIONES CON EL S.E. DEL CYP 450

2D6

BUPROPIÓN  
ANTIARRÍTMICOS 1C  
BETA-BLOQUEANTES  
RISPERIDONA  
CODEÍNA  
HALOPERIDOL  
CLOZAPINA

PAROXETINA

FLUOXETINA (NOR-F, 7-14d.)

SERTRALINA (DESMETIL-S, 2-3d.)  
FLUVOXAMINA  
CITALOPRAM / ESCITALOPRAM  
VENLAFAXINA  
DULOXETINA  
MIRTAZAPINA  
TRAZODONA

1A2

ADT  
CAFEÍNA  
TEOFILINA  
FENACETINA  
CLOZAPINA  
DIAZEPAM

FLUVOXAMINA

FLUOXETINA

PAROXETINA

SERTRALINA  
CITALOPRAM / ESCITALOPRAM  
VENLAFAXINA  
DULOXETINA  
MIRTAZAPINA  
TRAZODONA

3A4

ADT

ALPRAZOLAM

TRIAZOLAM

TERFENADINA

ASTEMIZOL

CARBAMAZEPINA

ERITROMICINA

DEXAMETASONA

CISAPRIDA

FLUVOXAMINA

FLUOXETINA

PAROXETINA

SERTRALINA

CITALOPRAM / ESCITALOPRAM

VENLAFAXINA

DULOXETINA

MIRTAZAPINA

TRAZODONA

2C19

ADT

WARFARINA

TOLBUTAMIDA

FENITOÍNA

DIAZEPAM

FLUVOXAMINA

FLUOXETINA

SERTRALINA

PAROXETINA

CITALOPRAM / ESCITALOPRAM

VENLAFAXINA

DULOXETINA

MIRTAZAPINA

TRAZODONA

---

ISRS

# FLUOXETINA

---

Vm : 72h.

Es el ISRS más estimulante.

Puede producir acatisia.

Produce disminución del apetito



# PAROXETINA

---

Vm : 24h.

Tiene efecto anticolinérgico que puede llegar a ser tan importante como el producido por los ADT.

Es el más potente de los ISRS.

¿Cuál de los siguientes psicofármacos es menos oportuno en razón de su perfil de efectos secundarios para tratar una depresión asociada a demencia?

---

A Venlafaxina

B Tranilcipromina

C Citalopram

D Paroxetina

E Nefazodona

---

La paroxetina es el antidepresivo con mayor potencial anticolinérgico de todos los reseñados, lo que hace que su uso en enfermos con demencia pueda desencadenar cuadros confusionales

Tomado de Autoevaluación Razonada. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C y Pastor Ruiz J. Barcelona: Masson, 2000.

# SERTRALINA

---

Ha demostrado ser eficaz en la depresión del anciano, sobre todo en pacientes con cuadros depresivos asociados a enfermedad cardiovascular, debido a:

Mínimas interacciones farmacológicas

Buen perfil de tolerancia

No poseer efectos secundarios sobre el aparato cardiovascular.

# CITALOPRAM / ESCITALOPRAM

---

Es el más selectivo de todos los ISRS y el que presenta el menor potencial de interacciones farmacocinéticas.

Este medicamento al igual que la VENLAFAXINA tiene bajo riesgo de interacciones farmacológicas. Por ello está siendo muy utilizado para tratar a pacientes ancianos.

Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión por ACV.

---

ISRSN

# VENLAFAXINA

---

La característica fundamental de la VENLAFAXINA, es que comparte las propiedades inhibitoras de la recaptación de NA y de 5HT con los ADT, pero sin las propiedades bloqueadoras de los receptores alfa1, de los receptores colinérgicos o de los receptores de histamina. Careciendo por lo tanto de los efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de los ADT.

El aumento de la TAS en los pacientes tratados con el fármaco es dosis dependiente y de carácter individual.

# DULOXETINA

---

Es un ISRSN potente.

En general se administra 2 veces al día, aunque algunos estudios demuestran su eficacia con 60 mg/día en dosis única.

Se ha podido demostrar que dosis de 60-120mg/día son más eficaces.

Es eficaz para tratar los síntomas afectivos de la depresión, los síntomas somáticos como el dolor y la incontinencia de esfuerzo.

El Tratamiento a largo plazo con duloxetina, no se ha asociado a cambios clínicamente importantes en la TA, frecuencia cardíaca e intervalo Q-T del ECG.



---

**NASSA**

**ANTIDEPRESIVOS NORADRENERGICOS  
Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS**

# MIRTAZAPINA

---

Otra forma de incrementar los niveles de NA y de 5HT es bloqueando los receptores presinápticos alfa2 (que son los frenos de las neuronas NA y 5HT). Los antagonistas alfa2 incrementan tanto la neurotransmisión noradrenérgica como serotoninérgica .

Además del efecto antagonista alfa2 , también bloquea los receptores de Serotonina (5HT2A,5HT2C y 5HT3) y de histamina H1 asociados, evitando los efectos secundarios a su estimulación (Ansiedad, t.del sueño, disfunción sexual y náuseas) aunque aparezcan otros como el aumento de peso.

---

ASIR

ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA

2A/INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE  
SEROTONINA

# TRAZODONA

---

Actúa a través de un bloqueo de los receptores de serotonina 2A (5HT2A) combinado con la acción inhibidora de la recaptación de serotonina(IRS)

Además del efecto ASIR , también bloquea los receptores H1 de la histamina y los receptores alfa1 siendo un buen hipnótico debido a que no produce dependencia. Se utiliza como complemento de los antidepresivos dado que mejora el perfil de los efectos secundarios de los ISRS (insomnio, agitación y disfunción sexual). El efecto secundario más frecuente es la hipotensión ortostática. Puede producir priapismo (1/6000 hombres).

---

# ASOCIACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

---

En determinadas ocasiones es necesario emplear la asociación de varios antidepresivos.

Algunos de los más utilizados son:

- 1.- ISRS + NASSA
- 2.- ISRS + ASIR
- 3.- ISRSN + NASSA

---

TEC

# Indicaciones

---

En pacientes ancianos con episodios de depresión grave (catatonía, inhibición psicomotriz, deterioro físico, sintomatología psicótica, imposibilidad de tomar la medicación o mala respuesta al tratamiento, riesgo importante de suicidio), la **TEC** puede convertirse en el único tratamiento eficaz .

Es un tratamiento muy seguro con pocos riesgos y sin apenas contraindicaciones ni efectos secundarios.





MUCHAS GRACIAS