

MATERIAL D'ESTUDI DE PSICOFARMACOLOGIA

Professor: Luis Moya Albiol
Departament de Psicobiologia
Universitat de València

ÍNDEX

Tema 1. Delimitació conceptual i desenvolupament històric de la psicofarmacologia

Tema 2. Neurobiologia dels trastorns mentals

Tema 3.- Conceptes bàsics en psicofarmacologia

Tema 4. Metodologia i tècniques d'investigació en psicofarmacologia

Tema 5. Bases biològiques dels trastorns de l'estat d'ànim

Tema 6. Antidepressius i estabilitzadors de l'estat d'ànim

Tema 7. Bases biològiques de l'ansietat. Ansiolítics i hipnòtics

Tema 8. Tractaments farmacològics per el trastorn obsessivocompulsiu, el trastorn de pànic i les fòbies

Tema 9. Bases biològiques de l'esquizofrènia

Tema 10. Neurolèptics

Tema 11. Trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat. Potenciació de l'atenció

Tema 12. Malaltia d'Alzheimer. Potenciació de la memòria

Tema 13. Trastorns de l'espectre autista

TEMA 1. DELIMITACIÓ CONCEPTUAL I DESENVOLUPAMENT

HISTÒRIC DE LA PSICOFARMACOLOGIA

1.1. Concepte i objecte d'estudi de la psicofarmacologia

- David I. Match publicà el primer manual relacionat amb la psicofarmacologia en 1920.
- Thorner, en 1935, li donà el seu primer ús clínic, en els problemes d'insomni.
- Simon, en 1989, va establir la definició de psicofarmacologia: estudi dels efectes dels fàrmacs sobre la conducta i els mecanismes pels quals actuen.

S'estudiaven les característiques dels trastorns mentals i els efectes dels fàrmacs.

3 línies principals:

- **Psicofarmacologia clínica:** Estudia els efectes del fàrmac en un context clínic per a millorar la qualitat de vida dels pacients maximitzant els efectes terapèutics i minimitzant els efectes secundaris.
- **Psicofarmacologia de la conducta:** Investiga quins efectes té un fàrmac sobre la conducta en el laboratori. Utilitza animals com a subjectes experimentals.
- **Neuropsicofarmacologia:** Utilitza els psicofàrmacs per a entendre les bases neurofarmacològiques i neuroquímiques de la conducta no alterada o patològica.

En funció dels seus efectes terapèutiques s'anomenen:

- **Psicofàrmac (o psicòtrop):** substància que actua en el cervell modificant la psique i el comportament de l'ésser humà.

- **Droga:** Substància farmacològicament activa en el SNC i pot produir alteracions conductuals. La paraula *droga* inclou les drogues d'abús i els psicofàrmacs (en anglès, *drug*).

1.2. Desenvolupament històric de la psicofarmacologia

4 etapes: els inicis, el segle XIX, entre 1900 i 1950, i des de 1952 fins a l'actualitat

1.2.1. Els inicis

- Època antiga: utilització de drogues amb efecte real (opi) o placebo (substàncies inactives).
- Diverses cultures: ús de substància per a alterar l'estat mental. S'utilitzaven amb finalitats terapèutiques i /o lúdiques.
- Galè (S.III): metge grec, utilitzava l'opi per a les migranyes i els còlics; també utilitzava altres beuratges medicinals amb plantes per a tractament terapèutic.
- Víkings: es menjaven el bolet *Amanita muscaria* per enfortir-se.
- En l'*Odissea* (Homer, s. XIX o VIII aC):
 - Circe (personatge) utilitzava herbes per a fer malefícis (bruixeria).
 - Droga nepentes, que provocava placidesa, somnolència i son (haixix)
- Plató (427-347 aC) parlava d'una droga per a induir ansietat.
- Els inques(900 aC) mastegaven les fulles de la coca per evitar la fam i la fatiga.

1.2.2. El segle XIX

- Avanços significatius: tècniques químiques modernes.
 - Aïllament de la *morfina* (Morfeu) a partir de l'opi (1805).
 - Aïllament de la *quinina* (tractament del paludisme) a partir de l'escorça de l'arbre *Cinchona* (1820).

- Aïllament de la *cafeïna* del gra del cafè (1821).
- Investigació del *cànnabis* (Moreau de Tours): analogia entre els trastorns mentals i els efectes de l'haixix.
- Primers anestèsics i altres substàncies en teràpia psiquiàtrica.
- Potents substàncies psicoactives en productes farmacèutics, per exemple, l'opi (*morfina* i *heroïna*). Per a reduir el dolor, l'asma...
- Beuratges amb opi.
- *Coca* (la fulla) i *cocaïna* (sintetitzat al laboratori):
 - Utilització al Perú per a la disminució de la fam i la fatiga.
 - Sucs aquosos de la coca amb solvents orgànics que fa que es forme la cocaïna (Niemann)
 - Freud (1883) recomanava la cocaïna pel seu efecte estimulants.
 - S'utilitzava la cocaïna per a reduir la congestió de pit i de cap (els metges). Per a oradors, professors i cantants.
 - Molta publicitat per al seu ús.
 - Cocaïna en vins medicinals: com a tònic o per a propòsits recreatius.
 - En altres begudes: Coca-Cola.

1.2.3. 1900-1950: teràpia psiquiàtrica amb fàrmacs

Es tracta d'una fase intermèdia, amb molt poc d'èxit perquè encara s'utilitzaven les teràpies de xoc.

- *Amfetamines*: s'utilitzaven en la narcolèpsia i en estats depressius moderats.
- Introducció dels *barbitúrics* (1903): Barbital.
- Introducció del xoc d'insulina (1931) i electroxoc (1938).
- Sintetització de l'*LSD* (Hoffman, 1938): en dosis baixes produïa un quadre patològic reversible amb símptomes de l'esquizofrènia.
- Cade (1949): activitat antimaniàca del *liti* (en els trastorns bipolars).

1.2.4. Psicofarmacologia científica

- Naix en **1952** amb el descobriment del primer fàrmac (H. Laborit) per a tractar l'esquizofrènia (**clorpromazina**, el primer neurolèptic descobert).
- En 1954 es va descobrir la *reserpina* (de la *Rauwolfia*, planta índia utilitzada per a la hipertensió), que pal·liava els símptomes esquizofrènics.
- En 1955 es va descobrir el primer antidepressiu dins del grup dels inhibidors de la monoaminoxidasa (els IMAO), la *iproniazida* (produïa efectes euforitzants en persones amb tuberculosi). Inhibeix la MAO que degrada les catecolamines, ja que si la MAO no actua, augmenten les catecolamines i millora la depressió, de manera que es va esbrinar que el psicofàrmac IMAO tenia efectes positius per al tractament de la depressió.
- En 1958 es va descobrir el primer antidepressiu tricíclic: la *imipramina*. En el mateix any es va descobrir l'*haloperidol* (neurolèptic) que actuava com a calmant i en la psicosi (augment de dopamina).
- En 1960 es van descobrir les *benzodiacepines*: el *clordiacepòxid*, que té efectes ansiolítics.
- En 1962 es va descobrir el *diazepam*, una altra benzodiacepina.

Conclusions:

- Totes les substàncies marcaren un punt de partida: 10 anys
 - Línies mestres substàncies psicòtropes: anys 60
 - Ciència recent (Moderna: 1952)
 - Anys posteriors: expansió, però no novetat en els grups de fàrmacs.
- Circumstàncies dels descobriments:
 - Es descobriren a partir de fàrmacs desenvolupats per a altres finalitats, és a dir, de forma accidental.

- Es va veure després de l'observació de la conducta, després de l'administració a malalts mentals.

Futur de la psicofarmacologia:

- Trastorns sense teràpia eficaç (més fàrmacs).
- Investigació en cervell i processos psicològics.
- Investigació a escala de múltiples receptors, a causa de la complexitat dels trastorns mentals.
- *Combos* específics per als diferents trastorns, combinació de fàrmacs i de teràpia.
- Investigació en teràpies gèniques: farmacogenètica

TEMA 2. NEUROBIOLOGIA DELS TRASTORNS MENTALS

2.1. Les patologies en el SNC: una història de tres disciplines relacionades

Neurobiologia

- *Definició restringida:* estudi del funcionament normal cerebral.
- *Metodologia:*
 - Estudis amb animals experimentals, com rates i ratolins.
 - Utilitza fàrmacs per a explorar els mecanismes reguladors neurobiològics i moleculars, és a dir, emprar un fàrmac per a veure el que ocorre amb un cervell sense patologia.
- *Troballes rellevants per a la psicofarmacologia :*
 - Descobriments de neurotransmissors i dels seus enzims (degraden els neurotransmissors i receptors).
 - Els principis de la neurotransmissió (des que es produeix un neurotransmissor fins que es degrada).
 - Regulació genètica i molecular del funcionament neuronal.
 - Regulació neurobiològica de les conductes animals (que ocorre en un cervell, en l'àmbit neurobiològic).

Psiquiatria biològica

- *Definició restringida:* Estudia les anomalies de la neurobiologia cerebral associades amb les causes o les conseqüències dels trastorns mentals.
- *Metodologia:*
 - Estudis amb pacients psiquiàtrics.

- Segueix l'orientació proporcionada per estudis psicofarmacològics, que indiquen que certs fàrmacs amb mecanismes d'acció coneguts alteren els símptomes en un trastorn psiquiàtric.
 - Recerca d'anomalies en receptors, enzims, neurotransmissors, gens o productes gènics que es corresponguen amb el diagnòstic d'una malaltia mental concreta.
 - Mesures bioquímiques en sang, orina, líquid cefaloraquídi (LCR), teixits perifèrics, teixits cerebrals *post mortem*, etc.
 - Mesures d'anomalies estructurals (basades en l'estructura del cervell) utilitzant escàners cerebrals, com la tomografia computada (o TC, dita fins ara tomografia axial computeritzada, TAC) o la ressonància magnètica (RM).
 - Mesura d'anomalies funcionals (basades en les funcions de les estructures del cervell): tomografia per emissió de positrons (TEP), electroencefalografia (EEG), potencials evocats, magnetoencefalografia, etc.
- *Troballes rellevants per a la psicofarmacologia:*
- Poques troballes biològiques fermes que demostren lesions en trastorns psiquiàtrics específics.
 - Com a exemple, s'han descobert canvis en receptors i metabòlits de la serotonina en la depressió, l'esquizofrènia i la conducta suïcida.
 - Recerca de les bases genètiques de malalties neurològiques i psiquiàtriques concretes.

Psicofarmacologia

- *Definició restringida:* Ús de fàrmacs per a tractar malalties mentals. La ciència del descobriment de fàrmacs que incideixen en enzims i receptors.
- *Metodologia:*

- Estudis amb pacients amb trastorns psiquiàtrics. Cal realitzar les investigacions primer amb animals; després, amb voluntaris sans i, en darrer lloc, amb pacients amb trastorns psiquiàtrics.
- Provenen d'observacions clíniques fortuïtes en la majoria dels descobriments.
- En investigació clínica: ús de fàrmacs amb mecanismes d'acció coneguts per a provocar respostes biològiques o conductuals que proporcionen pistes de les anomalies del funcionament cerebral en trastorns psiquiàtrics.
- En el descobriment de fàrmacs: treball d'inspiració teòrica per a incidir sobre els enzims i receptors que regulen els símptomes d'un trastorn psiquiàtric. Plantejar la hipòtesi teòrica, l'administració i veure'n els efectes.

- *Resultats psicofarmacològics:*

- En investigacions clíniques: descobriments fortuïts.
- En el descobriment de fàrmacs: ús de la química per a sintetitzar nous fàrmacs, animals experimentals per a provar les accions bioquímiques, conductuals i tòxiques, i subjectes voluntaris per a provar l'eficàcia dels fàrmacs.
- Descobriment i ús d'antidepressius, ansiolítics, neuroleptics i substàncies que milloren les funcions cognitives, així com també de drogues.

2.2. Com la neurotransmissió sinàptica té influència en els trastorns emocionals

Neurobiologia molecular i trastorns psiquiàtrics

Els trastorns mentals són d'herència poligènica, és a dir, es troben en diferents gens i estan afectats per l'ambient. Perquè aparega un trastorn mental cal que es done:

Formulació moderna de trastorn mental

1. Vulnerabilitat genètica: no s'hereta una malaltia mental sinó la vulnerabilitat a aquesta.

Les conseqüències de la producció d'un producte genètic deficient consisteixen en el fet que el funcionament cel·lular es veu compromès i dona com a resultat la malaltia hereditària.

- Comparació bessons monozigòtics(MZ)/dizigòtics(DZ) (Ex: 50/15% en esquizofrènia): no hi ha cap patologia mental en què els bessons MZ i DZ tinguen un 100% de possibilitats de patir-la. Si un trastorn fos lligat a l'herència mendeliana i fos dominant, els dos bessons MZ la patirien. D'altra banda, els bessons DZ tenen major probabilitat de patir-la que els germans no bessons, ja que comparteixen el procés de gestació. Tot açò vol dir que no sols depèn de la genètica, perquè una bessona MZ pot desenvolupar la malaltia i l'altra, no. La concordança és major en bessons MZ (50%) que en DZ (15%) i, al seu torn, major en DZ que en germans no bessons.

2. Estressos procedents de successos vitals (problemes financers, divorci, etc.). Successos vitals: hipòtesi dels dos impactes: perquè el trastorn aparega es necessita impacte genètic i ambiental. Es pot controlar part del impacte i una altra part, no.

En aquesta hipòtesi, heretar un gen anormal (el primer "impacte") no és suficient per a manifestar un trastorn psiquiàtric. Un deu sofrir també un segon "impacte" des de l'ambient, és a dir, ha de passar per esdeveniments vitals o agressions ambientals. Així doncs, les persones que sols sofreixen un impacte no desenvolupen el trastorn psiquiàtric. El que distingeix aquells que definitivament desenvolupen una malaltia dels qui no és que

l'individu de risc i vulnerable respecte a la malaltia siga exposat també a un segon impacte; aquest segon impacte és necessari per a estimular el gen anormal a fabricar el seu producte gènic anormal i que causarà la malaltia en aquest individu.

3. Desenvolupament infantil, personalitat, habilitats d'afrontament i suport social.
4. Altres influències ambientals que incideixen sobre l'individu i el seu genoma (virus, toxines, etc.).

2.3. Plasticitat neuronal i trastorns psiquiàtrics

TRASTORNS DEL NEURODESENVOLUPAMENT

En un desenvolupament normal del cervell es dona un desenvolupament i un manteniment adequats de les neurones i les seues sinapsis per factors hereditaris i/o adquirits. El procés que té lloc és el següent:

1. Selecció adequada de neurones en l'úter.
2. Emigració als llocs predeterminats (a llocs correctes).

Si ocorre el contrari, les conseqüències poden ser, entre altres:

- Epilèpsia i retard mental: neurones que es perden i emigren cap a llocs equivocats durant el desenvolupament fetal.
- L'emigració neuronal anormal pot contribuir a les causes de l'esquizofrènia i la dislèxia.

SINAPTOGÈNESI ANORMAL: Si s'interromp en el desenvolupament del cervell, no arriba el seu potencial (exemples: autisme, retard, esquizofrènia).

TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS

- poden modificar la neurotransmissió;
- poden interactuar amb la plasticitat neuronal.

* Nou desenvolupament farmacològic. Exemple: factors de creixement que afavoreixen la formació de connexions sinàptiques.

Una neurona no desenvolupada pot no arribar a desenvolupar-se adequadament, bé per l'acció d'una malaltia evolutiva de qualsevol tipus, bé per l'absència d'estimulació neuronal o ambiental apropiades per al seu correcte desenvolupament. En altres casos, la neurona no desenvolupada es desenvolupa normalment, però pot perdre aquests guanys quan l'ataca una malaltia degenerativa en l'inici en l'edat adulta.

TRASTORNS NEURODEGENERATIUS I FACTORS DE CREIXEMENT NEUROTROFIC

Degeneren les neurones, com en el cas de la malaltia d'Alzheimer

- Malaltia mental deguda a sinapsis sanes interrompudes inadequadament en un moment més tardà de la vida.
- Regressió del cervell des del potencial que havia assolit:
 - o Resultat: diversos tipus de demència.
 - o Forma més lleu: “envelliment normal”: el procés d'envelliment té associat un procés lleu de neurodegeneració.
- **DUES VIES DE DESTRUCCIÓ NEURAL:**
 - **NECROSI:** enverinament de les neurones per toxines o infeccions, traumatismes, falta d'oxigen (p. e.: apoplexia). Mort neuronal deguda a una causa externa.
 - **APOPTOSI:** “mort cerebral programada” (p. e.: Alzheimer). Les neurones estan programades per a començar a degenerar en un determinat moment.

Factors de creixement (FC): “Ataquen les neurones en procés de degeneració i detenen la progressió de la neurodegeneració”.

- Problema: molts són proteïnes que no sobreviuen intactes (després de l'administració via oral) o no travessen la barrera hematoencefàlica (BH) (després de la administració intravenosa (IV)).
- Alternatives per a enviar FC al Sistema Nerviós Central (SNC):
 - Infondre directament en LCR.
 - Viatjar per la BH oculta en una altra molècula.
 - Administració de substàncies inductores de FC (p. e.: inhibidors de la colinesterasa, que degrada l'acetilcolina (ACh) –memòria–; després augmenta l'acetilcolina i millora la memòria).
 - Transferir gens productors de FC al cervell (en investigació).

La neurotransmissió normal d'una neurona a l'altra es produeix mitjançant la unió del neurotransmissor als receptors postsinàptics; en concret, pel mecanisme axial de neurotransmissió sinàptica. Hi ha un mecanisme conceptualment més complex per a compensar la pèrdua d'una neurona en degeneració. Així, una neurona danyada, però encara no degenerada, ja no compleix la seua funció de permetre la neurotransmissió normal amb l'altra neurona i està a punt de morir. L'aplicació d'un factor de creixement a la neurona en degeneració podria inhibir el procés, bé per un mecanisme normal de reparació que la neurona moribunda podria activar, o bé com un fàrmac que minimitzaria aquest procés. Per tant, una neurona en degeneració podria ser rescatada per un factor de creixement. En aquest cas, la neurona moribunda és salvada per un factor que restaura la funció de neurotransmissió en reactivar les comunicacions normals entre neurones.

2.4. Excés de neurotransmissió excitadora

- Neurotransmissió amb GLUTAMAT: obri canal iònic perquè el nervi puga “beure el calci”: entra el calci i es produeix un impuls nerviós normal. El calci (Ca^{2+}) és un ió que és un regulador clau de l’excitabilitat neuronal i que està constantment entrant a les neurones i eixint-ne mitjançant canals iònics de diversos tipus que dirigeixen les funcions habituals de la neurona. Quan açò ocorre a una taxa normal, es modifica l’excitabilitat neuronal, però sense fer mal a la neurona.

- L’entrada de calci en excés pot provocar símptomes excitadors, com pànic, mania o psicosi.

El calci pot també precipitar-se dins de les cèl·lules massa ràpidament si els seus canals iònics s’obrin massa, tal com ocorre en certes toxines, en l’apoplexia o per afeccions neurodegeneratives.

El pànic i la mania tenen efectes cerebrals reversibles, perquè el calci en excés no arriba a degenerar la neurona.

El pànic és un episodi controlat d’ansietat excessiva; es diferencia de la fòbia en el fet que no va associat a un estímul.

- L’entrada massiva de calci activa els enzims intracel·lulars que generen els radicals lliures, que poden arribar a “matar la neurona” (potser per apoptosi).

Si entra massa calci a la neurona i sobrecarrega alleujadors i tampons, pot destruir-la i ocasionar-ne la degeneració i la mort. Aquest mecanisme d’excitació excessiva s’anomena *excitotoxicitat* i és una hipòtesi actual important per a diversos trastorns neurològics i psiquiàtrics. Aquesta idea postula que en aquestes malalties les neurones són literalment “excitades fins a la mort”.

El calci entra en una dendrita d’una neurona quan la neurona anterior en la comunicació neural l’excita amb glutamat durant la neurotransmissió excitatòria normal. Açò s’ha mostrat prèviament d’una manera més simple: el

glutamat alliberat des de la neurona viatja mitjançant la sinapsi, atraca en la ranura agonista del receptor i, com un guardià iònic de la comporta, obri el canal de calci per permetre a aquest entrar a la dendrita postsinàptica de l'altra neurona, de manera que facilita una neurotransmissió excitatòria.

Hi ha ocasions en les quals la neurotransmissió excitatòria origina massa neurotransmissió. Açò pot ocórrer, probablement, durant la producció de simptomatologia, mediats per cervell, incloent-hi els atacs de pànic. Podria ocórrer també durant la mania, en els símptomes positius de les psicosis, en les convulsions i en altres símptomes de malalties produïdes per alteracions neuronals. En aquest cas, la neurona allibera massa glutamat, cosa que origina massa excitació de la dendrita de la neurona postsinàptica. L'alliberament extra de glutamat dóna lloc a l'ocupació addicional dels receptors de glutamat postsinàptics, a l'obertura de més canals de calci i a permetre que entre més calci a la dendrita. Tot i que aquest grau de neurotransmissió excessiva pot anar associat amb símptomes psiquiàtrics, de fet no causa dany en la neurona.

El concepte d'una tempesta elèctrica en el cervell fa referència al fet que es produeix sobreexcitació i massa neurotransmissió durant la producció de símptomes psiquiàtrics diversos, incloent-hi els que ocorren durant un atac de pànic. També pot ser un model d'altres trastorns amb símptomes conductuals exagerats, que impliquen massa neurotransmissió, i que inclouen la mania, els símptomes positius de les psicosis i les convulsions.

Una sobreexcitació catastròfica podria conduir a un flux de calci tan gran cap al interior de la neurona –degut a una perillosa i àmplia obertura dels canals de calci pel glutamat– que no sols destrueix la dendrita sinó també la neurona sencera. En aquest cas, la neurona és literalment excitada fins a la mort. La excitotoxicitat és una important hipòtesi actual per a explicar el mecanisme de la mort neuronal en els trastorns neurodegeneratius, que inclouen aspectes de l'esquizofrènia, la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson, l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) i el dany isquèmic de l'apoplexia.

- Tractaments farmacològics per a combatre l'excitotoxicitat:
 - antagonistes del glutamat: impeding que la neurona pugui absorbir massa calci bloquejant els receptors (neuroprotectors).
 - radicals lliures “depuradors”: que neutralitzen els efectes dels radicals lliures assassins. P. e.: vitamina E i lazaroides (agents experimentals).

2.5. Absència de neurotransmissió

- * Per neurones degenerades o absents o errada en sinapsi (malaltia de Parkinson, malaltia d' Alzheimer, etc.) i es perd la neurotransmissió.
- * Primers intents compensar la desaparició de neurones: reemplaçar el neurotransmissor. No és senzill, p. e. Parkinson: dopamina oral no pot entrar al cervell, tot i que sí que pot fer-ho la L-dopa (precursor de la dopamina), però amb ajuda d'un inhibidor de la destrucció de L-dopa.

Un dels remeis farmacològics més simples per a reemplaçar la funció de la neurotransmissió d'una neurona degenerada és substituir el neurotransmissor amb un fàrmac que mimetitza el neurotransmissor natural que estava present quan la neurona encara estava activa i en funcionament. Aquesta estratègia s'empra, per exemple, quan la L-dopa és utilitzada per a substituir la neurotransmissió perduda en la malaltia de Parkinson, en què les neurones dopaminèrgiques nigrostriatals degeneren i moren.

2.6. Altres mecanismes de neurotransmissió anormal

- *Desequilibri entre dos neurotransmissors requerits per a regular el mateix procés. P. e.: trastorn del moviment: l'equilibri entre dopamina i acetilcolina no és normal.
- *Taxa incorrecta de neurotransmissió que altere funcions com el son i els bioritmes.

TEMA 3. CONCEPTES BÀSICS EN PSICOFARMACOLOGIA

3.1. Farmacocinètica i farmacodinàmica

FARMACOCINÈTICA: Estudia el curs temporal del fàrmac en l'organisme: descriu com el fàrmac és manipulat pel cos i distribuït cap als seus llocs d'acció (el cervell).

"És allò que el cos fa al fàrmac".

- Finalitat: Obtenir un efecte terapèutic màxim i un efecte tòxic o secundari mínim.
- Tipus de farmacocinètica:
 - descriptiva (descriu els processos);
 - quantitativa (calcula la concentració de fàrmac en el cos i ho expressa en funció del temps: corba de la distribució del fàrmac en el temps).
- Semivida (o mitja vida): Temps necessari perquè la quantitat de fàrmac en l'organisme es reduïska a la meitat.
- Variables moduladores de la farmacocinètica:
 - L'individu mateix (*edat, sexe, pes, malaltia...*).
 - El *fàrmac*.
 - La *via d'administració*.
 - La pauta de dosificació emprada (buscar la dosi més adequada).
- Processos farmacocinètics:
 1. Absorció: una vegada administrat el fàrmac necessita ser absorbit pel torrent sanguini (circulació sistèmica) per a poder ser conduït cap a l'òrgan diana (cervell).
 - *Vies d'administració*:

* *Oral*: el fàrmac fa un metabolisme de primer pas en el fetge, després ja passa a la circulació sistèmica i al cervell. Les solucions aquoses tenen millor absorció que les olioses.

* *Rectal*

* *Parenteral*:

- intravenosa (IV) (més apropiada: ràpida, efecte immediat)
- intramuscular (IM) (absorció ràpida en solució aquosa)

* *Cutània*

2. Biodisponibilitat: “fracció de la dosi que arriba a la circulació sistèmica (concentració plasmàtica)”. No sempre arriba el 100% de la dosi ingerida, la quantitat del fàrmac que tindrà efecte serà la biodisponibilitat. És a dir, la quantitat del fàrmac que arriba a estar disponible en el lloc d'acció (efecte terapèutic).

- *Corba de concentració plasmàtica/temps*: permet saber la $C_{m\grave{a}x}$, $C_{m\grave{i}n}$ (abans de la següent dosi) i $T_{m\grave{a}x}$ (taxa d'absorció).

$C_{m\grave{a}x}$: pic de la concentració màxima

$C_{m\grave{i}n}$: concentració mínima entre dosis

$T_{m\grave{a}x}$: temps fins a assolir la $C_{m\grave{a}x}$

- *Estadi estable*: condició en què la distribució és estable, tot i que s'administre contínuament el fàrmac. Moment en què s'assoleix una concentració estable del fàrmac, tot i que s'administre contínuament (p. e.: depressió per a evitar recaigudes).

3. Distribució: una volta el fàrmac ha sigut absorbit, la distribució del fàrmac en els espais intersticial e intracel·lular.

- Òrgan diana (cervell).
- Perifèria: afecta altres sistemes (ossos, pell, teixit adipós, músculs, etc.). Per açò es produeixen els efectes secundaris. No tots responem igual enfront d'un mateix fàrmac, per la idiosincràsia de l'organisme.

- Òrgans eliminadors:
 - Fetge: el més important per als psicofàrmacs.
 - Ronyó: important per al liti.
4. Eliminació: consta de dos processos:
- Biotransformació (metabolització):
 - Descomposició de la substància original (precursor) en metabòlits químicament diferents (actius o no).
 - Té lloc en el fetge (generalment).
 - Implica l'actuació d'enzims hepàtics (citocroms: enzims que degraden els fàrmacs)
 - Depuració:
 - Quantitat de fàrmac que s'elimina d'un sistema biològic (p. e.: plasma, teixit, cos, etc.).
 - És idiosincràtic de l'individu i del fàrmac. Cada persona té una depuració diferent per a cada fàrmac.
 - Semivida (o mitja vida): temps necessari perquè la concentració del fàrmac en sang es reduísca a la meitat (des de la $C_{màx}$). Depuració i semivida són inversament proporcionals.
 - * La depuració i la semivida permeten definir l'estadi estable: la concentració plasmàtica mitjana no varia, tot i que s'administre contínuament el fàrmac (sempre que no se'n modifiqui la dosi).
5. Monitorització terapèutica del fàrmac: és necessari fer-la quan el fàrmac té risc de toxicitat (p. e.: liti) o si volem saber si hi ha dissociació entre la concentració i els efectes. LITÈMIA (en el cas del liti quan el volem administrar de forma crònica).

FARMACODINÀMICA: Són els efectes bioquímics, fisiològics i conductuals del fàrmac. “El que el fàrmac fa al cos”.

Són iguals per a tots, però depenent de l'organisme, tindrà un efecte o no.

3.2. Mecanisme general d'acció dels psicofàrmacs

La sinapsi es produeix en una neurona. Una neurona comunica amb altra mitjançant impulsos nerviosos que van del soma a l'àxon. Els neurotransmissors són substàncies químiques que actuen en mil·lisegons. Les neurones tenen un cos cel·lular, amb dendrites i amb àxons. S'allibera un neurotransmissor a l'espai sinàptic i ocorre la neurotransmissió (neurona presinàptica i postsinàptica).

La neurona, mitjançant d'un llarg àxon, envia la seua informació a nombroses branques anomenades fibres terminals de l'àxon. Cadascun d'aquests terminals de l'àxon pot, potencialment, fer contactes presinàptics amb altres neurones. D'altra banda, el cos cel·lular és el centre de comandament del nervi, conté el nucli de la cèl·lula i processa tant la informació entrant com la que ix. Les dendrites estan organitzades en gran part per a captar la informació d'altres neurones.

L'input presinàptic d'altres neurones pot rebre's postsinàpticament en molts llocs, però especialment en les dendrites i, freqüentment, en unes estructures especialitzades anomenades espirals dendrítiques. Altres llocs neuronals postsinàptics per a rebre l'input presinàptic d'altres neurones inclouen el cos cel·lular i l'àxon.

Específicament, una neurona presinàptica envia el seu terminal d'àxon per a formar una sinapsi amb la neurona postsinàptica. L'energia per a aquest procés està proporcionada pels mitocondris de la neurona presinàptica. El neurotransmissor químic és emmagatzemat en petites vesícules preparades per a alliberar-lo quan es dispara la neurona presinàptica. La fenèdura sinàptica és la connexió entre la neurona presinàptica i la neurona postsinàptica. Els

receptors són presents a ambdós costats d'aquesta fenedura i són elements claus per a la neurotransmissió química.

El cervell és una sèrie de “connexions de cables” entre neurones prou paregudes a milions de fils de telèfon allotjats dins de milers i milers de cables. És com el sistema nerviós està anatòmicament concebut. Cadascun d'aquests cables està compost per àxons de moltes neurones diferents, que arriben a formar connexions sinàptiques amb l'arbre dendrític de la neurona postsinàptica.

Etales en la transmissió sinàptica:

1. Síntesi del neurotransmissor: (interior neurona presinàptica).
2. Emmagatzematge: botó terminal neurona presinàptica (vesícules).
3. Alliberament: arriba de l'impuls nerviós (espai sinàptic). El neurotransmissor ix a l'exterior.
4. Diverses possibilitats:
 - a) Acoblament del NT als receptors de membrana post (p. e.: antagonista monoaminèrgic).
 - b) Recaptació del NT (en autoreceptors: membrana presinàptica) (p. e.: inhibidors de la recaptació de serotonina).
 - c) Degradació: acció d'enzims (p. e.: IMAO o inhibidor de la monoaminoxidasa).

Nivells d'actuació dels psicofàrmacs: - actuen en la neurotransmissió.

1. Impediment de la síntesi del NT.
2. Impediment del emmagatzematge en les vesícules.
3. Dificultat en l'alliberament a l'espai sinàptic.
4. Bloqueig dels receptors.
5. Impediment de la recaptació.

3.3. Els receptors i els enzims com a objectius de l'acció dels fàrmacs

Concepte de receptor: Són llargues cadenes d'aminoàcids (proteïnes) disposades de forma helicoidal. S'allotgen en les membranes neuronals. Es distribueixen al llarg de la membrana cel·lular. Es tracta d'una proteïna organitzada essencialment com una llarga cadena d'aminoàcids. La cadena d'aminoàcids serpenteja dins i fora de la cèl·lula unes quantes vegades i crea tres regions en el receptor:

- 1) Porció extracel·lular, ubicada fora de la cèl·lula o neurona.
- 2) Porció intracel·lular, també anomenada *nus citoplasmàtic*, que és la porció de la cadena sencera dins de la neurona. Interactua amb altres proteïnes transmembranàries o intracel·lulars per a activar sistemes de segon missatger.
- 3) Porció transmembranària, que és aquella regió del receptor que està dins de la membrana de la neurona. Conté els llocs d'unió selectiva per al neurotransmissor.

Treball sinàptic en equip: La neurotransmissió química és com un "EQUIP", on és necessària una bona coordinació perquè s'arribi a un bon treball: el capità seria el neurotransmissor i els altres jugadors serien els elements:

- Ions específics (p. e.: calci, sodi, potassi, clorur, etc.) que interactuen amb els canals iònics. Els canals per a un determinat ió són específics i diferents de canals d'altres ions.
- Enzims que creen i destrueixen molècules (p. e.: ATPasa). Els enzims són molt importants per al funcionament de la cèl·lula. Alguns enzims creen molècules (és a dir, les construeixen) i altres les destrueixen (les degraden). Un enzim responsable de l'ús d'energia és l'ATPasa.

- Sistemes de transport o transportadors: són receptors que permeten el trasllat de molècules a l'interior de les cèl·lules. Permeten traslladar a l'interior de les cèl·lules (mitjançant la membrana) molècules que, d'altra forma, no hi podrien entrar.
 - S'uneixen a molècules que necessiten anar a l'interior de les cèl·lules.
 - Permeten el desplaçament selectiu de certes molècules.
 - El transportador mateix constitueix un tipus de receptor.

El sistema de transport per a la recaptació del neurotransmissor és com un vagó amb seients reservats per a les molècules del neurotransmissor. El transportador de la recaptació del neurotransmissor es pot unir a molècules del dit neurotransmissor en llocs d'unió específics. D'aquesta forma es prepara per a viatjar a l'interior de la neurona. Si un inhibidor de transport s'uneix al seu propi lloc d'unió, impedeix que les molècules del neurotransmissor puguin unir-se als seus llocs. Per exemple, un antidepressiu com la fluoxetina pot unir-se al transportador de la serotonina. Així, espenta les molècules d'aquest neurotransmissor fora dels seus seients en el sistema de transport. Això causa una inhibició o bloqueig del transport del neurotransmissor a l'interior de la neurona.

- Bombes de transport actiu: es tracta d'un sistema de transport acoblat a un enzim que proporciona energia com l'ATPasa.
 - Formades per un sistema de transport i un altre que proporciona energia (p. e.: unió a l'enzim sodi-potassi ATPasa)
 - Funcionen en equip per transportar la molècula a l'interior cel·lular
 - p. e.: recaptació del neurotransmissor cap a la neurona presinàptica. El procés requereix energia. Els "vagons" dels transportadors del neurotransmissor es disposen sobre una via per actuar com un sistema de cadena del neurotransmissor. Una vegada que les molècules del neurotransmissor són alliberades per la neurona, el sistema de transport s'apodera d'aquestes, els dona un seient a la llançadora i les condueix

cap a l'interior de la cèl·lula per la via creada pel sistema de transport: utilitzant l'energia subministrada per l'ATPasa. Una vegada dins la cèl·lula, el neurotransmissor ix del seu seient i s'emmagatzema de nou en les vesícules sinàptiques per a poder ser utilitzat en una neurotransmissió posterior. El antidepressiu fluoxetina altera el trasllat del neurotransmissor a l'interior de la neurona. En aquest cas, la unió del sistema de transport amb la fluoxetina impedeix a les molècules del neurotransmissor serotonina ocupar un seient a la llançadora. Així doncs, la serotonina no viatja a l'interior de la neurona. Això significa que el neurotransmissor serotonina es queda en la sinapsi, incrementant la quantitat exterior, fins que es difon o fins que és destruït pels enzims.

- Segons missatgers: substàncies químiques intracel·lulars que es produeixen quan alguns neurotransmissors s'uneixen als seus receptors. Aquests receptors són capaços de convertir la informació de la unió amb el seu neurotransmissor en la síntesi d'aquests segons missatgers.
 - Equip de molècules especialitzades
 - Format per diversos **elements**:
 - primer missatger: el NT mateix
 - receptor per al NT
 - segon receptor: proteïna connectora, anomenada proteïna G (interactua amb el receptor del NT)
 - enzim activat per la interacció dels receptors
 - segon missatger: molècula fabricada per l'enzim

El primer missatger executa una tasca de transformació del receptor amb la finalitat de fer-lo capaç d'unir-se a la proteïna G. Això requereix un canvi en la forma del receptor.

El següent estadi en la producció del segon missatger és que el receptor del neurotransmissor, una vegada transformat, s'uneix a la proteïna G. La unió del complex binari neurotransmissor-receptor a la proteïna G produeix encara un

altre canvi de conformació; aquesta vegada la proteïna G (canvi de forma). Això fa que la proteïna G es trobe disposada per a unir-se a l'enzim capaç de sintetitzar el segon missatger.

El pas final en la formació del segon missatger és que el complex neurotransmissor-receptor-proteïna G s'unisca a l'enzim sintetitzador del missatger. Una vegada que l'enzim s'uneix a aquest complex, s'activa i és capaç de sintetitzar el segon missatger. Per tant, és la cooperació dels quatre elements, apinyats en un complex quaternari, el que condueix a la producció del segon missatger. La informació passa, doncs, des del primer missatger al segon missatger mitjançant l'ús dels intermediaris receptor-proteïna G-enzim.

- Factors de transcripció (p. e.: formes actives e inactives estradiol, CREB (element lligand de resposta de l'AMP cíclic), etc.). Passen la informació genètica, transcriuen la informació de l'interior cel·lular.
- Gens: de resposta prematura (s'activen ràpidament) o d'inici tardà.
- Productes gènics: diverses proteïnes amb ampli espectre de funcions (receptors, canals iònics, neurotransmissors, enzims, factors neurotròfics, etc.).

Canals iònics: Formats per proteïnes transmembranàries que recobreixen la membrana neural perquè alguns ions puguin travessar-la. P. e.: canals per a sodi, potassi, clorur i calci.

- Canal tancat o impermeable: El canal iònic tancat té un “guarda molecular” de la comporta, de tal forma que els ions no puguin posar-se dins la cèl·lula.
- Canal obert o permeable: En el canal obert, el “guarda” de la comporta ha actuat –potser per instruccions d'un neurotransmissor– per obrir el canal i permetre als ions viatjar a l'interior de la cèl·lula.

Quan l'ió travessa el canal en funció que siga positiu o negatiu tindrà una conseqüència.

Regulació de l'obertura/ tancament del canal (2 FORMES):

- Mitjançant ELECTRICITAT, oberts i tancats per la càrrega de voltatge al llarg del canal: ACCÉS CONTROLAT PER VOLTATGE.
- Mitjançant “GUARDABARRERA MOLECULAR”, utilitzen un lligand neurotransmissor que s'uneix a un receptor proper al canal iònic: ACCÉS CONTROLAT PER LIGAND.

Regulació iònica:

- El segon missatger activa enzims que són capaços d'alterar les funcions intracel·lulars, com la modificació de la permeabilitat de la membrana per a ions com el calci.
- Els mecanismes moleculars exactes d'aquesta actuació no estan totalment descoberts (en investigació).

Regulació gènica:

- La informació arriba al nucli cel·lular i a l'ADN.
- Els gens no regulen el funcionament cel·lular sinó les proteïnes que provoquen aquest funcionament.

El segon missatger activa els enzims que alteren la síntesi de molècules que modifiquen els gens que controlen la síntesi de proteïnes (cèl·lula postsinàptica).

Receptors com a llocs d'acció del fàrmac

- Regulació dels receptors del neurotransmissor a la baixa o dessensibilització: La taxa de síntesi del receptor disminueix (pot durar alguns dies).
- Regulació dels receptors del neurotransmissor a l'alça: increment de la taxa de síntesi del neurotransmissor (p. e.: receptors bloquejats pels fàrmacs: discinèsia tardana (antagonistes DA)).

Enzims com a llocs d'acció dels fàrmacs:

- Una minoria de fàrmacs són inhibidors enzimàtics. Fàrmacs que actuen sobre l'enzim.
- **Inhibidors enzimàtics reversibles**: l'inhibidor pot separar-se de l'enzim en les circumstàncies adequades; la inhibició es reverteix i l'enzim es torna funcional.
- **Inhibidors enzimàtics irreversibles**: s'uneix de forma permanent, per la qual cosa s'anomenen "inhibidors suïcida". L'enzim "mor", ja que l'activitat enzimàtica no pot restaurar-se. La unió està segellada de manera tan permanent que tal inhibició enzimàtica irreversible es descriu, sovint, com el treball d'un inhibidor suïcida, ja que l'enzim realment és suïcida unint-se a l'inhibidor irreversible. L'activitat enzimàtica no pot restaurar-se, llevat que una altra molècula d'enzim siga sintetitzada per l'ADN de la cèl·lula. La molècula enzimàtica que s'ha unit permanentment a l'inhibidor irreversible és incapaç de tornar a activar-se i, per tant, està essencialment morta.

3.4. Propietats especials dels receptors

3.4.1. Diversos subtipus de receptors:

- SUBCLASSIFICACIÓ FARMACOLÒGICA:

- Un neurotransmissor pot actuar sobre més d'un receptor. P. e.: la dopamina sobre els receptors D1, D2, D4, etc.
- Els fàrmacs poden actuar sobre un o més receptors d'un NT.

Un receptor té diversos panys, per la qual cosa es poden acoblar simultàniament diversos neurotransmissors. Els neurotransmissors tenen diversos subtipus de receptors amb els quals poden interactuar. És com si el neurotransmissor fóra la clau mestra capaç d'obrir cadascun dels diversos panys dels subtipus de receptor. Es poden produir fàrmacs que imiten el neurotransmissor. Els fàrmacs més selectius són capaços d'imitar l'acció del neurotransmissor natural en sols un dels subtipus de receptor. D'aquesta forma, aquests fàrmacs actuen com una subclasse de clau mestra en un sol pany del receptor. Per exemple, un neurotransmissor pot ser capaç d'interactuar amb sis subtipus diferents del receptor (és a dir, la clau mestra). Cadascun dels fàrmacs és selectiu per a un subtipus únic i diferent de receptors del neurotransmissor.

- SUPERFAMÍLIES DE RECEPTORS:

- PRIMERA SUPERFAMÍLIA: Amb set regions transmembranàries. Utilitzen la proteïna G i un sistema de segon missatger. És una estructura comuna a molts receptors per a neurotransmissors i hormones. La cadena d'aminoàcids entra i ix de la cèl·lula diverses vegades per crear les 3 porcions del receptor: 1) la part que està fora de la cèl·lula (anomenada la porció extracel·lular); 2) la part interior del receptor que està a l'interior de la cèl·lula (anomenada la porció intracel·lular), i 3) la part ja esmentada que travessa la membrana en diverses ocasions (anomenada porció transmembranària). Les set regions transmembranàries no estan col·locades en línia sinó més aviat en cercle. Al centre d'aquest cercle hi ha un nucli central, on els neurotransmissors troben els seus llocs d'unió. Cada regió transmembranària podria ser gràficament representada com una

espiral, ja que cadascuna és, en realitat, una hèlix alfa. A més, les set espirals s'organitzen formant un cercle. Al mig del cercle hi ha el lloc d'unió per al neurotransmissor.

Aquesta superfamília anomenada *superfamília de receptors units a la proteïna G* és una de les principals superfamílies de receptors de neurotransmissors. Cada membre d'aquesta família té un receptor que conté set regions transmembranàries. Cada receptor en aquesta família està unit a una proteïna G i també utilitza un sistema de segon missatger disparat per un enzim cooperador.

- **SEGONA SUPERFAMÍLIA:** Amb quatre regions transmembranàries. Es tracta de cinc còpies de cada receptor configurades al voltant d'un canal iònic (forma concèntrica). Exemple: receptor nicotínic d'ACH i receptor benzodiazepínic del GABA. Té capacitat per a diferents neurotransmissors. S'anomena *superfamília dels receptors de canal iònic controlat per lligand*. Cada receptor té cinc regions transmembranàries, no mostrades explícitament però representades ací com un únic ió receptor. Diverses còpies de tal receptor estan disposades com columnes en cercle i serveixen de guardians moleculars de la comporta d'un canal iònic. El canal iònic es troba al centre del cercle de receptors. En cada receptor no sols hi ha el seu lloc d'unió del receptor sinó també diversos llocs moduladors diferents per a neurotransmissors addicionals i fàrmacs. L'obertura i el tancament del canal iònic són controlats per diversos lligands, que poden unir-se a diferents llocs d'unió dels receptors d'aquesta família. Per això, aquesta superfamília se l'anomena *controlada per lligands*.

3.4.2. Agonistes i antagonistes:

Els neurotransmissors naturals estimulen als receptors, és a dir, són AGONISTES. Els psicofàrmacs poden ser (p. e.: ansietat):

3.4.2.1. AGONISTES: afavoreixen la neurotransmissió (redueixen l'ansietat).

S'acobla al receptor i fa que entre més substància.

- Faciliten la síntesi del NT (p. e.: L-Dopa-DA).
- Faciliten l'alliberament del NT (p. e.: amfetamines-catecolamines).
- Impedeixen la recaptació (p. e.: antidepressius tricíclics-monoamines).
- Impedeixen la degradació (p. e.: IMAO-monoamines).

Quan el canal iònic està en estat de repòs hi ha un equilibri entre estar obert i tancat. Si l'agonista ocupa el seu lloc d'unió sobre el receptor del canal iònic controlat per lligand, s'obri completament el canal iònic.

3.4.2.2. ANTAGONISTES: dificulten la neurotransmissió (bloquegen l'agonista: per exemple, no es redueix l'ansietat, però no hi ha efectes).

S'acobla al receptor i fa que entre menys substància.

L'antagonista en si mateix no causa efecte si s'acobla. Però quan l'agonista està actuant, el que fa és traure'l del seu lloc d'unió i causa que entre menys substància al canal iònic (en realitat, hi entra la que entrava en condicions normals, però quan era present l'agonista). Tot i que aquest no té efecte en si mateix, com a conseqüència del desplaçament de l'agonista produeix una reducció de l'efecte d'aquest.

Si actuen per si mateixos no tenen activitat ("silenciosos"). Però si actuen en presència d'un agonista en bloquegen l'acció.

- Bloquegen la síntesi o l'emmagatzematge (p. e.: reserpina-catecolamines).
- Bloquegen els receptors postsinàptics (p. e.: neuroleptics-DA).

Quan l'antagonista actua sol, el canal iònic està en el seu estat de repòs i, per tant, hi ha un equilibri entre tancament i obertura. Però pot ocórrer que l'antagonista ocupe el lloc d'unió sobre el receptor del canal iònic controlat per lligand, que normalment es troba ocupat per l'agonista. Ni obre ni tanca el canal iònic quan l'agonista atraca al seu lloc d'unió. Però quan l'antagonista

actua en presència d'un agonista el procés és diferent: en aquest cas el canal iònic ha sigut obert per l'agonista, el qual ocuparà el seu lloc d'unió sobre el receptor de canal iònic controlat per lligand i actuarà com a guardià de la comporta que obre el canal iònic. L'antagonista predomina i espenta l'agonista fora del lloc d'unió, invertint les accions de l'agonista. Ja que l'agonista tenia obert el canal iònic, l'antagonista inverteix aquesta obertura tornant-lo a tancar fins al seu estat de repòs. Açò dóna lloc al fet que el canal iònic torne a estar com estava abans que l'agonista actués.

3.4.2.3. AGONISTES INVERSOS: fan el contrari dels agonistes (per exemple, causen ansietat) . Detenen la substància i en bloquegen el pas.

En principi, el canal iònic està en el seu estat de repòs, un equilibri entre l'obertura i el tancament. Quan actua l'agonista invers ocupa el lloc d'unió sobre el receptor de canal iònic controlat per lligand i, actuant com a guardià de la comporta, tanca el canal iònic. És l'efecte oposat a l'agonista.

3.4.2.4. AGONISTES PARCIALS: efecte similar a l'agonista però més dèbil (per exemple: reducció parcial de l'ansietat). Al principi, el canal iònic està en el seu estat de repòs, un equilibri entre l'obertura i el tancament. Quan actua l'agonista parcial, ocupa el seu lloc d'unió sobre el receptor de canal iònic controlat per lligand i, actuant com a guardià de la comporta, obre parcialment el canal iònic. El canal iònic, una vegada que l'agonista parcial actua, està ací més obert del que estava en l'estat de repòs, però menys que després d'actuar l'agonista complet.

3.4.2.5. AGONISTA PARCIAL INVERS: efecte similar, però més dèbil que l'agonista invers (per exemple: producció dèbil d'ansietat).

Partim del canal iònic en el seu estat de repòs, un equilibri entre l'obertura i el tancament. Quan actua l'agonista parcial invers, ocupa el seu lloc d'unió

sobre el receptor de canal iònic controlat per lligand i, actuant com a guardià de la comporta, tanca parcialment el canal iònic. Ara hi entrarien menys ions.

L'espectre agonista i els seus efectes sobre el canal iònic: Aquest espectre va des dels agonistes, que obrin completament el canal, passant pels antagonistes, que mantenen l'estat de repòs entre obert i tancat fins als agonistes inversos, que tanquen el canal. Entre els extrems hi ha els agonistes parcials, que obrin parcialment el canal, i els agonistes inversos parcials, que tanquen parcialment el canal. Els antagonistes poden bloquejar qualsevol component de l'espectre agonista i tornar al canal el seu estat de repòs en cada cas.

3.4.3. Modulació al·lostèrica

Hi ha 2 llocs diferents d'un receptor que utilitzen diferents neurotransmissors. El segon neurotransmissor s'anomena *modulador al·lostèric*, i sols actua sobre el lloc secundari indirectament, ja que és necessari que el neurotransmissor primari estiga al lloc primari. Exemple: receptor del GABA i canal de clorur.

3.4.4. Cotransmissió

Els cotransmissors poden funcionar independentment. Poden tenir efectes additius (més forts) si actuen a la vegada. El mateix receptor té dos llocs per a diferents neurotransmissors, però no és necessari que ambdós estiguen presents perquè un per sí mateix tinga efecte. No obstant això, quan estan els dos presents l'efecte és major. Exemple: glutamat i glicina en alguns receptors de glutamat.

3.5. Terminologia de l'ús i abús de substàncies psicoactives

- **ÚS:** Ús apropiat d'un fàrmac/droga en una cultura i temps determinats.

- **ABÚS**: Autoadministració, no aprovada culturalment, de qualsevol fàrmac o droga que produísca efectes adversos.
- **REFORÇ/RECOMPENSA**: Tendència d'una substància que produeix plaer quan se n'indueix l'autoadministració repetida.
- **ADDICCIÓ**: Patró conductual d'abús caracteritzat per dependència premiant (ús compulsiu), necessitat d'assegurar-se el subministrament i marcada tendència a recaure després de la interrupció.
- **DEPENDÈNCIA** (fisiològica): Estat fisiològic de neuroadaptació produït per l'administració repetida d'una substància, que necessita l'administració continuada per a evitar l'aparició de la síndrome d'abstinència.
- **“DEPENDÈNCIA PSICOLÒGICA”**: Recerca i ingestió repetida del fàrmac en absència de la síndrome d'abstinència.
- **DEPENDÈNCIA ENCREUADA**: Capacitat d'una substància de mantenir l'estat de dependència física induït per una altra (alleugera la síndrome d'abstinència, per la qual cosa en seria un substitut). Exemple: metadona-heroïna.
- **TOLERÀNCIA**: Es dona quan l'acció del fàrmac disminueix com a conseqüència de la seua administració repetida. Cal augmentar la dosi per a aconseguir l'efecte inicial.

Tipus de tolerància:

- o **METABÒLICA**: farmacocinètica. El cos (fetge) s'adapta al fàrmac, i augmenta el nombre d'enzims que el destrueixen (exemple: pentobarbital).
- o **CEL·LULAR**: farmacodinàmica. Les neurones s'adapten al fàrmac i es fan menys sensibles als seus efectes (exemple: morfina/heroïna).
- **TOLERÀNCIA ENCREUADA**: Capacitat d'una substància de suprimir les manifestacions de dependència física produïdes per una altra (exemple: Valium-alcohol).

- **SENSIBILITZACIÓ**: Ocorre quan es dona un increment de l'acció del fàrmac com a conseqüència de l'administració repetida (exemple: hiperactivitat per les amfetamines). L'efecte és més ràpid, més sensibilitat.
- **Moduladors de la tolerància i la sensibilització**: Dosi (corba dosi-resposta); interval entre dosis (exemple: nicotina als 30 minuts: poca tolerància; a les 2 hores, menys tolerància); nombre d'administracions. Mateix tractament (exemple: amfetamines). La mateixa substància pot provocar tolerància d'algunes conductes (efectes anorexígens) i sensibilització per altres conductes (estereotípies).
- **SÍNDROME D'ABSTINÈNCIA**: Reaccions psicològiques i fisiològiques en la interrupció sobtada d'una substància que produeix dependència (exemple: alcohol). Quan es deixa d'ingerir una substància, apareixen com a conseqüència una sèrie de reaccions fisiològiques i psicològiques.
- **REBOT**: Expressió exagerada de l'afecció original que a vegades experimenten els pacients immediatament després d'interrompre un tractament efectiu. Quan se'ns prescriu un tractament, una vegada acabada la medicació, pot aparèixer el rebot. Apareix una simptomatologia més forta que la de partida. Per això mai s'ha de retirar una medicació sobtadament, sinó gradualment.
Exemple: manifestacions psicòtiques després de deixar els neuroleptics.
Exemple: més atacs de pànic i de major intensitat en deixar el tractament.
- **RECAIGUDA**: Reparició, després de la interrupció d'un tractament efectiu, de l'afecció original que sofria el pacient.
Exemple: tornar al mateix punt de l'esquizofrènia (abans del tractament).
Exemple: experimentar atacs de pànic habituals després de deixar les benzodiazepines.

- **EFFECTES ADVERSOS O SECUNDARIS**: Efectes no desitjats, que apareixen utilitzant la dosi terapèutica. No és el mateix que efectes tòxics, que es deuen a sobredosificació.
 - **Intolerància o Susceptibilitat**: resposta exagerada de l'individu a la dosi usual del fàrmac.
 - **Idiosincràsia**: resposta anormal i diferent dels efectes esperats. No podem saber com va a reaccionar una persona front a un fàrmac.
 - **Hipersensibilitat o Al·lèrgia**: Fenomen inesperat i anormal que ocorre després de la sensibilització.

ALGUNES CONSIDERACIONS

- Molts efectes secundaris són similars a símptomes presents en trastorns psiquiàtrics o provocats per aquests.
- Molts dels símptomes són subjectius. Exemple: vertigen amb la clorpromazina (neuroleptic) del 2 al 92%.
- Consideració d'efectes secundaris indirectes: abús, dependència, fractures per caigudes, accidents laborals, accidents de trànsit, etc.
- La majoria dels fàrmacs se suprimeixen durant el 1r trimestre d'embaràs (perill de teratogènesi, que és clara amb els neuroleptics, els antidepressius i el liti).

3.6. Classificació dels psicofàrmacs

1. ANTIDEPRESSIUS
2. ESTABILITZADORS DE L'ESTAT D'ÀNIM
3. ANSIOLÍTICS
4. HIPNÒTICS
5. NEUROLÈPTICS
6. PSICOESTIMULANTS

7. ACTIVADORS COGNITIVUS

8. ANTIEPILEPTICS

Els psicofàrmacs s'utilitzen per a diversos trastorns. Cadascun dels grups de fàrmacs no vol dir que s'utilitzen únicament per a un únic tipus de tractament.

TEMA 4. METODOLOGIA I TÈCNiques D'INVESTIGACIÓ EN PSICOFARMACOLOGIA

4.1. Etapes en la investigació d'un psicofàrmac

L'estudi dels fàrmacs psicòtroPs en les etapes inicials del seu descobriment passa per fases successives:

- ETAPES PRECLÍNiques:
 - Selecció d'una nova molècula suposadament activa pel seu disseny bioquímic i per la seua acció en estudis amb animals (veure què els ocorre utilitzant tests conductuals).
 - Més estudis amb animals (rates o ratolins, normalment) per a veure la toxicitat aguda, subaguda i crònica de la substància.

- ETAPES CLÍNiques (HUMANS):
 - FASE I:
 - Amb voluntaris sans.
 - Avalua l'acció i toxicitat del fàrmac a curt termini.
 - Estudi de l'absorció, distribució, metabolisme i excreció del fàrmac.
 - Es determina la dosi i les vies d'administració més adequades.
 - FASE II:
 - Amb grups reduïts de pacients.
 - Avalua l'eficàcia terapèutica i els efectes secundaris.
 - FASE III:
 - Amb grups nombrosos de pacients.
 - En centres hospitalaris (multicèntric millor, és a dir, amb dades de diferents centres que treballen de forma coordinada).
 - Estudi comparatiu amb fàrmacs pareguts.
 - Determinació del lloc del fàrmac en l'arsenal terapèutic.

- FASE IV:
 - Estudis epidemiològics a gran escala.
 - Recerca d'efectes secundaris poc freqüents o d'aparició tardana.
 - Estudi de la interacció amb altres fàrmacs.
 - Recerca de noves aplicacions.
 - Correccions en la dosi emprada o altres variables.

4.2. La situació experimental

Quan a una persona se li administra un fàrmac amb finalitat terapèutica, es crea una situació en què participen el subjecte mateix, el fàrmac i l'experimentador.

- PRIMER EFECTE NO DESITJAT: EFECTE PLACEBO (DEGUT AL FÀRMAC).
 - Produït per les *expectatives* que té el subjecte experimental respecte al efecte del propi fàrmac, i no pel seu efecte terapèutic.
 - Actitud negativa enfront del fàrmac: magnificació dels efectes secundaris.
- SEGON EFECTE NO DESITJAT: EFECTE HAWTHORNE (DEGUT AL SUBJECTE EXPERIMENTAL).
 - Produït per la situació experimental en si mateixa.
 - El coneixement del fet que un mateix és subjecte d'una investigació pot fer variar-ne els resultats.
- TERCER EFECTE NO DESITJAT: EFECTE ROSENTHAL (DEGUT A L'EXPERIMENTADOR).
 - “Les expectatives de la persona que administra el fàrmac poden fer que observe canvis que no existeixen en la realitat”.

- Depèn de diverses variables: personalitat de l'experimentador, tipus de relació experimentador-pacient; i expectatives de l'experimentador sobre l'administració del fàrmac.

4.3. Procediments de control

- SIMPLE CEC: control de l'efecte placebo:
 - Ús d'una substància amb propietats idèntiques al fàrmac: sabor, olor, aparença. Es comparen els seus efectes amb el fàrmac actiu.
 - El pacient no sap quina substància ha ingerit.
 - Hi ha 2 grups:
 - Grup experimental: pren el fàrmac.
 - Grup control: pren el placebo (substància inactiva).
 - L'experimentador sí que sap qui ha pres el placebo i qui, el fàrmac. El pot influir.
- DOBLE CEC: control de l'efecte placebo i l'efecte Rosenthal.
 - L'experimentador no sap qui pren el fàrmac.
 - Un organitzador extern controla la investigació.
 - Fent una codificació i etiquetatge per a cada subjecte experimental. Consisteix doncs a eliminar el possible biaix que l'investigador pot introduir en els resultats.
- REFLEXIÓ: En algunes ocasions la utilització d'un placebo "no és ètica": perill de suïcidi, exacerbació de símptomes, etc.
- ALTERNATIVA: comparar el nou fàrmac amb un altre de paregut i d'efectes coneguts (així evitem deixar cap grup sense fàrmac).

4.4. Tipus de disseny experimental

En ocasions: estudis pilot sense control especial i amb pocs subjectes (fases clíniques I i II).

1. Grups paral·lels independents:

- Hi ha dos o més grups i tots els subjectes d'un mateix grup reben el mateix tractament en la investigació (disseny ENTRE). Exemple: 3 grups (nou fàrmac, fàrmac conegut i placebo).
- Els grups són assignats a l'atzar.

2. Dissenys encreuats (*cross-over*) (N=1):

- Cada subjecte és el seu propi control.
- El mateix subjecte passa per tots els tractaments (disseny INTRA):
 - o D'EXPOSICIÓ SIMPLE: el subjecte passa una sola vegada per cada tractament.
 - o D'EXPOSICIÓ MÚLTIPLE: el subjecte passa en diverses ocasions per cada tractament (intensiu).
- *Avantatge*: Control de les diferències individuals.
- *Inconvenient*: Possible encreuament dels efectes d'un dels tractaments sobre el següent.

3. Estudis multicèntrics o de cooperació:

- Investigacions en diversos centres.
- Pla d'organització comú.
- *Avantatges*: mostres de major grandària; mostres més representatives que permeten una major generalització.
- *Inconvenients*: mateix protocol (requereix disciplina i uniformitat) i necessitat d'organització perfecta i cooperació.

4. Patrocinadors:

- Imprescindible el suport de les institucions.
- Realitzat en centres hospitalaris, d'investigació o per marques farmacèutiques.
- Promoció i suport econòmic del procés.
- Les institucions tenen un paper clau en les decisions preses durant la investigació.

4.5. Avaluació dels efectes dels psicofàrmacs

- Es pretén detectar els canvis que es produeixen com a conseqüència de l'administració del fàrmac.
- Control dels efectes: diversos tipus de mesures:
 - o Fisiològica: EEG, ECG, nivells hemàtics i/o salivals, etc.
 - o Conductual: tasques motores, activitat general, execució, etc.
 - o Psicològica: qüestionaris, escales, entrevistes, informes, etc.
- AVALUACIÓ PSICOLÒGICA AMB ESCALES: AL NIVELL DE SÍMPTOMA O SÍNDROME. Avaluació d'aspectes concrets de la psicopatologia.
 - o Escales d'autoavaluació: autoadministrades.
 - o D'observació: personal assistencial (hospital, centres mèdics, etc.)
 - o Administrades per personal especialitzat: per part del terapeuta o del professional
 - o De tercers: familiars, amics, etc.
- AVALUACIÓ PSICOLÒGICA AMB ESCALES: AL NIVELL D'ENTITAT NOSOLÒGICA
 - o Adscripció de cada pacient a una categoria diagnòstica segons la classificació nosològica emprada.

- DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*): APA (American Psychiatric Association).
- ICD (*International Classification of Diseases*): OMS (Organització Mundial de la Salut).

4.6. Aspectes ètics i legals

Dos requisits fonamentals:

1. Autorització oficial, que és necessària per a realitzar qualsevol tipus d'assaig clínic.
2. Consentiment informat i firmat pel pacient perquè pugui participar en la investigació (tema delicat) :
 - Si es dóna molta informació: perilla la validesa del resultat.
 - Poca informació: pot convertir-se en un pur formalisme.
 - Recomanable: mantenir un equilibri en la quantitat d'informació que es dóna, per tal que no pugui influir en la validesa del resultat però que no siga tampoc un pur formalisme.

4.7. Tècniques d'investigació farmacològica

Poden dividir-se en tècniques per a l'estudi del SNC i tècniques per a l'estudi de la conducta. A continuació s'enumeren les més emprades en investigació en psicofarmacologia, però n'hi ha moltes més.

A) ESTUDI DEL SNC:

Estratègia més emprada: administració d'un fàrmac amb efecte conegut sobre un neurotransmissor concret, i observació dels seus efectes sobre la conducta.

Tècniques d'estimulació química. Vies d'administració: juntament amb l'alimentació, intragàstrica (tub-estómac), intraperitoneal, intramuscular, subcutània, intravenosa i intracranial.

- Lesions químiques selectives: Permeten realitzar lesions cerebrals selectives.
 - *Excitotòxiques*: mitjançant la injecció de substàncies excitatòries.
 - *Neurotòxiques*: mitjançant la injecció de neurotoxines (verins naturals).

- Mesura de l'activitat química cerebral:
 - *Tècnica de la 2-desoxiglucosa*: mesura de la concentració radioactiva de 2-DG (substància amb estructura similar a la glucosa) en una regió específica del cervell, que és injectada a l'animal i absorbida per neurones actives, però no metabolitzades: quantificació per autoradiografia.
 - *C-fos*: marcar l'ARNm per al gen fos (hibridació *in situ*) o utilització de tècniques immunocitoquímiques que marquen la proteïna c-fos.
 - *Diàlisi cerebral*: mesura de la concentració extracel·lular de substàncies químiques en animals vius. Sonda de diàlisi amb dos tubs: un introductor i un altre d'extractor d'una solució. Mesura de la composició química del fluid que hem extret.
 - *Electroquímica*: mesura de la concentració de substàncies neuroquímiques localitzades a la punta dels elèctrodes (corrent elèctric).

- Localització de receptors i neurotransmissors. Exposició de seccions de cervell a un lligand marcat de la molècula que es vol estudiar.
 - *Immunocitoquímica*: reaccions immunitàries: administració d'un antigen a l'animal i consegüent producció d'anticossos (es fa un marcatge radioactiu o tinció).
 - *Hibridació in situ*: estudi de la seqüència de bases de l'ARNm mitjançant l'exposició i unió a una porció d'ADN radioactiu.

- DOBLE MARCATGE: Localització de substàncies neuroquímiques juntament amb traçadors anterògrads i retrògrads (neurones i connexions).

B) AVALUACIÓ DE LA CONDUCTA:

- Estudis en humans
 - Intel·ligència i memòria
 - Llenguatge
 - Coordinació psicomotora
 - Lateralització
 - Resposta d'estrès
 - Altres

- Investigació en animals de laboratori:
 - Conducta típica de l'espècie: activitat motora, conducta agressiva, conducta sexual, conducta parental, conductes d'ingesta, etc.
 - Tècniques tradicionals de condicionament: condicionament de preferència de lloc, condicionament d'evitació, autoestimulació elèctrica intracranial, autoadministració de fàrmacs, etc.
 - Aprenentatge animal seminatural: condicionament aversiu gustatiu, laberints, models d'ansietat, models de depressió, etc.

TEMA 5. BASES BIOLÒGIQUES DELS TRASTORNS DE L'ESTAT D'ÀNIM

5.1. Característiques clíniques

El DSM-IV diferencia tres tipus d'episodis: depressiu major, maníac i hipomaníac.

- Combinació: tipus de “trastorns”
- Trastorn depressiu i trastorns bipolars (absència o presència d'episodis maníacs).

TRASTORN DEPRESSIU

- Síntomes anímics:
 - Tristor:
 - Habitualment apareix: abatiment, pesadesa o infelicitat.
 - Ocasionalment pot aparèixer: irritabilitat o nerviosisme.
 - Depressions greus: “incapacitat d'experimentar cap sentiment”
 - Pensaments pessimistes. La mort pot arribar a ser ben rebuda i poden arribar a realitzar-se plans de suïcidi. Eixida a la situació en què es troben, raó per la qual la mort arriba a ser vista de forma positiva.
- Síntomes motivacionals i conductuals. Estat general d'inhibició (disminució de l'activació):
 - Apatia, indiferència, anhedonia (incapacitat d'experimentar plaer).
 - La forma greu pot arribar a un retard psicomotor (més lentitud, pel fet d'afegir-se amb la falta de ganes de realitzar activitats).
 - En els casos extrems pot donar-se: estupor catatònic (falta total de mobilitat).
- Síntomes cognitius:

- Alteració de memòria, atenció, capacitat de concentració i contingut de les cognicions (el que s'està pensant).
- Valoració negativa d'un mateix, del seu entorn i del seu futur.
- Autodepreciació: culpa a si mateix i pèrdua d'autoestima.
- Síntomes físics:
 - Insomni (apareix en un 70-80% de pacients).
 - Fatiga.
 - Pèrdua d'apetit.
 - Disminució d'activitat i de desig sexual.
 - Preocupacions hipocondríiques.
- Síntomes interpersonals:
 - Deteriorament en les relacions socials, laborals, familiars, etc.

Trastorns depressius:

- **DEPRESSIÓ EMMASCARADA:** Simptomatologia de la depressió sense repercussions en l'estat d'ànim.
- **DEPRESSIÓ GREU:** Major intensitat dels símptomes. Presència de deliris i/o al·lucinacions (clàssicament s'anomenava depressió psicòtica).

TRASTORN BIPOLAR

* Característica fonamental: expansivitat anímica i cognitiva

* Mania: extrem d'un continu amb diferents graus d'exaltació: felicitat/hipomania/mania.

- Síntomes anímics:
 - Irascibilitat, suspicàcia, hiperactivitat.
 - Hostilitat manifesta, conductes destructives i tendències paranoïdes.
 - Estat d'ànim elevat, eufòric.

- Quadre psicopatològic egosintòtic (el pacient no pateix pels símptomes, perquè es troba bé).
- Símptomes motivacionals i conductuals:
 - Energia inesgotable i desbordant.
 - Logorrea, fuga d'idees (canviar de temes).
 - Activitat hipersexual.
 - Imprudència temerària (regalar tot el que tenen).
 - Baix control d'impulsos.
 - Aspecte descuidat i falta d'higiene o aspecte més cuidat del que sol ser habitual.
- Símptomes cognitius:
 - Acceleració dels processos cognitius (pensar més ràpid).
 - Parla ràpida, entretallada, incoherent.
 - Hipertròfia de l'autoestima.
 - Idees delirants o fantasies.
- Símptomes físics:
 - Hiperactivitat general.
 - Alteracions del son.
 - Augment de l'apetit en les primeres fases, després deixen de menjar per falta de temps.
 - Increment del llindar de fatiga física.
- Símtomes interpersonals:
 - Dificultat en les relacions amb la resta: persones polemistes, xafarderes. Hipomania: persones "seductores", atrauen per la seua vitalitat.

1. Autoestima excessiva o grandiositat.
2. Necessitat de dormir disminuïda.
3. Més parlador del que sol ser habitual.

4. “Fuga d’idees”.
5. Distracció.
6. Augment d’activitat dirigida a una meta o agitació psicomotora.
7. Implicació en activitats hedòniques amb alt potencial de conduir a experiències doloroses.

Classificació dels trastorns:

- Partint de la seua etiologia:
 - Endògena/reactiva (component biològic o component extern).
 - Primària/Secundària (apareix com primer diagnòstic o a arrel d’altra patologia).
- Partint dels símptomes:
 - Neuròtica/Psicòtica (simptomatologia no psicòtica o si).
- Partint del curs i l’època de la vida:
 - Unipolars/Bipolars.
 - Depressió breu recurrent (depressions amb fases breus però recurrents en el temps).
 - Trastorn afectiu estacional (trastorn característic amb depressions en hivern i hipomania en primavera-estiu, afectada per la llum solar i la melatonina).
 - Depressió involutiva o senil (depressió relacionada amb el procés d’envelliment del cervell).

Depressió i trastorns bipolars

Percepcions populars de la malaltia mental (enquesta, 1990), es deuen a: 71% debilitat emocional; 65% causada per males influències parentals; 45% per culpa de la víctima, podria alliberar-se’n, si volgués; 35% conseqüència de conductes pecaminoses; 10% base biològica, inclou el cervell. Des de 1990 s’ha produït un canvi important de la percepció de la depressió, però encara

continuen havent-hi moltes creences d'aquest tipus en les societats occidentals, amb major predominança com menor és el nivell cultural.

Epidemiologia i evolució

- Factors de risc (Depressió major):
 - Dues vegades més probable en dones.
 - Edat d'inici: pic entre 20 i 40 anys.
 - 1.5 a 3 vegades més risc si hi ha història familiar de depressió.
 - Major taxa en persones que no tenen una estabilitat emocional.
 - Augmenta el risc en dones en els 6 mesos postpart.
 - Esdeveniments vitals negatius i mort primerenca dels pares: possible associació amb la depressió.
- Menys suïcidi a Europa (revista *Mente y Cerebro* de la col·lecció Investigación y Ciencia, 2003):
 - Menor mortalitat per suïcidi en els darrers 20 anys.
 - 15% menys en homes i 30% menys en dones.
 - Dones: en tota la Unió Europea.
 - Homes: a Europa septentrional i central.
 - Sense canvis a Espanya i Itàlia (baixa taxa).
 - Milloria a l'Est europeu i Hongria (on hi havia major taxa).
 - Taxa molt alta a Rússia (major mort que per malalties cardiovasculars).

Trastorn bipolar:

- Prevalença: 1% de la població el tipus I, però fins al 2-5% incloent-hi el tipus II i les ciclotímies.
- No hi ha diferències per gènere o ètnia.
- Edat d'inici aproximat: 20 anys.
- Factors de risc: antecedents familiars.

- Majors taxes en persones sense estabilitat emocional (menor ajust emocional).

5.2. Paper de l'herència

L'herència sembla tenir un paper fonamental, però no decisiu.

Demostració d'una causa genètica:

- Tendència hereditària: base fisiològica (major predisposició en famílies).
- Pacients propers: major probabilitat de desenvolupar el trastorn.
- Estudis de bessons: concordança monozigòtics (MZ)/dizigòtics (DZ):
 - o Unipolar: 69%-13%.
 - o Bipolar: 70%-23%.
 - o Açò significa que la base biològica és important, ja que hi ha major concordança en MZ que en DZ, però no determinant.
- Trastorns bipolars: major freqüència en famílies amb trastorns bipolars.
- Trastorns unipolars: freqüent en famílies amb trastorns unipolars o bipolars.

Localització del gen responsable:

Herència poligènica (combinació de la influència de més d'un gen i de l'ambient); no és sols un gen sinó que hi ha diversos gens presents en diversos cromosomes i que estan implicats en els trastorns de l'estat d'ànim. L'ambient pot actuar com a precipitant i/o protector de l'aparició i l'evolució dels trastorns.

- En les primeres investigacions es pensava que hi havia un únic gen dominant responsable de la susceptibilitat al trastorn bipolar. Es va indicar que el locus d'aquest gen devia ser al cromosoma 11.
- Més recentment s'ha parlat de la influència de gens ubicats en altres cromosomes, com el 4, el 18, el 21, o el cromosoma sexual X.

Depressió i genètica

Referència: *Mente y cerebro* de la col·lecció Investigación y Ciencia (2003).

- Estudi en 847 adults joves (Nova Zelanda). Eren més proclius a la depressió quan portaven al seu genoma una variant al·lèlica peculiar del gen que determina el transportador de la 5-HT.
- Hi ha 2 versions del gen: al·lel llarg i al·lel curt. Quan no es produïen esdeveniments estressants greus, hi havia el mateix percentatge de depressió. No obstant això, quan hi havia esdeveniments estressants greus, es donava una major probabilitat de desenvolupar depressió amb dos al·lells curts, després amb un al·lel curt i un altre de llarg i, finalment, amb dos al·lells llargs.
- Major predisposició, però mai un determinisme genètic, ja que es pot modular per l'ambient. Dues versions llargues protegeixen més de la depressió, i dues versions curtes predisposen més a la depressió.

5.3. Efectes dels tractaments farmacològics

Depressió: resultats a llarg termini

- 90/95% depressions no tractades: duració entre 6 i 24 mesos.
- Natura de la malaltia: episodis recurrents (la depressió sense tractament és un trastorn episòdic).
- Molts subjectes que es tracten per primera vegada presenten història d'episodis previs no reconeguts i no tractats (moltes vegades produïts en l'adolescència i entesos com a problemes lligats a aquesta).

La depressió és episòdica, amb episodis no tractats que duren habitualment entre 6 i 24 mesos, seguits de recuperació o remissió.

Les 5 ERRES dels antidepressius:

- **Resposta:** Hi ha un 50% de reducció dels símptomes (avaluats amb escales estàndard, p. e.: escala de Hamilton). Es respon a un fàrmac quan almenys es redueixen a la meitat dels seus símptomes.
- **Remissió:** Quasi la totalitat de símptomes ha desaparegut.
- **Recuperació:** La remissió dura de 6 a 12 mesos.
- **Recaiguda:** empitjorament abans que tinga lloc la remissió completa o que aquesta es convertisca en recuperació.
- **Recurrència:** empitjorament un temps després d'haver-se produït la recuperació completa.
- Característiques que prediuen la recaiguda:
 - o Molts episodis previs no tractats (com menys es tracta, va a més).
 - o Episodis greus.
 - o Episodis de llarga duració.
 - o Episodis amb trets bipolars o psicòtics (grans canvis en l'ànim).
 - o “Recuperació interepisòdica escassa”: recuperació incompleta entre dos episodis consecutius.

Trastorn bipolar

- Poden aparèixer diversos episodis recurrents.
- Episodis o fases: depressius, maníacs/hipomaníacs, mixtos. Els episodis mixtos són els més complicats de tractar (pels diferents psicofàrmacs que cal administrar).
- Cicles ràpids: 4 pujades i/o baixades en 12 mesos.
- Sense control del trastorn bipolar: progressió i empitjorament amb fluctuacions més freqüents i greus.

Distímia: depressió lleu però crònica que dura més de 2 anys. 2 possibilitats:

- Grau baix de depressió, estable i que no té remissió.

- Estat de recuperació parcial d'una depressió major.

Doble depressió:

- Episodis depressius majors que se superposen a la distímia.
- Explica molts casos de recuperació interepisòdica escassa.
- Caracteritzat per oscil·lacions entre episodis de depressió major i períodes de recuperació parcial o de distímia.

Bones notícies en el tractament de la depressió:

- Un 50% de deprimits poden recuperar-se en els 6 mesos posteriors, i un 75% en els 2 anys posteriors.
- Un 90% poden respondre si es proven diversos antidepressius diferents o combinacions d'aquests.
- Els antidepressius redueixen els índexs de recaiguda.

En els pacients deprimits que han tingut una resposta inicial al tractament amb antidepressius existirà una taxa de recurrència de sols el 10-15% si la medicació es continua durant l'any següent a la recuperació.

Males notícies en el tractament de la depressió:

- Pot donar-se per "l'esgotament": entre el 20/30% dels pacients deixen de mantenir la seua resposta durant els 18 mesos posteriors al tractament amb bons resultats.
- Alguns pacients són "refractaris al tractament": fins a un 10-20% no respon o presenta un resultat molt pobre.

Hipòtesi dels mecanismes duals:

Els índexs de remissió són majors amb antidepressius o combinacions d'aquests que uneixen accions serotoninina i noradrenalina en comparació dels d'accions únicament serotoninèrgiques.

Tractament longitudinal del trastorn bipolar

Olanzapina i liti (olanzapina, menys tòxic)

- Usos del liti (primer tractament per al trastorn bipolar tipus 1, és un estabilitzador).
 - Trastorns episòdics aguts de mania.
 - Profilaxi (prevenció, tractament a llarg termini) del trastorn bipolar tipus I.
 - Tractament de la depressió en pacients bipolars.
 - Augmenta l'efecte dels antidepressius en depressió unipolar resistent.
 - Hi ha altres estabilitzadors (alguns dels quals, anticonvulsius).
 - Alguns neurolèptics (atípics) també són útils, fonamentalment per al tractament de la mania.
 - Antidepressius: modifiquen el curs del trastorn bipolar (faciliten la caiguda en mania o en cicles ràpids quan se'ls dóna en fase depressiva).
- * Trastorn bipolar sense tractament: efectes molt nocius per a la salut.

Quan comencen a funcionar els antidepressius?

Xiquets:

a) DEPRESSIÓ

- Poca investigació controlada de l'ús d'antidepressius.
- No hi ha antidepressius aprovats per a la depressió infantil.
- Antidepressius més recents provats en xiquets amb trastorn obsessivocompulsiu (TOC).
- Potenciació investigació en psicofàrmacs per a la depressió infantil.

b) TRASTORN BIPOLAR

- Mal diagnosticat (confusió amb trastorns per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat).
- Trastorn amb tractament amb psicoestimulants: produeix caos i cicles ràpids.
- És important considerar l'existència del trastorn en la família (herència...).
- Possible tractament amb estabilitzadors de l'estat d'ànim.

Adolescents:

- Poca investigació, però més que en xiquets.
- Alt percentatge d'inici dels trastorns afectius en l'adolescència, fonamentalment en xiques (importància del cycle menstrual).
- Si apareix en la infància, s'exacerba en l'adolescència (la reestructuració sinàptica del cervell augmenta a partir dels 6 anys i durant tota l'adolescència).
- Els trastorns afectius són poc diagnosticats en adolescents (sobretot quan, a més, hi ha conducta delictiva o addiccions a les drogues).

Problemàtica sobre l'ús d'antidepressius en xiquets i adolescents

- A l'abril de 2005 l'Agència Europea del Medicament desaconsella l'ús d'antidepressius en xiquets: les conductes suïcides (pensaments i intents de suïcidi) i hostils eren més freqüents entre els xiquets i els adolescents que estaven sent tractats amb antidepressius, per comparació amb els que prenien placebo. Per això, es va plantejar que aquests fàrmacs no haurien d'emprar-se en xiquets i adolescents excepte per a les indicacions autoritzades, que eren TOC i hiperactivitat.

- A Espanya, al desembre del 2004, l'Agència Espanyola del Medicament ja va advertir que les dades disponibles no avalen l'ús dels inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) per al tractament de la depressió en xiquets i adolescents.

5.4. Hipòtesis neuroquímiques

Què ocorre amb els neurotransmissors en la depressió? Hi ha canvis d'aquestes substàncies en el cervell deprimat?

Per tractar de resoldre aquesta qüestió s'han plantejat diverses hipòtesis neuroquímiques:

5.4.1. Hipòtesi monoaminèrgica

Primera gran teoria: "La depressió és deguda a una deficiència de neurotransmissors monoaminèrgics, especialment noradrenalina (NA) i serotonina (5-HT)" (1960).

- Es fonamentava en unes dades simplistes:
 - o Antagonistes monoaminèrgics: inductors de depressió.
 - o Antidepressius tricíclics i IMAO: milloren la depressió.
 - o Tricíclics: bloquegen el transportador de NA, la bomba de dopamina (DA) o de 5-HT.
 - o IMAO: inhibeixen la MAO, que destrueix la NA, la DA i la 5-HT, per la qual cosa produeixen un increment dels nivells d'aquests neurotransmissors.

Durant l'estat normal d'una neurona monoaminèrgica s'allibera la NA, la DA i la 5-HT a una taxa normal. Tots els elements reguladors de la neurona també són normals, incloent-hi el funcionament de l'enzim MAO (que destrueix aquestes substàncies), la bomba de recaptació de NA, DA i 5-HT (que

finalitza les seues accions) i els receptors per a aquests neurotransmissors (que reaccionen a l'alliberament de la NA, DA i 5-HT).

En el cas de la depressió, el neurotransmissor està reduït i causa una deficiència de neurotransmissió. Una menor neurotransmissió comporta menor quantitat de neurotransmissor en l'espai sinàptic i en els receptors i, consegüentment, menys neurotransmissors recaptats.

Els IMAO actuen com a antidepressius per tal com bloquegen l'enzim MAO, de manera que impedeixen la destrucció dels neurotransmissors monoaminèrgics i permeten, en conseqüència, que s'acumulen. Aquesta acumulació, teòricament, inverteix l'anterior deficiència de neurotransmissors i calma la depressió perquè torna la neurona monoaminèrgica al seu estat normal.

Els antidepressius tricíclics bloquegen la bomba de recaptació i ocasionen l'acumulació del neurotransmissor. Aquesta acumulació, teòricament, inverteix l'anterior deficiència de neurotransmissors i calma la depressió per tal com retorna la neurona monoaminèrgica al seu estat normal.

Funcionament fisiològic normal de la noradrenalina

- SÍNTESI

TIROSINA (TIROSINA-HIDROXILASA)

L-DOPA (DOPA-DECARBOXILASA)

DOPAMINA (DOPAMINA B-HIDROXILASA)

NORADRENALINA

ADRENALINA

El neurotransmissor NA és produït en les neurones noradrenèrgiques. Aquest procés comença amb l'aminoàcid precursor de la NA, la tirosina, que és transportada al sistema nerviós des de la sang mitjançant una bomba de transport actiu. Aquesta és separada i diferenciada de la bomba de transport actiu de la pròpia NA. Una vegada bombada dins de la neurona, la tirosina es veu afectada per una seqüència de 3 enzims: tirosina-hidroxilasa, que la converteix en DOPA; després la DOPA descarboxilasa, que converteix la DOPA en DA i la dopamina-beta-hidroxilasa que converteix la DA en NA. La NA és aleshores emmagatzemada en paquets sinàptics anomenats vesícules fins que és alliberada per un impuls nerviós.

- Eliminació/Destrucció:

- a) Enzimàtica: destrueixen la NA
 - MAO (mono-amino-oxidasa)
 - COMT (catecol-O-metiltransferasa)
- b) Transportador de NA (impedeix actuar en la sinapsi sense destruir-la)

La NA pot també ser destruïda per enzims en la neurona noradrenèrgica. Els principals enzims destructors són la MAO i la COMT. L'acció de la NA pot ser finalitzada no sols per enzims que destrueixen la NA, sinó també per una bomba transportadora de NA, que li impedeix actuar en la sinapsi sense destruir-la (bomba de recaptació de NA). Aquesta bomba és separada i diferenciada de la bomba transportadora de tirosina utilitzada en el transport d'aquesta substància a l'interior de la neurona per a la síntesi de NA. Una vegada dins, pot ser o bé emmagatzemada de nou o bé destruïda mitjançant enzims destructors.

- Receptors noradrenèrgics:

- Postsinàptics: alfa 1, alfa 2 i beta 1

- Presinàptics: alfa 2 (autoreceptors: regulen l'alliberament de NA)
- Estructura principal NA : *Locus coeruleus* (tronc encèfalic). Funcions de la NA:
 - Atenció (medi extern, medi intern, selectiva...).
 - Cognició.
 - Estat d'ànim.
 - Emocions.
 - Moviments.
 - Tensió sanguínia del SNC.
- Síndrome de deficiència de la NA:
 - Debilitament de l'atenció.
 - Problemes de concentració.
 - Deficiències de la memòria de treball.
 - Lentitud en el processament de la informació.
 - Estat ànim deprimit.
 - Retard psicomotor.
 - Fatiga.

Funcionament fisiològic normal de la DA

- SÍNTESI
TIROSINA (TIROSINA-HIDROXILASA)
L-DOPA (DOPA-DESCARBOXILASA)
DOPAMINA (DOPAMINA B-HIDROXILASA)
NORADRENALINA
ADRENALINA

La DA és produïda en les neurones dopaminèrgiques a partir del precursor tirosina, que és transportat a l'interior de la neurona mitjançant una bomba

transportadora activa, i allí convertit en DA, per mitjà de dos dels 3 enzims que també sintetitzen la NA (tirosina-hidroxilasa, que produeix DOPA, i DOPA-descarboxilasa, que produeix DA).

- Destrucció

a) ENZIMÀTICA

- MAO (mono-amino-oxidasa)
- COMT (catecol-O-metil-transferasa)

b) TRANSPORTADOR DE DA (impedeix actuar en la sinapsi sense destruir-la)

La DA és destruïda pels mateixos enzims que destrueixen la NA, anomenats MAO i COMT. La neurona DA té un transportador presinàptic (bomba de recaptació) que és únic per a la DA, però que treballa de forma similar al transportador de NA.

- Receptors DA

- Pre- i postsinàptics.
- D1, D2, D3, D4 i D5.
- El més estudiat és el D2: estimulat per agonistes dopaminèrgics (ex: Parkinson) i bloquejat per antagonistes DA (ex: esquizofrènia).

Funcionament fisiològic normal de la 5-HT:

- Síntesi:

Triptòfan (Triptòfan-hidroxilasa)

5-hidroxi-triptòfan (5-HTP-descarboxilasa)

5-HT o serotonina

La serotonina és produïda mitjançant enzims una vegada que el seu precursor, l'aminoàcid triptòfan, ha sigut transportat a l'interior de la neurona serotoninèrgica. El triptòfan és convertit en 5-hidroxitriptòfan (5-HTP) per l'enzim triptòfan-hidroxilasa. El 5-HTP és convertit en 5-HT mitjançant la

descarboxilasa d'aminoàcids aromàtics. La 5-HT és aleshores emmagatzemada en vesícules sinàptiques on roman fins a ser alliberada per un impuls neuronal.

- Destrucció:

- Enzimàtica: MAO.
- Transportador de 5-ht (impedeix actuar en la sinapsi sense destruir-la).

La serotonina és destruïda per l'enzim MAO i convertida en un metabòlit inactiu. La neurona serotoninèrgica té una bomba transportadora presinàptica selectiva per a la 5-HT denominada transportador serotoninèrgic, anàloga al transportador de la NA en les neurones NA i al transportador dopaminèrgic en les neurones DA.

- Receptors serotoninèrgics:

- Postsinàptics: 1A, 1D, 2A, 2C, 3 i 4.
- Presinàptics: 1A i 1D (autoreceptors: regulen l'alliberament de NA).

La subclassificació de receptors de les neurones serotoninèrgiques s'ha desenvolupat a gran velocitat: almenys, quatre grans categories de receptors de 5-HT, cadascuna subdividida, al seu torn, en funció de les seues propietats farmacològiques i moleculars. A més del transportador serotoninèrgic, hi ha una receptor principal presinàptic i diversos receptors postsinàptics.

- Estructura principal de la 5-HT: Rafe (tronc de l'encèfal). Implicacions:

- Estat d'ànim (projecció cap a còrtex prefrontal).
- Moviments, obsessions i compulsions (cap a ganglis bassals, especialment receptors 2A).
- Ansietat i pànic (cap a àrea límbica, receptors 2A i 2C).
- Ingesta i conducta alimentària (cap a hipotàlem, receptor 3).
- Son (cap al tronc de l'encèfal, receptors 2A).
- Resposta sexual, orgasme i ejaculació (cap a la mèdula espinal).

- Vòmit (cap al tronc de l'encèfal, receptors 3).
- Síndrome de deficiència de la 5-HT: Estat d'ànim deprimat; ansietat; pànic; fòbia; obsessions i compulsions; ànsia de menjar, bulímia.

Crítiques a la hipòtesi:

1. Metabòlits noradrenèrgics deficitaris en deprimats: sense unanimitat (no s'han trobat els mateixos resultats).
2. Menor concentració de 5-HIAA en líquid cefaloraquídi (LCR): sols en suïcides violents, més relacionat amb el control d'impulsos i agressió que amb depressió.
 - Sempre hi ha agressió: suïcides o persones amb propensió al suïcidi; subjectes amb història de conducta violenta o impulsiva; agressors violents amb alteracions de personalitat; subjectes impulsius, amb gran ràbia i irritabilitat; moments de còlera intensa, autolesions; xiquets amb agressió impulsiva; psicòpates criminals.
 - El menor nivell de serotonina està més relacionat amb l'agressió que amb la depressió.
3. Diferent pauta temporal entre els efectes dels antidepressius sobre els neurotransmissors i sobre l'estat d'ànim. Si la depressió fos solament per baixa serotonina, seria immediat l'efecte i en realitat no és així.
 - Potenciació immediata de les monoamines.
 - Retard de l'inici de les accions terapèutiques (dies o setmanes després).

5.4.2. Hipòtesi dels receptors de neurotransmissors

Hi ha “alguna cosa” que no funciona en els receptors dels principals neurotransmissors monoaminèrgics.

Una anomalia en els receptors dels neurotransmissors monoaminèrgics, que pot estar causada per l'esgotament d'aquests, condueix a la depressió.

L'esgotament dels neurotransmissors causa una regulació compensatòria a l'alça dels receptors postsinàptics. Quan hi ha pocs neurotransmissors monoaminèrgics, els receptors tenen un mecanisme de regulació mitjançant el qual es dupliquen, de manera que s'intenten reproduir perquè siga més probable poder recaptar els NT.

No hi ha proves directes, però els estudis *post mortem* mostren major nombre de receptors 5-HT₂ en el còrtex frontal de suïcides.

5.4.3. Hipòtesi monoaminèrgica de l'expressió gènica

No hi ha proves suficients en depressió del dèficit monoaminèrgic real ni de l'excés o deficiència de receptors.

Hi ha proves creixents en depressió de alteracions dels sistemes de resposta de les monoamines i els seus receptors (tot i que els nivells no estiguen alterats).

En aquest cas la depressió es deuria a un dèficit pseudomonoaminèrgic produït per una deficiència en la transducció del senyal del neurotransmissor monoaminèrgic a la seua neurona postsinàptica (amb nivells normals de neurotransmissor i receptor). El que seria inadequat és el fet de com es produeix el senyal dins de la cèl·lula. El receptor no entendria bé el senyal i no enviaria bé el neurotransmissor a l'interior cel·lular.

Quin seria el lloc de funcionament deficitari? (En investigació actual):

- Possibilitat 1: Els sistemes de segon missatger que porten la informació dels factors de transcripció intracel·lular que controlen l'expressió gènica.
- Possibilitat 2: El gen específic del factor neurotròfic derivat del cervell. Aquest gen en situació d'estrès és reprimat, per la qual cosa produeix

atròfia i apoptosi en hipocamp. Com a conseqüència, porta a la depressió i a la seua recurrència.

5.4.4. Hipòtesi neuroquinèrgica de la disfunció emocional

- **Substància P** (antagonista neuroquinines) acció antidepressiva:
 - Els primers estudis experimentals indicaren que millora l'estat d'ànim en migranyes sense afectar el dolor.
 - Actualment se'n realitzen molts estudis per a veure els efectes concrets sobre l'estat d'ànim i la depressió.
 - Substància P i neuroquinines: presents en amígdala (emocions); presents en zones cerebrals riques en monoamines (paper regulador en neurotransmissors).

5.5. Teràpia electroconvulsiva i estimulació magnètica transcranial

Teràpia electroconvulsiva (TEC)

- Von Meduna (principi segle XX): “pacients psicòtics amb convulsions mostren millores després de l'atac”. Es realitzava per evitar el tractament químic, que era perillós.
- Cerletti (1937): utilitzà electricitat per a produir la convulsió (gossos i humans): tractament més segur.
- TEC: es va convertir en un tractament comú en trastorns mentals.
- PROCEDIMENT:
 - Anestèsia.
 - Administració d'un fàrmac similar al curare (paralitza músculs): impedeix lesions durant la convulsió.
 - Col·locació d'un respirador fins que desapareguen els efectes del fàrmac.

- Ubicació elèctrodes en crani (hemisferi no dominant per al llenguatge).
- Descàrrega elèctrica: origina la convulsió.
- TRACTAMENT: 3 sessions per setmana fins a la màxima millora (6-12 sessions).
- EFICÀCIA: comprovada en estudis amb placebos (pacients anestesiats sense descàrrega)
- UTILITAT ACTUAL: només en mania i depressió.
 - Efectes més ràpids que fàrmacs (pocs dies).
 - El seu ús perllongat i excessiu produeix lesions cerebrals i alteració de la memòria.
 - S'utilitza quan no hi ha resposta al tractament amb fàrmacs.
 - Ha salvat la vida de pacients suïcides.
- Estudi de Prudic i col·lab. (1999). Naloxona (bloqueja receptors d'opioïdes): redueix l'amnèsia anterògrada produïda per la TEC; millora la fluïdesa verbal i l'execució en tasques d'atenció.
- Estudis amb animals (Sandin i col·lab., 1998). Els deterioraments cognitius de la TEC poden deure's a l'alliberament de dinorfina (opioïde endogen en el camp CA3 de l'hipocamp).

Estimulació magnètica transcranial

- Aplicació al cervell d'un fort camp magnètic localitzat fent passar un corrent elèctric per una bobina col·locada al crani.
- El camp magnètic indueix un corrent elèctric dèbil al cervell (baixa la intensitat del corrent per a produir un efecte).
- RESULTATS:
 - Aplicació al còrtex prefrontal: redueix els símptomes de la depressió sense provocar efectes secundaris (1999).
 - Falta avaluació d'efectes a llarg termini (investigació actual).

5.6. Anomalies cerebrals

Anomalies estructurals (proves no conclouents) (Soares i Mann, 1997)

- Depressió unipolar: C. prefrontal, ganglis basals i cerebel.
- Depressió bipolar: cerebel i lòbul temporal.

Imatges de TEP (Drevets, 1998)

- Major flux sanguini cerebral regional (FSCr) al còrtex frontal i amígdala (pensament i por).
 - o Tractament amb antidepressius: FSCr normal a l'amígdala.
- Menor FSCr al còrtex parietal i temporal posterior (xarxes atencionals i llenguatge). Pèrdua d'atenció i del llenguatge perquè hi ha menys flux sanguini.

Complicacions obstètriques (Kinney *et al.*, 1998)

- Pacients amb trastorn bipolar: major percentatge que germans sense el trastorn.
- Poc importants: es tracta d'un factor contributiu, no causal ni determinant.

Infarts cerebrals silenciosos

- Accidents cerebrovasculars que produeixen lesions cerebrals en edat avançada. En zones que regulen les emocions.
- Causa important de depressió que es dona per primera vegada: “depressió d'inici tardà”.
- Factors de risc: tabac i hipertensió.
- Menor percentatge de resposta als antidepressius en deprimits amb infarts cerebrals silenciosos.

5.7. Hormones i depressió

Per què la depressió afecta més les dones que els homes?

DIVERSES HIPÒTESIS

- Diferència en els patrons de recerca d'ajuda (la dona sol buscar més ajuda per qüestions socials i culturals).
- Explicacions psicosocials:
 - o Depressió en dones originada per discriminació social, que causa dependència, baixa autoestima i depressió.
 - o Model d'indefensió apresada: impotència com a dimensió acceptada dels valors socials femenins.
- Trastorn heretat vinculat al cromosoma X. Tot i que és herència poligènica, com que en la major part de les dones hi ha dos cromosomes X, tenen més probabilitat de tenir un gen que puga provocar depressió (faltaria l'ambient).
- Cicle reproductor femení: aparició de depressió amb anticonceptius, després del part o en la menopausa. Els canvis hormonals produeixen una major predisposició a patir-la.
- Diferenciació de las vies serotoninèrgiques: per acció dels esteroides gonadals amb interacció amb les vies neuroquímiques durant la seua formació, els homes tenen major predisposició als trastorns de conducta sexual i agressiva, mentre que les dones, a trastorns de l'estat d'ànim i ansietat.

Eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal (HHA) i depressió

- Estrès (activat per l'eix HHA) activador de depressió.
- Estudis: nivells elevats cortisol (major alliberament ACTH). Major predisposició als problemes de la depressió.

- Avaluació mitjançant el “test de la dexametasona”: esteroide sintètic que elimina l’augment matinal de l’ACTH.
 - En no deprimits: suprimeix els alts nivells de cortisol.
 - En deprimits: no els suprimeix.
 - Després de la remissió de la depressió: torna a suprimir-los.
- Possible explicació: en deprimits, les cèl·lules de l’hipotàlem estan sotmeses a un impuls excitatori anòmal que prové del sistema límbic. Això produeix major alliberament d’ACTH.
- Altra explicació: L’estrès i l’ACTH produeixen l’alliberament de factors neurotròfics que causen atrofia neural i depressió. Els antidepressius actuen en l’alliberament dels factors neurotròfics.

Altres sistemes hormonals i depressió

- Hormona del creixement (GH): major alliberament en deprimits.
- Hormones tiroïdals: Hipotiroïdisme (depressió) i hipertiroïdisme (mania, pànic, ansietat), lligats a canvis afectius.

5.8. Ritmes circadianis i depressió

Alteracions en el son (baixada de serotonina, principalment en la fase REM)

- Son poc profund.
- Reducció del son d’ones lentes (fases 3 i 4).
- Increment de la fase 1 (son lleuger, fase de transició)
- Son fragmentat (amb despertades continuades).
- Son REM ocorre abans, s’anticipa per la fase i hi ha menor percentatge de son REM en la primera meitat de la nit.

Privació parcial de son (REM)

- Efecte terapèutic quan han passat algunes setmanes.

- Principal efecte antidepressiu: supressió del son REM (excepcions) i augment del son d'ones lentes, perquè podria ser que en la fase REM s'alliberen substàncies depressores.
- En el cas de la depressió endògena, quan hi ha pacients de primer grau amb baixa latència de son REM, augmenta el percentatge de depressió.

Privació total del son

- Efecte antidepressiu immediat.
- 2 hipòtesis:
 - o Durant el son es produeix un deprimogen (substància depressora).
 - o Durant la vigília es produeix un antideprimogen.
- Becadeta (90 segons): restableix la depressió.

Paper dels sincronitzadors biològics o *Zeitgebers* (ritmes de regulació interns).

Trastorn afectiu estacional

Fases depressives en tardor-hivern i hipomaníacques en primavera-estiu.

- Ànsia per ingerir carbohidrats i augment de pes.
- Base hereditària (gens del transportador 5-HT i del receptor 5-HT_{2A}).
- Tractament amb fototeràpia (paper de la melatonina).
- La fototeràpia millora el “malestar d’hivern” en persones sense el trastorn afectiu estacional, però amb canvis d’estat d’ànim durant la tardor i/o l’hivern.
- Com més pugem cap als països nòrdics, més índexs de depressió; com més ens apropem als països de l’equador, menys índexs de depressió.

EXERCICI FÍSIC: millora la depressió

TEMA 6. ANTIDEPRESSIUS I ESTABILITZADORS DE L'ESTAT D'ÀNIM

6.1. ANTIDEPRESSIUS

6.1.1. IMAO

Mecanismes d'acció dels IMAO:

- Són agonistes monoaminèrgics
- Inhibeixen la MAO:
 - MAO-A: degrada NA i 5-HT' (principalment)
 - MAO-B: degrada DA (fonamentalment)
- IMAO selectiu: actua en la MAO-A o MAO-B
- IMAO no selectiu: actua en la MAO A i B

Principals IMAO:

- Irreversibles:
 - NO SELECTIUS: isocarboxacida; fenelcina; tranilcipromina; iproniazida.
 - SELECTIUS: IMAO-A (clorgilina); IMAO-B (Deprenyl, pargilina).
- Reversibles MAO-A: moclobemida, brofamarina
- REVERSIBLES MAO-B: selegilina.

Efectes secundaris:

- Anticolinèrgics: boca seca, restrenyiment, retenció urinària, visió borrosa, sudoració.
- Hipotensió postural (ortostàtica).
- Taquicàrdia.
- Icterícia.

- Relacionats amb el SNC: agitació, irritabilitat, acatísia, tremolors, somnolència diürna, insomni.
- Mania o hipomania.
- Crisi hipertensiva (interacció amb la tiramina: “efecte formatge”): major activitat simpàtica (FC i PA).

Crisis hipertensives

La tiramina és una amina present en alguns aliments com el formatge. La tiramina actua incrementant l'alliberament de NA. Però, en circumstàncies normals, l'enzim MAO destrueix fàcilment l'excés de NA alliberat per la tiramina i no es produeix cap dany.

La tiramina incrementa l'alliberament de NA i, si s'administra un inhibidor irreversible de la MAO, l'enzim MAO deixa de destruir NA. Açò causa l'acumulació de NA, la qual cosa pot dur a elevacions perilloses de la pressió arterial.

Si l'IMAO és del tipus reversible (IRMA), l'acumulació de NA causada per la tiramina pot, de fet, arrancar l'IRMA de la MAO i la MAO pot tornar a destruir la NA i impedir així la seua perillosa acumulació. Aquesta recuperació de la MAO per la NA sols és possible amb un IRMA i no amb els clàssics IMAO, que són irreversibles.

Aliments a evitar perquè presenten tiramina en la seua composició:

- Formatge i carns curades
- Conserves de carn, peix i aus
- Sardines, arengs
- Faves
- Extractes de carn conservada
- Aliments fermentats
- Salses de soja

- Cervesa de barril

Amb moderació

- Vi negre o blanc (23,5 cl/dia)
- Cervesa de llauna o botella (2 botelles o llaunes diàries)

Indicacions per als IMAO

- TOC
- Atacs de pànic
- Fòbia social i agorafòbia
- Narcolèpsia
- Bulímia
- Depressió (com a tercera elecció)

6.1.2. TRICÍCLICS

Estructura química

- Molècula amb 3 anells
- Es van provar com a neuroleptics, on es va descobrir el seu efecte.

Principals tricíclics

- Clomipramina
- Imipramina
- Amoxapina
- Doxepina
- Desipramina
- Trimipramina
- Amitriptilina
- Nortriptilina
- Protiptilina

- Maprotilina

Mecanismes d'acció

- Són AGONISTES MONOAMINÈRGICS: faciliten l'alliberament de catecolamines (moduladors al·lostèrics negatius, ja que s'uneixen a un lloc al·lostèric proper al transportador del neurotransmissor i inhibeixen la recaptació de (accions terapèutiques) NA i 5-HT (fonamentalment) i DA (en menor mesura).
- Duen a terme altres accions (que produeixen efectes secundaris):
 - o Bloqueig receptors Ach (acetilcolina) muscarínics: sequedat bucal, visió borrosa, retenció urinària i restrenyiment.
 - o Bloqueig receptors adrenèrgics alfa-1: hipotensió ortostàtica i mareig.
 - o Bloqueig receptors histamina: sedació i augment de pes.
- Són ALTAMENT LETALS en SOBREDOSI

Molècula que actua en cinc receptors i té consegüentment 5 accions: inhibidor de la recaptació de serotonina (IRS), inhibidor de la recaptació de noradrenalina (IRN), anticolinèrgic/antimuscarínic, antagonista adrenèrgic alfa i antihistamínic.

1. Accions terapèutiques dels ATC: inhibidor de recaptació de serotonina (IRS), s'insereix en la bomba de recaptació de serotonina, la bloqueja i causa un efecte antidepressiu.

2. Accions terapèutiques dels ATC: inhibidor de recaptació de norepinefrina (IRN), s'insereix en la bomba de recaptació de la norepinefrina, la bloqueja i li causa un efecte antidepressiu. Així, tant si els ATC actuen com a IRS com si ho fan en qualitat d'IRN, indueixen efectes farmacològics per originar un efecte antidepressiu.

3. Efectes secundaris dels ATC: antihistamínic, s'insereix en els receptors d'histamina i causa els efectes secundaris d'augment de pes i somnolència.

4. Efectes secundaris dels ATC: anticolinèrgic/muscarínic, s'insereix en els receptors d'acetilcolina i causa els efectes secundaris de restrenyiment, visió borrosa, boca seca i somnolència.

5. Efectes secundaris dels ATC: antagonista adrenèrgic alfa, s'insereix en els receptors adrenèrgics alfa i causa els efectes secundaris de marejos, disminució de la pressió sanguínia i somnolència.

Conclusió: tenen efectes terapèutics, però també té efectes secundaris

Indicacions per als tricíclics:

- Depressió major.
- Profilaxi de la depressió recurrent.
- Depressió secundària a altres trastorns mentals.
- Fase depressiva del trastorn bipolar (amb precaució, perquè es pot passar a fase maníaca).
- TOC (clomipramina).
- Enuresi en xiquets i adolescents (imipramina).

6.1.3. ISRS

Inhibidors selectius de la recaptació de 5-HT. Com a conseqüència augmenta el nivell de serotonina extracel·lular.

Molècula de l'IRS (inhibidor de la recaptació de serotonina) que s'insereix en la bomba de recaptació de serotonina, la bloqueja i causa un efecte antidepressiu.

Principals ISRS

- Fluoxetina (Prozac)
- Fluvoxamina
- Sertralina

- Paroxetina
- Citalopram

Mecanisme d'acció dels ISRS

En la depressió la neurona serotoninèrgica té una deficiència relativa del neurotransmissor serotonina. Així mateix, el nombre de receptors de 5-HT està regulat a l'alça o incrementat, cosa que inclou tant els autoreceptors presinàptics com els receptors postsinàptics. Per tant, en estat depressiu hi ha un dèficit de 5-HT, i una regulació a l'alça dels receptors 5-HT. Hi ha menys serotonina i es produeix un canvi en la quantitat de receptors.

Després d'administrar ISRS:

1. Bloqueig de la recaptació de 5-HT i increment inicial de 5-HT sols en l'àrea somatodendrítica (no en l'àxon). Quan s'administra un ISRS, aquest bloqueja immediatament la bomba de recaptació de la serotonina. Però açò fa que la serotonina s'incrementi inicialment sols en l'àrea somatodendrítica, i no en els terminals de l'àxon.
2. Dessensibilització o regulació a la baixa dels autoreceptors somatodendrítics de 5-HT_{1A}. Disminueix el nombre de receptors. Quan es produeix un increment de serotonina en l'àrea somatodendrítica de la neurona serotoninèrgica, hi ha una regulació a la baixa dels autoreceptors somatodendrítics de serotonina 1A.
3. El flux d'impulsos neuronals que fa que s'allibere més 5-HT en el terminal axònic. Els autoreceptors somatodendrítics són regulats a la baixa, ja que no hi ha més inhibició del flux d'impulsos en la neurona serotoninèrgica. Així, es posa en funcionament un flux d'impulsos neuronals i, en conseqüència, la serotonina és alliberada en el terminal de l'àxon. Però, aquest increment és més lent en comparació de l'increment de serotonina en les àrees somatodendrítiques de la neurona serotoninèrgica. Aquest

retard és el resultat del temps que tarda la serotonina somatodendrítica a regular a la baixa els autoreceptors de serotonina 1A i a activar el flux d'impulsos neuronals de la neurona 5-HT. Aquest retard pot explicar per què els antidepressius no alleugen la depressió immediatament. També és la raó per la qual el mecanisme d'acció dels antidepressius pot ser associat al creixent flux d'impulsos neuronals en les neurones 5-HT, amb increments dels nivells de 5-HT en els terminals de l'àxon, abans que un ISRS pugui exercir els seus efectes antidepressius.

4. Dessensibilització o regulació a la baixa de receptors postsinàptics (disminució efectes secundaris). Finalment, una vegada que els ISRS han bloquejat la bomba de recaptació, han incrementat la serotonina somatodendrítica, han regulat a la baixa els autoreceptors somatodendrítics serotoninèrgics 1A, han activat el flux d'impulsos neuronals i han augmentat l'alliberament de serotonina des dels terminals de l'àxon, el pas final pot ser la regulació a la baixa dels receptors de serotonina postsinàptics.

Latència terapèutica: 2-3 setmanes (El procés requereix el seu temps): temps que tarda un ISRS a actuar.

Tres efectes dels fàrmacs antidepressius: canvis en l'estat d'ànim, canvis en els neurotransmissors i canvis en la sensibilitat del receptor. Concretament, la quantitat de NT canvia amb relativa rapidesa una vegada que l'antidepressiu és introduït. Però l'efecte clínic és retardat, com ho és la regulació a la baixa de la sensibilitat del receptor del neurotransmissor. Aquesta correlació temporal entre els efectes clínics i els canvis en la sensibilitat del receptor ha donat origen a la hipòtesi que els canvis en la sensibilitat del receptor del neurotransmissor poden modificar, de fet, els efectes clínics dels fàrmacs antidepressius.

Efectes secundaris:

- Relacionats amb el SNC: activació i agitació, somnolència, mania, tremolor, acàtisia (incapacitat d'estar quiet), discinèsia (moviments involuntaris de la musculatura).
- Cardiovasculars: bradicàrdia (disminució de la freqüència cardíaca (FC)), vasoconstricció coronària.
- Gastrointestinals: anorèxia, vòmits, diarrea.
- Sexuals: anorgàsmia, retard en l'ejaculació.
- Risc de suïcidi i violència?

ATENCIÓ a les tasques perilloses (conducció) i a les possibles reaccions maníacques.

SEROXAT/ PAXIL: paroxetina

- És un antidepressiu ISRS.
- Ha sigut relacionat amb violència, augment d'intents de suïcidi i ideació suïcida; i amb l'augment de la dependència.
- Condemna de 1.500 milions a la companyia farmacèutica GlaxoSmithKline per una matança comesa després de prendre el fàrmac.
- Un jurat de Wyoming ha vinculat l'antidepressiu Paxil (que a Europa es comercialitza com a Seroxat) amb una matança familiar ocorreguda en la localitat estatunidenca de Cheyenne.

INDICACIONS per als ISRS

- Depressió major
- Profilaxi de la depressió recurrent
- Depressió secundària a altres trastorns mentals
- Fase depressiva del trastorn bipolar (precaució).

- Com a primera elecció: bulímia; trastorns d'ansietat; TOC; trastorn per pànic; agorafòbia; fòbia social.

6.1.4. NOUS ANTIDEPRESSIUS

1. INHIBIDORS SELECTIUS DE LA RECAPTACIÓ DE NORADRENALINA (IRN)

- REBOXETINA (Norebox)
 - Indicada en pacients amb síndrome de deficiència noradrenèrgica (depressió associada a fatiga, apatia i trastorns cognitius).
 - Eficàcia pareguda a ATC i ISRS.
 - Pot potenciar el funcionament social.
 - Útil en depressió greu, quan no hi ha resposta a altres antidepressius i com a complement a la farmacologia serotoninèrgica.
 - Efectes secundaris: tremolor, agitació, hipertensió, major freqüència cardíaca, anticolinèrgics, etc.

2. INHIBIDORS DE LA RECAPTACIÓ DE NORADRENALINA I DOPAMINA (IRND)

S'han eliminat quatre de les cinc propietats dels antidepressius tricíclics. Sols queda la porció de l'inhibidor de la recaptació de NA (IRN); a aquesta, s'hi afegeix l'acció de l'inhibidor de la recaptació de dopamina (IRD). L'IRN i l'IRD s'insereixen en les bombes de recaptació de NA i DA, respectivament, les bloquegen i causen un efecte antidepressiu.

- BUPROPIÓ Zyntabac
 - Activador i estimulants: nerviosisme.
 - No produeix disfunció sexual (a diferència dels ISRS).
 - Provoca marejos, sequedat de boca, restrenyiment.
 - Útil per a deixar de fumar (redueix l'ansia).

3. INHIBIDORS DUALS DE LA RECAPTACIÓ DE SEROTONINA I NORADRENALINA (IRSN)

S'han eliminat tres de les cinc propietats farmacològiques dels ATC. Romanen l'IRS i l'IRN, els quals són anomenats IRSN o inhibidors duals. Una petita quantitat de l'IRD està present en alguns d'aquests agents, especialment a dosis altes.

- VENLAFAXINA (Dobupal, Vandral)
 - o Comparteix amb els ATC clàssics: IRS, IRN i, en menor mesura, IRD.
 - o No comparteix les accions alfa-A ni M ni H.
 - o Efectes segons la dosi:
 - + baixes: potent IRS
 - + mitjanes: potent IRN
 - + altes: no molt potent IRD
 - o Avantatge respecte als ISRS: + possible ús en el dolor crònic.

L'IRN i l'IRD s'insereixen en les seues respectives bombes de recaptació. En conseqüència, les dues bombes de recaptació són bloquejades i el fàrmac produeix un efecte antidepressiu.

4. ANTIDEPRESSIUS NORADRENÈRGICS I SEROTONINÈRGICS SELECTIUS (NaSSA)

- MIRTAZAPINA (Rexer)
 - o Antagonista alfa-2
 - o Antagonisme 5-HT₂ i 3; potenciació selectiva 5-HT_{1A}
- Indicacions
 - o Bona tolerància en edat avançada

- Possibilitat de combinació amb altres antidepressius

5. ANTAGONISTES 5-HT₂ I INHIBIDORS DE LA RECAPTACIÓ DE 5-HT (ASIR)

- MECANISME DE ACCIÓ
 - Bloqueig receptors de 5-HT₂ (potent)
 - Inhibidor recaptació 5-HT (dèbil)
 - Nefazodona i trazodona

Accions duals d'un antagonista de la serotonina-2 / inhibidor de la recaptació (ASIR): aquests agents actuen pre- i postsinàpticament. Les accions presinàptiques estan indicades mitjançant la porció de l'inhibidor de la recaptació de serotonina (IRS) que s'ha inserit en la bomba de recaptació i l'ha bloquejada. Les accions postsinàptiques estan indicades mitjançant la porció de l'antagonista del receptor de serotonina-2, que, inserida en el receptor de serotonina-2, el bloqueja. Es creu que ambdues accions contribueixen a les accions terapèutiques dels ASIR com a antidepressius. El bloqueig de les accions serotoninèrgiques en els receptors 5HT₂ pot també disminuir els efectes secundaris produïts per l'estimulació dels receptors 5HT₂, quan l'IRS actua per incrementar la 5HT en tots els subtipus de receptors. Les propietats antagonistes de serotonina-2 són més fortes que les propietats de recaptació de serotonina, de forma que l'antagonisme de serotonina predomina en els receptors 5HT₂.

Els antagonistes de la serotonina-2 / inhibidors de la recaptació (ASIR) també tenen una acció dual, tot i que els dos mecanismes són diferents de l'acció dual dels IRSN (inhibidors de la recaptació de 5-HT i NA). Els ASIR actuen mitjançant el bloqueig potent dels receptors de serotonina-2 combinat amb unes accions d'IRS (inhibidor de la recaptació de serotonina). La nefazodona també és un dèbil inhibidor de la recaptació de NA (IRN) i un dèbil

bloquejador adrenèrgic alfa. La trazodona conté també propietats antihistamíniques i antagonistes alfa, tot i que no té propietats IRN.

- TRAZODONA (Deprax)
 - o Excel·lent hipnòtic (H1 = histamínic): indueix la son.
 - o No produeix dependència.
 - o Efecte secundari no freqüent: priapisme dolorós (erecció anormal i dolorosa del penis).

En contrast amb la nefazodona, la trazodona té sols una acció en la sinapsi noradrenèrgica. Postsinàpticament, els receptors alfa són bloquejats. No hi ha, simultàniament, bloqueig de la recaptació de NA per a contrarestar açò, cosa per la qual en la trazodona predomina el bloqueig alfa.

- NEFAZODONA (Menfazodona)
 - o Menys sedant que trazodona.
 - o També bloqueja alfa-1 i recaptació de NA.
 - o Eficax en depressió, trastorn per pànic, TEPT, ansietat generalitzada.
 - o No causa disfunció sexual, insomni ni ansietat.
 - o Retirat al març de 2003 (hepatotoxicitat)

La nefazodona té dues accions dèbils, però oposades en les sinapsis NA, que poden tendir a anul·lar-se entre si. Postsinàpticament, els receptors alfa són bloquejats. Alhora, la recaptació de NA també és bloquejada presinàpticament, de manera que eleva els nivells de NA. La NA incrementada està lliure per a competir amb la nefazodona pel receptor postsinàptic alfa i contrarestar les seues accions allí.

6. EN FASE DE DESENVOLUPAMENT I FUTURS ANTIDEPRESSIUS

- Es necessita un antidepressiu que:
 - o funcione més ràpidament;

- es puga emprar per a un nombre major de pacients (difícil per la idiosincràsia de l'acció dels fàrmacs);
- tinga menor nombre i gravetat d'efectes secundaris.
- Futurs antidepressius
 - Agonistes beta-adrenèrgics.
 - Sistemes de segon missatger.
 - Antagonistes de la substància P.
 - Agonistes i antagonistes 5-HT específics (1A, 1D, etc.). Actuen específicament en un receptor).

7. PLANTES MEDICINALS: HERBA DE SANT JOAN

Un ingredient actiu és l'HIPERICÓ.

- Actualment està en assaig clínic.
- Efectes tòxics sobre la funció reproductora (fertilitat, mutació genètica en esperma...).

6.2. ESTABILITZADORS DE L'ESTAT D'ÀNIM

6.2.1. LITI

- Carbonat de liti.
- Ús terapèutic descobert en 1949 (John Cade).
- No aprovat per la Food and Drug Administration fins a 1970.

MECANISME D'ACCIÓ

És incert, perquè encara no se sap certament quin és. Es creu que implica la modificació de sistemes de segon missatger.

- Possibilitat 1: Altera les proteïnes G i la seua capacitat per a la transducció de senyals dins de la cèl·lula.

- Possibilitat 2: Altera els enzims que interactuen amb els sistemes de segon missatger. P. e.: inositol monofosfatasa.
- Se sap que és un efecte a escala intracel·lular.

El mecanisme d'acció del liti no és ben conegut, però es creu que actua modificant sistemes de segons missatgers. Una possibilitat és que el liti altere les proteïnes G i la seua capacitat per a enviar senyals dins de la cèl·lula una vegada que el receptor és ocupat pel neurotransmissor. Una altra teoria és que el liti altera els enzims que interactuen amb el sistema de segons missatgers, com la monofosfatasa inositol i altres.

INDICACIONS

- Mania aguda i hipomania.
- Prevenció i tractament del trastorn bipolar.
- Pot potenciar l'acció dels antidepressius en la depressió i el TOC.
- Tractament de l'agressió i/o conducta antisocial.

Nota: Eutímia = estat d'ànim sense alteracions.

DADES D'INTERÈS

- Efectivitat del liti en el 40-50% dels pacients amb trastorn bipolar, tot i que depèn del tipus del trastorn.
- Menys efectiu en cicles ràpids o episodis mixtos.
- Els efectes poden tardar de 7 a 15 dies, cosa per la qual al principi es recepta també un neuroleptic (mania).
- Algunes persones en fase maníaca no volen prendre el liti, pel fet que els agraden les fases maníacques o perquè no es consideren malalts.

- Cal fer monitoratge terapèutic del fàrmac (litèmia), ja que la dosi terapèutica (0.8-1.2 mmol/l no és molt diferent de la tòxica (1.5-2.4 mmol/l)
- S'elimina principalment pel ronyó, per la qual cosa és necessària una funció renal satisfactòria.
- No es pot deixar perquè, quan s'intente tornar a prendre, no tindrà el mateix efecte.

EFFECTES SECUNDARIS

- SNC: sedació, ansietat, pèrdua capacitat concentració.
- Neuromusculars: cansament, debilitat, tremolors.
- Endocrins: hipotiroïdisme, goll (també dit *estruma* i, en castellà, *bocio*).
- Renals: polidípsia (beure molt), poliúria (orinar molt).
- Gastrointestinals: gastritis, nàusees, vòmits, diarrea.
- Augment de pes, acne, alopecía.
- Teratològics (malformacions cardiovasculars fetals).

INTOXICACIÓ

- Lleugera: nàusees, vòmits, tremolors, agitació.
- Moderada: rigidesa, hipertonia, hipotensió, mioclònies (petits espasmes).
- Greu: convulsions, coma.

EPILÈPSIA

Epilèpsia: malaltia sagrada (per als grecs, possessió divina; edat mitjana, possessió diabòlica).

- En el 9% de persones almenys 1 atac convulsiu (lligat a febre o convulsions).
- Incidència epilèpsia: 1.5% de la població.

Atac epilèptic: l'activitat elèctrica d'un grup de neurones (focus epileptogen) es desincronitza de la resta i es descarrega d'una forma espontània, paroxística (intermitent) i hipersincrònica (per damunt de les ones cerebrals); produeix trastorns motors, sensorials i pèrdua de la consciència.

Possibles causes del focus: hipòxia cerebral en el part (falta d'oxigen en el part); traumatisme cranial (relacionat amb les cicatrius gials); tumor; intoxicacions. Pareix que en el focus hi ha una pèrdua de neurones GABA.

TIPUS D'EPILÈPSIA:

- Crisis generalitzades
 - o Gran mal (tònicoclòniques): pèrdua de consciència; contracció muscular global (fase tònica), seguida de convulsions (fase clònica).
 - o Petit mal (absències): pèrdua de consciència.
 - o Mioclònies : fase clònica més lleugera.
- Crisis parcials o focals (focus localitzat).
 - o simples (síntomes motors)
 - o complexes (síntomes psicomotors)

MECANISME D'ACCIÓ dels fàrmacs

Agonistes gabaèrgics, antagonisme glutamatèrgic o ambdós (exactament desconegut).

ANTIEPILÈPTICS: CLASSIFICACIÓ

- Hidantoïnes: fenitoïna, difenilhidantoïna (gran mal i crisis motores).
- Carbamazepina (crisis parcials) (epilèpsia i trastorn bipolar).
- Àcid valproïc (en general) (epilèpsia i trastorn bipolar).
- Benzodiazepines: clonazepam, diazepam (estatus epilèptic).

- Barbitúrics: fenobarbital (gran mal).
- Etosuximida (petit mal).
- Altres: vigabatrina, gabapentina (formes resistents).

6.2.2. ALTRES ESTABILITZADORS

ANTICONVULSIUS: ÀCID DE VALPROAT

- Mecanisme d'acció incert: pareix inhibir els canals de sodi i/o calci, amb estimulació del GABA i inhibició del glutamat.
- Indicacions: cicladors ràpids, episodis mixtos, quan no hi ha resposta al liti i en profilaxi.
- Efectes secundaris: gastrointestinals, alopecia, increment de pes i sedació.

ANTICONVULSIUS: CARBAMAZEPINA

- Mecanisme d'acció incert: pareix estimular el GABA.
- Primer fàrmac descobert amb efectivitat en fase maníaca del t. bipolar.
- Desautoritzat per la Food and Drug Administration, a causa d'una eficàcia menys documentada i d'efectes secundaris nocius (sedació i anormalitats hemàtiques).

ALTRES ANTICONVULSIUS:

- LAMOTRIGINA: inhibeix l'alliberament de glutamat (recomanable en trastorn bipolar Tipus II)
- GABAPENTINA i TOPIRAMAT: incrementen l'acció del GABA i redueixen els nivells de glutamat.

6.3. BENZODIAZEPINES

- accions anticonvulsives i sedants (també problemes miomusculars, problemes ansiolítics).
- especialment: DIAZEPAM i CLONAZEPAM

- tractament complementari per a l'agitació i la conducta psicòtica en fase maníaca aguda.

6.4. ANTIPSICÒTICS

- Neuroleptics clàssics en agitació i mania.
- Neuroleptics atípics (recents) en trastorns bipolars: mania aguda, profilaxi, sense resposta al liti, cicles ràpids, casos mixtos.

6.5. COMBINACIONS DE FÀRMACS

- *Combo* clàssic (ATC + Liti).
- *Combo* cautelós (ATC + IMAO).
- *Combo* hormonal 1 (ATC + hormones tiroïdals).
- *Combo* hormonal 2 (ISRS + teràpia de substitució amb estrògens en dones postmenopàusiques).
- *Combo* de serotonina (ISRS + buspirona/trazodona 4...).
- *Combo* adrenèrgic (ATC/IRSN/IRND + metilfenidat/alfa-amfetamina).
- *Combo* heroic: *combo* de 5-HT + *combo* adrenèrgic.

TEMA 7. BASES BIOLÒGIQUES DE L'ANSIETAT. ANSIOLÍTICS I HIPNÒTICS

7.1. DESCRIPCIÓ CLÍNICA DE L'ANSIETAT

TAG = trastorn d'ansietat generalitzat

Específics:

- TOC = trastorn obsessivocompulsiu.
- Fòbies = simples, socials, agorafòbies (por de la por).
- Trastorn per pànic: amb o sense agorafòbia.
- Trastorn por estrès posttraumàtic (TEPT).

Ansietat

Ansietat: preocupació excessiva pel futur. Pot anar lligat a un esdeveniment o no, també general o específica. Anticipació temerosa amb components:

- Cognitiu: pensaments catastròfics...
- Fisiològics: reacció del SNA.
- Motors: en àmbit motor, conductual.

Trastorn d'ansietat generalitzada (TAG)

- Ansietat i preocupació excessives associades amb tres o més dels següents símptomes:
 - Inquietud o sensació d'estar nerviós.
 - Fatigar-se amb facilitat.
 - Dificultat de concentració o "quedar en blanc".
 - Irritabilitat.
 - Tensió muscular.
 - Desajust del son.
- Dificultat per a controlar la preocupació.
- Deteriorament de la funció social, laboral, etc.

- Quan se superposen el TAG i el TDM (trastorn de depressió major) formen un tercer trastorn denominat ADM (ansietat depressió mixta).
- L'ansietat subsindròmica inclou els símptomes d'ansietat que no arriben al llindar per al diagnòstic d'un trastorn d'ansietat. La depressió subsindròmica són els símptomes de depressió que no arriben al llindar per al diagnòstic de depressió major. Si aquests símptomes se superposen, creen mescles d'ansietat i depressió, però no arriba tampoc als criteris diagnòstics per en un trastorn afectiu o d'ansietat; açò s'anomena ansietat depressió mixta subsindròmica.
- Ansietat i depressió no són excloents, sinó que estan molt lligades ambdues amb la serotonina.
- Alguns pacients amb ansietat subsindròmica presenten un curs clínic intermitent que creix i decreix en el temps entre un estat normal i un estat d'ansietat subsindròmica. L'ansietat es caracteritza per fases o episodis.
- Altres pacients amb ansietat subsindròmica presenten un curs crònic i relativament estable, tot i que és un curs clínic que no pareix remetre amb el temps. Sempre tenen un nivell d'ansietat alt, però sense que aquest incapacite.
- L'ansietat subsindròmica pot també ser precursora d'un episodi de TAG complet. Aquests pacients poden presentar un curs clínic intermitent que creix i decreix en el temps entre l'ansietat subsindròmica i el TAG. La descompensació cap a un TAG complet, amb recuperació sols fins a un estat d'ansietat subsindròmica en el temps, pot anomenar-se també síndrome d'ansietat doble.
- L'ansietat subsindròmica pot ser precursor (= predisposició) no sols de la descompensació cap a un TAG sinó que també el TAG, a la vegada,

pot ser un precursor de la descompensació cap al trastorn de pànic en alguns pacients.

- L'ansietat-depressió mixta subsindròmica pot ser un estat psicològic inestable, caracteritzat per vulnerabilitat a la descompensació cap a trastorns psiquiàtrics més greus en condicions d'estrès. Aquests trastorns poden incloure la descompensació de l'ADM en un TAG, cap a una síndrome completa d'ADM o cap a un TDM.

Hipòtesi dels dos impactes: base biològica + component extern = ANSIETAT

7.2. TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS PER A L'ANSIETAT

Evolució de la psicofarmacologia de l'ansietat

- Dècada dels 60: Antidepressius en depressió i ansiolítics clàssics (benzodiazepines) en tots els trastorns d'ansietat.
- Dècada dels 70 i principis dels 80: Solapament d'AD clàssics (tricíclics i IMAO) i ansiolítics en pànic i TOC.
- Dècada dels 90: ISRS com a primer tractament en TOC, pànic, fòbia social i TEPT. BZD com a segona elecció en aquests trastorns.
- Final dels 90 i actualitat: nous AD (venlafaxina...) per a TAG (com a primera opció) i depressió.

Serotonina, ansietat i depressió

No per tenir més o menys serotonina apareix el trastorn, sinó que el que hi ha és una predisposició. A més, està relacionat amb les relacions sinàptiques, no pas amb la quantitat de la substància. Ha d'haver-hi un nivell adequat, però no és suficient amb això. L'ansietat pot estar associada amb excés de serotonina i la depressió, amb deficiència de serotonina.

Ansiolítics serotoninèrgics

Buspirona (primer tractament): agonista 5-HT_{1A}, aprovat per al TAG.

- Avantatges respecte a les BZD:
 - falta d'interacció amb l'alcohol i hipnòtics
 - absència de dependència i síndrome d'abstinència
 - ús fàcil en pacients amb historial d'abús de drogues o alcohol
- Desavantatge respecte a les BZD: retard en l'inici de l'acció (similar als antidepressius)
- Ús clínic de la buspirona:
 - ansietat crònica i persistent
 - pacients amb abús de substàncies
 - ancians (bona tolerància)
- Mecanisme d'acció:
 - Agonista parcial de 5-HT_{1A}, causa una regulació a l'alça dels autoreceptors.

La resensibilització dels autoreceptors somatodendrítics 1 de serotonina per l'administració crònica dels agonistes parcials 5HT_{1A} permet que la neurona frene el ritme del seu impuls neuronal i disminueixi l'alliberament de serotonina. Teòricament, açò aniria associat a una normalització de la funció i a una reducció dels símptomes d'ansietat.

Ansiolítics noradrenèrgics

- Ansietat: hiperactivitat neurones NA del LC (*locus coeruleus*)
- La hiperactivitat de les neurones NA s'acompanya d'ansietat i pot condicionar els símptomes automàtics associats a l'ansietat, com la taquicàrdia, dilatació de pupil·les, tremolor i sudoració. Ací es mostren neurones NA hiperactives amb els seus àxons cap al còrtex cerebral des dels seus cossos cel·lulars del LC.

- Clonidina (agonista alfa 2): reducció d'ansietat: estimula els autoreceptors alfa 2, menor alliberament de NA.

Si s'administra un agonista alfa-2, com la clonidina, aquesta tindrà en gran part la mateixa acció que la NA tant en els autoreceptors somatodendrítics alfa-2 com en els autoreceptors terminals alfa-2. Aquesta acció és reduir tant l'impuls neuronal en les neurones NA, com l'alliberament de NA des dels terminals axònics NA. És oposada, per descomptat, a les accions dels antagonistes alfa-2 en els mateixos receptors. D'aquesta forma, els agonistes alfa-2 disminuiran els símptomes associats amb ansietat, especialment els símptomes autonòmics de pupil·les dilatades, tremolors i sudoració.

Neurones gabaèrgiques i ansiolítics benzodiazepínic

- o Síntesi del GABA: glutamat---descarboxilasa de l'àcid glutàmic---GABA
L'àcid gamma-aminobutíric (GABA) es produeix per síntesi a partir de l'aminoàcid precursor glutamat mitjançant l'enzim àcid glutàmic descarboxilasa.
- o Destrucció del GABA:
 - GABA-transaminasa (enzim)
 - Transportador GABA

L'acció del GABA finalitza o bé per destrucció pel GABA-T (GABA transaminasa), bé per eliminació de la fenedura sinàptica mitjançant el transportador del GABA-A. Després de ser transportat altra vegada a l'interior de la neurona presinàptica, el GABA pot tornar a emmagatzemar-se en vesícules sinàptiques per a ser reutilitzat en un neurotransmissor ulterior, com ja s'ha indicat per les neurones de NA, DA i 5-HT.

- Receptors del GABA:
 - GABA- A (relacionat amb l'ansietat): guardabarrera del canal del clorur. Modulats al·lostèricament per diversos receptors (hi ha substàncies que quan s'uneixen potencien el GABA).
 - GABA-B: Paper fisiològic desconegut. Es lliga selectivament al relaxant muscular baclofèn.

En el lloc presinàptic es troba el transportador del GABA, el receptor lligat a una bomba de transport actiu que extrau el GABA de la fenedura sinàptica i així hi posa fi a les seues accions. En el lloc postsinàptic es mostren dos subtipus de receptors GABA: el GABA-A (membre de la superfamília de receptors de canals iònics controlats per lligand) i el GABA-B.

- Receptor GABA-A: Actua com a guarda de la comporta del canal de clorur (Cl). També té a prop un lloc modulador al·lostèric clau, conegut com a lloc d'unió de les BZD.

Receptors benzodiazepínic (5 subtipus coneguts, 3 amb acció farmacològica):

- BZD-1 o OMEGA-1
 - localització principal al cerebel
 - Elevada afinitat amb les BZD (acció ansiolítica)
- BZD-2 o OMEGA-2
 - localització principal a la medul·la espinal i cos estriat
 - implicats en les accions relaxants musculars de les BZD
- BZD-3 o PERIFÈRIC
 - abundant al ronyó (fora del SNC)
 - paper desconegut en l'ansietat

Principals benzodiazepines (cal usar-les de forma puntual):

- DE VIDA MITJANA-CURTA (té efecte ràpid, però està temps provocant el seu efecte):
 - Oxazepam
 - Temazepam
 - Lorazepam
 - Alprazolam
 - Triazolam

- DE VIDA MITJANA-LLARGA
 - Diazepam (Valium)
 - Clordiazepòxid (Librium)
 - Flurazepam
 - Flunitrazepam
 - Mitrazepam
 - Clonazepam

Propietats de les BZD:

- Ansiolític
- Sedant-hipnòtic
- Relaxant muscular
- Anticonvulsiu

Indicacions benzodiazepines:

- TAG.
- Drogodependències (síndrome abstinència alcohol i barbitúrics).
- Epilèpsia, espasmes musculars, convulsions, síndrome de las cames inquietes, etc.
- Insomni i altres trastorns del son.

- Sedació preoperatòria.
- Depressió.
- Mania i trastorn bipolar.
- Esquizofrènia (potenciant acció neuroleptics).
- Acatàsia per neuroleptics.
- Catàtonia.

Efectes secundaris de les BZD:

- Amnèsia anterògrada.
- Tolerància i dependència.
- Sedació i somnolència (lleu incoordinació motora).
- Confusió i desorientació (en ancians: buspirona).
- Depressió centres respiratoris, apnea.
- Deteriorament d'algunes funcions mentals (perill!).
- Disminució atenció.
- Disminució capacitat de concentració.
- Augment del temps de reacció.
- Desinhibició conductual i agressivitat.
- Disfuncions sexuals.

Interaccions al·lostèriques positives entre els receptors GABA-A i els benzodiazepínics

- Les BZD potencien l'acció del GABA, que augmenta el canal de clor (Cl).
Entra més clor dins de la neurona i la hiperpolaritza, de manera que té menor probabilitat de produir un impuls nerviós.
- Són moduladors al·lostèrics positius (potencien l'acció) de la neurotransmissió inhibidora ràpida del GABA en els receptors GABA-A.

Agonistes inversos, agonistes parcials i antagonistes en els receptors

BZD

- **Agonista invers:** causa ansietat perquè influeix sobre la unió del GABA al receptor GABA-A (tanca el canal de clor).
- **Agonista parcial**
 - en teoria: separen efectes desitjats (ansiolític) dels no desitjats (secundaris). Sols produirien efectes ansiolítics.
 - en realitat: no es diferencien molt dels agonistes.
- **Antagonista (flumazenil)**
 - Bloqueja l'acció de les BZD i la reverteix.
 - Bloqueja l'acció dels agonistes inversos.

Altres fàrmacs per a l'ansietat

- Barbitúrics-sedants i meprobamat
 - primers fàrmacs per a l'ansietat
 - produïen alta dependència i abstinència
 - actualment en desús
- Tractaments coadjuvants: antihistamínics sedants, blocadors beta (propranolol).
- Noves perspectives (en investigació)
 - Agonistes parcials de receptors de BZD
 - Antagonistes de la CCK (colecistoquinina)
 - Antagonistes del CRF (factor alliberador de corticotropina)
 - Esteroides neuroactius (interactuen amb receptor GABA-BZD)
 - Teràpia gènica

7.3. DESCRIPCIÓ CLÍNICA DE L'INSOMNI

Trastorn del son

- DISSÒMNIES: Alteracions que dificulten l'inici o el manteniment del son o produeixen somnolència excessiva.
 - o Insomni
 - o Trastorns del ritme circadiari (ajusts, BZD, fototeràpia)
 - o Somnolència excessiva (amfetamines, antidepressius...)
- PARASÒMNIES²: Fenòmens que es produeixen durant el son, interrompent el seu desenvolupament normal.

Classificació del insomni

- Insomni primari, amb fisiopatologia del son subjacent.
- Insomni secundari respecte a un trastorn psiquiàtric (es tracta el trastorn primari), la gran majoria dels trastorns mentals cursen amb problemes del son.
- Insomni secundari respecte a medicació o abús de drogues (tractament de canvi de medicació o deixar la substància d'abús).
- Insomni secundari respecte a una malaltia mèdica general, especialment amb dolor o respiració que alteren el son.
- Desajust en els ritmes circadianis (p. e.: trastorn d'horari (*jet lag*), torns de treball).
- Trastorn motor periòdic dels membres. (p. e.: síndrome de les cames inquietes).

7.4. TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS PER A L'INSOMNI

Hipnòtics d'acció breu no BZD

- Sedants-hipnòtics no benzodiazepínics: tractament 1a línia.

Tres fàrmacs principals que actuen en els receptors benzodiazepínic (principalment en omega-1: sedació): ZALEPLÓ, ZOLPIDEM i ZOPICLONA.

- Inici ràpid (concentració màxima entre 1 i 3 hores).
- Duració breu (vida mitjana entre 1 i 3 hores). Serveixen per a induir el son, però no per a mantenir-lo.

Benzodiazepines com a sedants-hipnòtics (es poden utilitzar)

- Àmpliament utilitzades per al tractament de l'insomni.
- Més emprades de vida mitjana-curta, tot i que s'empren totes.
- Més utilitzades: triazolam, temazepam, estazolam, flurazepam, quazepam.
- Efectes secundaris: sedació, dependència i "insomni de rebot" (empitjorament quan es deixa el tractament).

Quan el lligand GABA i els lligands BZD estan units als seus respectius llocs receptors en el complex receptor GABA-A, s'indueix a una obertura molt major del canal de clor de la que se'n pot obtenir simplement quan el GABA actua a soles. D'aquesta forma, pot dir-se que els lligands BZD modulen al·lostèricament la capacitat del GABA d'obrir el canal de clor. És aquesta modulació al·lostèrica positiva del receptor BZD pels fàrmacs BZD la que explica les seues accions ansiolítiques.

Antidepressius com a sedants-hipnòtics

- Conseqüència de les accions anticolinèrgiques-antihistamíniques. Quan la depressió cursa amb insomni.
- Més emprades:
 - o Tricíclics
 - o Trazodona
 - o Mirtazapina

Agents sense recepta

- “Píndoles per a dormir” que contenen (una o més substàncies):
 - anticolinèrgic escopolamina
 - Antihistamínics sedants
 - Alleugera moderadament el dolor
- productes naturals: melatonina i herbes medicinals (valeriana): remeis populars

Altres fàrmacs sedants-hipnòtics

- Barbitúrics clàssics (pentobarbital, amobarbital). Actualment, es prescriuen en rares ocasions pels seus efectes secundaris: tolerància, abús, dependència, sobredosi, abstinència...
- Hidrat de cloral: efectiu i econòmic. Cal evitar-lo en malaltia renal, hepàtica i cardíaca perquè té interaccions amb altres fàrmacs.

TEMA 8. TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS
PER AL TRASTORN OBSESSIVOCOMPULSIU, EL TRASTORN
DE PÀNIC I LES FÒBIES

8.1. TRASTORN OBSESSIVOCOMPULSIU (TOC)

Descripció clínica

- Obsessions i compulsions d'almenys 1 hora de duració.
- Reconegudes com a excessives i no raonables.
- Interfereixen en el funcionament laboral o social.
- Incidència: 1/50 adults i 1/200 xiquets (aproximadament).

Trastorns relacionats:

- Ludopatia.
- Parafílies (trastorns de la conducta sexual).
- Anorèxia i bulímia.
- Hipocondria.
- Altres: tricotil·lomania (arrancar-se els cabells o els pèls), cleptomania, trastorn de control d'impulsos, etc.

Obsessions:

- Pensaments, impulsos o imatges.
- Intrusives i inadequades.
- Causen ansietat i malestar.
- Freqüents: contaminació, agressió, religió, seguretat/dany, necessitat d'exactitud o simetria, por somàtica.

Compulsions:

- Conductes repetitives o actes mentals intencionats.

- S'executen d'acord a regles o en resposta a l'obsessió.
- Freqüents: comprovar, netejar, comptar, repetir, ordenar, col·leccionar, etc.

Base biològica

- Desconeguda amb precisió.
- Alguns estudis:
 - o Possibles gens o productes gènics anormals.
 - o Activitat neuronal anormal o alteracions en neurotransmissors.

Hipòtesi de la base biològica

- SEROTONINÈRGICA
 - Disfunció en la serotonina.
 - Basat en el tractament farmacològic (clomipramina, ISRS).
- DOPAMINÈRGICA
 - Increment transmissió dopaminèrgica (un 40% persones amb TOC no responen a ISRS).
 - Amfetamines/cocaïna: indueixen estereotípies, compulsions, etc.
 - Teràpia coadjuvant (neuroleptics típics + ISRS: millora del TOC).
- SEROTONINÈRGICA-DOPAMINÈRGICA
 - Implicació dels dos sistemes de neurotransmissió.
 - Neuroleptics atípics (antagonistes SE-DA: serotonina-dopaminèrgics): milloria del TOC).

Base biològica: neuroanatomia

- GANGLIS BASALS:
 - Estudis amb TEP: anomalies d'activitat neuronal en les projeccions del ganglis basals al còrtex prefrontal orbitofrontal medial.

Projeccions serotonina-dopaminèrgiques cap als ganglis basals: les neurones serotoninèrgiques es projecten des del rafe mesencefàlic cap als ganglis basals. Les neurones DA de la substància negra, al tronc cerebral, també projecten als ganglis basals.

Tractament del TOC

Es poden administrar diversos tractaments en combinació per al TOC. La base de tots els tractaments combinats és un ISRS (o la clomipramina). També poden afegir-s'hi un neuroleptic, una benzodiazepina o la teràpia cognitivoconductual. El combo serotoninèrgic emprat per a tractar la depressió també es pot utilitzar per al tractament del TOC.

- Clomipramina (tricíclic, ús en el TOC des dels 80).
- ISRS (diferències amb la depressió):
 - Mateixa dosi inicial, però dosis majors en manteniment.
 - Resposta clínica usual menys contundent.
 - Inici de resposta terapèutica més lent (12 a 26 setmanes).
 - Major índex de recaiguda.
- Tractament coadjuvant (ISRS + altres fàrmacs):
 - Potenciació 5-HT: (ISRS + buspirona, trazodona, etc.).
 - Combinació de NT: (ISRS + BZD/neuroleptics).
 - Teràpia conductual: (ISRS + teràpia).
- Psicocirurgia (casos greus: secció de les projeccions entre els ganglis basals i el còrtex prefrontal).

8.2. TRASTORN DE PÀNIC

Descripció clínica de l'atac de pànic:

- Episodi de terror inesperat, acompanyat de símptomes:
 - Psicològics: por, ansietat, pèrdua de control, desgràcia, demència o mort immediata.

- Físics: neurològics, gastrointestinals, cardíacs, pulmonars (“grans impostors mèdics”).
- Duració de l’atac: de 5 a 30 min (pic: 10 min).
- Episodi classificat com a atac: 4 de 13 símptomes:
 - 1) Palpitacions, sacsejades del cor o major FC.
 - 2) Sudoració, calfreds o sufocació.
 - 3) Tremolors o sacsejades.
 - 4) Sensació de falta d’alè o ofegament.
 - 5) Sensació d’engargussar-se.
 - 6) Dolor o malestar toràcic.
 - 7) Nàusees o dolor abdominal.
 - 8) Sentir vertigen, inestabilitat, mareig.
 - 9) Desrealització o despersonalització.
 - 10) Por de perdre el control o tornar-se boig.
 - 11) Por de morir.
 - 12) Parestèsies.

El que diferencia el pànic d’una fòbia simple és l’absència de l’estímul que el desencadena (en la fòbia hi ha un estímul lligat a l’episodi d’ansietat; en el pànic, no).

- Trastorn de pànic: atacs INESPERATS
 - Atacs repetits seguits per un període d’almenys un mes d’ansietat i preocupació per aquests.
 - Incidència: 2% de la població (doble en dones).
 - Començament: adolescència tardana o adulta primerenca.
 - Concordança en bessons MZ: 40%
 - Taxa de suïcidi = depressió major (20/40% intent).
 - Un 70% perden treball, un 50% no s’allunyen de casa.

Base biològica: hipòtesis

- Alteracions en els neurotransmissors.
 - 1) Excés de NA
 - + recolzat en hipersensibilitat antagonista alfa-2: P. e.: iohimbina
 - + cafeïna: efectes panicògens (en prendre de 4 a 6 tasses de cafè).
 - 2) Desequilibri del GABA per canvis en la quantitat de benzodiazepines endògenes o alteració en la sensibilitat dels receptors de les benzodiazepines.
 - + possibilitat: producció en excés d'agonistes inversos de les benzodiazepines.
 - 3) Increment sensibilitat receptors B de colecistocinina (CCK-B).

Una teoria sobre la base biològica del trastorn de pànic és aquella segons la qual hi ha un excés de noradrenalina, de manera que es produeix una regulació a la baixa dels receptors adrenèrgics postsinàptics.

Una altra teoria sobre la base biològica del trastorn de pànic és la de l'existència d'una anomalia en el punt d'ajust per als receptors benzodiazepínic. Pot ser una menor sensibilitat dels receptors als agonistes complets i una reacció als antagonistes com a agonistes inversos.

- Hipòtesis respiratòries:
 - 1) Hipersensibilitat al CO₂ i al lactat (hiperventilació)
 - + atacs com a anomalies en la funció respiratòria
 - + més atacs després de l'exercici, respiració de CO₂ o administració de lactat
 - 2) Teoria de la falsa alarma per asfíxia
 - Hi ha un “monitor de asfíxia” en el tronc de l'encèfal que interpreta erròniament senyals i es dispara per error (la qual cosa provoca atac).

Base biològica: neuroanatomia

HIPOCAMP

- Estudis amb TEP: anomalies de les projeccions de l'activitat neuronal a l'hipocamp.
- Hipersensibilitat del sistema límbic com a possible etiologia.

Tractament del trastorn de pànic

Per al trastorn de pànic es poden administrar diversos tractaments en combinació. La base de molts tractaments combinats és una benzodiazepina d'alta potència. A aquesta base sol afegir-se qualsevol dels diferents tipus d'antidepressius, incloent-hi un tricíclic, un IMAO, un ISRS, o un ISRS més els mateixos reforçadors de serotonina emprats en la teràpia combinada per a la depressió i per al TOC. Les psicoteràpies cognitives i conductuals poden també afegir-se a qualsevol d'aquests tractaments farmacològics.

- ISRS (diferències amb la depressió):
 - o Tractament de primera línia (per eficàcia i seguretat).
 - o Millora després de 3 a 8 setmanes.
- Nous antidepressius: en fase d'elaboració.
- Tricíclics i IMAO: tractament de segona o tercera línia.
- Benzodiazepines:
 - o Tractament coadjuvant d'antidepressius (principalment ISRS).
 - o De forma puntual, no com un tractament crònic.
 - o Més efectives: alprazolam i clonazepam.
 - o Ús en cas necessari i amb moderació (inici, sense resposta, etc.).
- Psicoteràpia cognitivoconductual: mateixa efectivitat que els psicofàrmacs.
- Teràpies de combinació
- Noves perspectives:
 - o Nous antidepressius: venlafaxina, mirtazapina, etc.

- Nous agents 5-HT: antagonistes 1A i 1D, antagonistes neurocininèrgics i neuropeptídics.
- Agonistes parcials dels receptors benzodiazepínics.
- Lligands no benzodiazepínics en lloc de les benzodiazepines.
- Inhibidors reversibles de la MAO-A.

8.3. TRASTORNS FÒBICS

Descripció clínica de les fòbies

FÒBIA = TEMOR

- Agorafòbia: por de la por, por d'eixir de casa, dels espais oberts, de no poder escapar o no rebre ajuda. Sol donar-se amb o sense trastorn de pànic.
- Fòbies simples o específiques: pors excessives o irracionals d'objectes o situacions específics.
- Fòbia social: por intensa i irracional de les situacions socials o en públics (generalitzada o específica):
 - Major en dones (doble d'incidència), inici entre 11 i 15 anys, curs crònic.
 - Por de la humiliació, vergonya o torbació.

Base biològica de la fòbia social

- Neurobiologia desconeguda.
- Es pensa en la hiperactivitat noradrenèrgica: produeix tremolor, taquicàrdia, rubor, etc.

Tractament de la fòbia social

- ISRS (principalment paroxetina): fòbia social, TOC, trastorn per estrès posttraumàtic (TEPT).
- Altres antidepressius clàssics (principalment IMAO).

- Nous antidepressius (venlafaxina, nefazodona, etc.).
- Benzodiazepines: principalment clonazepam, a curt termini o de forma puntual.
- BloCADORS beta (sols en fòbia social específica).
- Teràpies cognitives i conductuals (teràpia d'exposició incremental, reestructuració cognitiva).
- Teràpies combinades (farmacologia + psicoteràpia).

8.4. TRASTORN PER ESTRÈS POSTTRAUMÀTIC (TEPT)

Descripció clínica del TEPT

- Trastorn amb atacs d'ansietat o pànic produïts:
 - o Inicialment com a resposta a amenaça real (p. e.: davant d'una violació).
 - o Posteriorment units a records, pensaments o imatges del trauma original.
- Incidència: 1% de la població.
- Amb alteració del son.
- Solen aparèixer altres trastorns com depressió i abús d'alcohol i altres substàncies.
- Característiques:
 1. Reexperimentació (pensar contínuament en el fet ocorregut).
 2. Evitació d'estímuls o situacions relacionats amb el trauma.
 3. Retraïment afectiu (emocions alterades).
 4. Hiperactivitat general (por d'activació molt alt).
 5. Increment de la ràbia, hostilitat i agressivitat.
 6. Culpa i impotència.

Base biològica

- Hipòtesi: SN noradrenèrgic hiperactiu, amb elevada resposta de sobresalt i hiperexcitació del sistema nerviós autònom.

- Possible paper de l'hipocamp: problemes de memòria.
Primers estudis: reducció del volum de l'hipocamp degut a una resposta d'estrès anormal (es perd la petjada de memòria en el període del trauma).

Tractament

- Primera elecció: ISRS.
- Evitar les benzodiazepines per alt risc d'abús de drogues i alcohol.
- Nous antidepressius: en fase de prova.
- Tricíclics i IMAO: tractament de segona o tercera línia.
- Possible paper dels blocadors beta i estabilitzadors.

TEMA 9. BASES BIOLÒGIQUES DE L'ESQUIZOFRÈNIA

9.1. DESCRIPCIÓ CLÍNICA

- Hi ha nombroses teories per a explicar l'esquizofrènia.
- Caràcter heterogeni: diagnòstic difícil (no té res a veure un tipus d'esquizofrènia amb un altre).
- Variacions en edat, forma d'inici, fenòmens associats, curs, pronòstic, resposta al tractament i factors de risc.
- Interacció de diversos factors causals (herència-ambient).
- Esquizofrènia = “ment escindida”
- Incidència: 1% de la població.
- 5 dimensions:

Síntomes positius

- Excés de les funcions normals.
- Al·lucinacions (auditiva, visual, olfactiva, gustativa i tàtil). Major freqüència d'auditives.
- Deliris (persecutori, grandesa, religiós, somàtic, etc.).
- Distorsions o exageracions en el llenguatge i la comunicació.
- Parla desorganitzada.
- Conducta desorganitzada.
- Conducta catatònica (rigidesa) o agitada.

Síntomes negatius

- Reducció de les funcions mentals.
- Afectivitat retreta i/o retraïment emocional.
- Escassa capacitat de contacte i/o retraïment social apàtic.

- Dificultat del pensament abstracte, pensament estereotipat i falta d'espontaneïtat (llarga hospitalització).
- Alògia (menor fluïdesa i productivitat pensament i llenguatge).
- Abúlia (limitació en la iniciació de les conductes dirigides a una meta).
- Anhedonia (incapacitat d'experimentar plaer) i atenció deteriorada.

Símtomes cognitius

- Coincideixen “en part” amb els negatius.
- Trastorns del pensament.
- Ús estrany del llenguatge (incoherència, neologismes, etc.).
- Deteriorament de l'atenció i processament informació.
- Alteració de l'aprenentatge en sèrie (llista d'elements).
- Deteriorament de la vigilància de la funció cognitiva.

Símtomes agressius i hostils

- Coincideixen “en part” amb els positius, però afecten fonamentalment el “control d'impulsos”.
- Hostilitat manifesta (maltractament verbal o físic, atacs, etc.).
- Autolesió i suïcidi.
- Danys provocats a la propietat, incendis, etc.
- Falta de contenció sexual.

Símtomes depressius i ansiosos

- Estat d'ànim depressiu.
- Estat d'ànim ansiós.
- Culpa.
- Tensió i irritabilitat.
- Preocupació.

Diagnòstic: 6 mesos de duració amb almenys un mes de símptomes positius (deliris, alucinacions, parla desorganitzada, conducta desorganitzada o catatònica) o símptomes negatius.

Millor pronòstic (amb tractament psicofarmacològic i psicoterapèutic s'arriba a controlar el trastorn):

- Ajustament premòrbid positiu.
- Començament sobtat.
- Breu duració hospitalària.
- Major simptomatologia paranoide i afectiva.
- Com més crisis, pitjor pronòstic.

9.2. PAPER DE L'HERÈNCIA

Tipus d'herència:

- Si fos herència mendeliana dominant, hi hauria major percentatge de casos entre famílies, ja que la transmissió del gen per part d'un dels progenitors (o dels dos) desencadenaria el trastorn, independentment de l'ambient.
- La incidència real és menor del 50% (pares-fills).
- Per tant, es tracta d'herència poligènica:
 - + diversos gens implicats: susceptibilitat
 - + són modulats per l'ambient (factors desencadenants)Impacte genètic + impacte ambiental: modula la predisposició.
- Estudis d'adopció:
 - o Mateixa incidència en pares adoptius que població general.
 - o Major incidència en pares biològics.
 - o No aniria associat a l'educació.
- Estudis de bessons: Taxa de concordança en monozigòtics 4 vegades major que en dizigòtics. L'herència té, per tant, un paper important.

- Bessons monozigòtics discordants: el bessó esquizofrènic mostra engrandiments dels ventricles (laterals i tercer), menor grandària de l'hipocamp i del lòbul temporal esquerre.
- Comparació MZ: Divisió cel·lular
 - abans dia 4: dicoriònics (dos placentes)
 - després dia 4: monocoriònics (mateixa placenta)
 - Concordança en monozigòtics mono-/dicoriònics (60-10.7%)
- Importància, per tant, dels factors obstètrics (de la gestació).

9.3. HIPÒTESIS SOBRE L'ETIOLOGIA DE L'ESQUIZOFRÈNIA

Hipòtesi dopaminèrgica

VIES DOPAMINÈRGIQUES

- NIGROSTRIATAL (Des de la substància negra fins als ganglis basals).
 - Part del sistema nerviós extrapiramidal: control dels moviments.
- MESOLÍMBICA (Des de l'àrea tegmental ventral (ATV) al nucli *accumbens*).
 - Implicada en sensacions plaents, eufòria de les drogues d'abús, deliris i al·lucinacions i símptomes agressius.
- MESOCORTICAL (Des de l'ATV al còrtex límbic)
 - Implicada en símptomes negatius i cognitius de l'esquizofrènia
- TUBEROINFUNDIBULAR (des d'hipotàlem fins a la hipòfisi anterior).
 - Implicada en l'alliberament de prolactina.

La hiperactivitat de la via DA mesolímbica seria la responsable dels símptomes positius de l'esquizofrènia.

Dades que refermen la teoria:

- Agonistes DA (amfetamines, cocaïna): mimetitzen la psicosi. La hiperactivitat de les neurones dopaminèrgiques mesolímbiques pot mediar en els símptomes positius de la psicosi.
- Antagonistes DA: redueixen simptomatologia esquizofrènica.

Via mesolímbica bloquejada: símptomes psicòtics reduïts.

Es creu que el bloc dels receptors postsinàptics dopaminèrgics en aquesta via pot influir en l'eficàcia antipsicòtica dels neurolèptics i en la seua habilitat per a disminuir o bloquejar els símptomes psicòtics positius.

La *hipoactivitat (deficiència)* de la *via dopaminèrgica mesocortical* seria la responsable dels símptomes negatius i cognitius.

Podria ser deficiència:

- primària de la pròpia esquizofrènia
- secundària per un excés de serotonina
- secundària per bloqueig dels receptors D2 dels neurolèptics

Hipòtesi neuroevolutiva

És deguda a *anomalies en el desenvolupament cerebral fetal* durant les primeres fases de la selecció i migració neuronals.

- Activació genètica d'un procés degeneratiu anormal en una etapa primerenca del desenvolupament fetal del cervell.
- Reestructuració cerebral en adolescència: desencadenant.
- Dada a favor: major percentatge d'esquizofrènia en complicacions obstètriques (infeccions víriques, inanició, processos autoimmunes, etc.).

Hipòtesi neurodegenerativa

Durant l'evolució de la malaltia té lloc un *procés neurodegeneratiu* amb pèrdua progressiva de la funció neural.

Evolució de la malaltia:

- 1) ETAPA I (anterior a l'adolescència): estat asimptomàtic.
- 2) ETAPA II (al voltant dels 20 anys): excentricitat i símptomes negatius.
- 3) ETAPA III (entre 20 i 40 anys): fase activa, amb simptomatologia positiva destructiva, alts i baixos i recaigudes: estat caòtic.

- 4) ETAPA IV (entre 40 i 50 anys): fase d'“esgotament”, amb símptomes cognitius i negatius, alts i baixos, incapacitat constant.

Resposta al tractament amb neurolèptics:

- No és uniforme: varia amb l'evolució de la malaltia.
- Major temps de remissió després de cada recaiguda (com més recaigudes, pitjor).
- Menor nombre de respostes al tractament després d'episodis successius o exacerbacions.
- Major nombre de símptomes residuals.
- Major reducció de la capacitat funcional.
- CONCLUSIÓ: “*La psicosi és perillosa per al cervell*”, cosa per la qual és millor un tractament primerenc i eficaç per a detenir el seu progrés. En l'esquizofrènia després d'una crisi psicòtica hi ha pèrdua neuronal; com més crisis, més danys cerebral.

Hipòtesi de l'excitotoxicitat: “El curs descendent de l'esquizofrènia i el desenvolupament de resistència al tractament és degut al fet que la neurodegeneració està mediada per un *excés de glutamat*”.

Espectre d'excitació al glutamat:

- Adequada: funció normal.
- Excessiva: mania i pànic, tornada a la normalitat, no hi ha dany cerebral.
- Excitotoxicitat 1: dany neuronal.
- Excitotoxicitat 2: neurodegeneració lenta (esquizofrènia i Alzheimer): les neurones es veuen danyades pel glutamat a poc a poc.
- Excitotoxicitat 3: neurodegeneració ràpida (apoplexia).

Models terapèutics experimentals

- Bloqueig de la neurodegeneració i de l'apoptosi (mort neuronal programada):
 - Antagonistes del glutamat (especialment del receptors NMDA): provats en animals, en investigació per a humans.
 - “Depuradors” de radicals lliures (els absorbeixen i eliminen): p. e.: vitamina E, lazaroides.
- Tractament presintomàtic
 - Intervenció en fase primerenca d'esquizofrènia (abans de símptomes psicòtics actius).
 - Ús d'agents antipsicòtics atípics.
 - Polèmica: difícil diagnòstic prematur (poc exacte).

Hipòtesi mixta neuroevolutiva/neurodegenerativa: “L'esquizofrènia és un procés degeneratiu superposat a una anomalia neuroevolutiva”. En el desenvolupament fetal hi ha un marcador neuroevolutiu; amb l'adolescència es produeix el procés neurodegeneratiu.

9.4. L'ESQUIZOFRÈNIA COM A TRASTORN NEUROLÒGIC

Existència de danys cerebrals

- Símptomes neurològics que suggereixen dany cerebral :
 - Catatonia i discinèsies facials.
 - Taxes ràpides o lentes de parpelleig.
 - Mirada fixa o evitació de mirada als ulls.
 - Absència de reflex de parpelleig en resposta a una palmada.
 - Episodis de desviament dels ulls amb interrupció de la parla.
 - Moviments espasmòdics dels ulls.
 - Seguiment visual pobre d'un objecte.
 - Incapacitat de moure els ulls sense moure el cap.
 - Reacció palpebral pobre a la llum.

- Elevacions contínues de les cel·les.
- Estudis de neuroimatge (TAC i RM)
 - Major grandària ventricles laterals: pèrdua de teixit cerebral.
 - Anomalies (degeneració) en:
 - lòbuls temporals medials (hipocamp i amígdala)
 - còrtex temporal lateral
 - còrtex prefrontal
 - diencèfal mitjà

Possibles causes

- Estudis epidemiològics
 - Efecte estacional: Nascuts al final hivern i principi de primavera (de febrer a maig) : major risc de desenvolupar esquizofrènia.
 - Possible explicació: per malaltia vírica (grip, etc.).
 - El efecte es dona sols en ciutats (major densitat de població).
- Efecte de la latitud: nascuts lluny de l'equador: major risc.
- Incompatibilitat de Rh: major risc de desenvolupar esquizofrènia.
 - Dona Rh- i fetus Rh+ (formació anticossos).
 - Segon embaràs fetus Rh+: atac anticossos de la mare a glòbuls rojos del fetus: producció d'anèmia.
- Mort de la parella durant l'embaràs : major risc. Possibles explicacions:
 - Estrès: efectes indirectes en el desenvolupament: estrès de la mare durant la gestació. Un procés d'estrès en el desenvolupament neuronal canvia o es veu afectat. Immunosupressió i major probabilitat de malaltia vírica: caiguda del sistema immunològic després d'un procés d'estrès.

Relació entre dany cerebral i símptomes positius i negatius

- Síntomes positius: per hiperactivitat de sinapsis dopaminèrgiques.
- Síntomes negatius: per hipoactivitat dopaminèrgica i lesions cerebrals.
- **Hipofrontalitat** en esquizofrèncics: per hipoactivitat DA: la persona no adequa la conducta al moment o situació.
 - o Execució mediocre en tasques del còrtex prefrontal (test de Wisconsin).
 - o Neuroimatge: escorça prefrontal hipoactiva durant el test.

TEMA 10. NEUROLÈPTICS

10.1. CLASSIFICACIÓ

- **FENOTIAZINES:**
 - ALIFÀTIQUES: clorpromazina
 - PIPERIDÍNIQUES: tioridazina
 - PIPERACÍNIQUES: flufenazina, trifluoperazina
- **TIOXANTENS:** tiotixè, flupentixol, zuclopentixol
- **BUTIROFENONES:** haloperidol
- **DIFENILBUTILPIPERADINES:** Pimocida
- **BENZAMIDES:** sulpirida, Racloperide, Remoxipride
- **DIBENZODIAZEPINES:** clozapina
- **INDOLONES:** molindona
Antagonistes serotonina-dopaminèrgics: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, loxapina, sertindole

10.2. ÚS CLÍNIC

Indicacions

- Profilaxi i tractament de l'esquizofrènia.
- Mania (a l'inici).
- Depressió endògena (quan cursen amb al·lucinacions).
- Conducta agitada-agressiva (ex.: demències).

Efectes generals

- Sedació i somnolència.
- Efecte antipsicòtic.
- Inhibició d'agitació i psicomotricitat.
- Inhibició d'ansietat (indirectament).
- Indiferència (anhedonia).

10.3. EFECTES SECUNDARIS

EFECTES EXTRAPIRAMIDALS (receptors dopaminèrgics)

- Distonia aguda: contracció espontània del coll, esquena, nuca i zona de la boca.
- Acatísia: hiperactivitat ansiosa.
- Acinèsia (comú): lentitud motora, fatiga poca expressivitat facial, rigidesa.
- Pseudoparkinsonisme: tremolor en repòs, marxa a passets curts, rigidesa, cara inexpressiva.
- Discinèsia tardana: gestos grotescos en cara i llengua; més freqüent en dones; empitjora amb l'estrès; no té tractament. Hipòtesi: per augment de receptors dopaminèrgics.
- Síndrome neurolèptic maligne: xoc amb rigidesa muscular, taquicàrdia, hipertèrmia i alteració de la consciència. 10% mort.

EFECTES RELACIONATS AMB EL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

- Sedació excessiva.
- Desorientació, confusió.
- Pèrdua de la memòria.
- Hipotensió.
- Hipertèrmia.
- Convulsions.

ALTERACIONS ENDOCRINES: Alteració de la secreció de Prolactina (PRL), GH, TSH (bloqueig de receptors dopaminèrgics en adenohipòfisi).

- Ginecomàstia (increment de la glàndula mamària) i galactorrea (alliberament de llet).
- Amenorrea (falta de menstruació) i dismenorrea (desajust de cicles menstruals).

- Inhibició de l'ejaculació, anorgàsmia, priapisme (dolor del penis constant).
- Augment de pes.
- Retenció de líquids.

ALTRES ALTERACIONS ORGÀNIQUES

- Cardiovasculars: taquicàrdia, arítmies.
- Gastrointestinals: boca seca, disfàgia, restrenyiment.
- Hematològiques: agranulocitosi.
- Hepàtiques: icterícia.
- Dermatològiques: urticària.
- Oftalmològiques: visió borrosa, còrnia amb opacitat.

Tractament general dels efectes secundaris: suspensió del neurolèptic i/o canvi a un neurolèptic de diferent estructura química.

10.4. MECANISME D'ACCIÓ

Hipòtesi dopaminèrgica de l'esquizofrènia: “Una hiperactivitat dels sistemes DA causa els símptomes positius de l'esquizofrènia”.

Fets que refermen la hipòtesi:

1- Neurolèptics són antagonistes dopaminèrgics

- Típics: bloqueig del receptor dopaminèrgic D2.
- Atípics: bloqueig d'altres receptors dopaminèrgics i serotoninèrgics.
- Milloren els símptomes de l'esquizofrènia.

2- Agonistes dopaminèrgics i hiperactivitat dopaminèrgica: produeixen símptomes positius de l'esquizofrènia.

Actuació dels neurolèptics en la neurotransmissió al SNC

- Bloqueig del receptor D2
 - o millora els símptomes positius de l'esquizofrènia

- augment dels efectes extrapiramidals i endocrins
- Bloqueig del receptors muscarínics, M1 (acetilcolina)
 - millora els efectes extrapiramidals
 - augment dels efectes oftàlmics, gastrointestinals i amnèsics
- Bloqueig del receptor 5HT2: millora els símptomes negatius i símptomes extrapiramidals.
- També es bloquegen receptors adrenèrgics e histaminèrgics.

En funció del que fa provoca uns o uns altres efectes secundaris.

10.5. NEUROLÈPTICS TÍPICS O CONVENCIONALS

Bloqueig receptors

- H1 (major pes i somnolència); alfa (cardiovasculars)
- D2 (terapèutics i extrapiramidals); M1 (anticolinèrgics)

Fàrmac neurolèptic típic: són agents antipsicòtics convencionals que exerceixen almenys 4 efectes: bloqueig dels receptors D2, bloqueig dels receptors M1, bloqueig dels receptors alfa-adrenèrgics (alfa 1) i bloqueig dels receptors de la histamina (acció antihistamínica H1).

Efectes dels fàrmacs antipsicòtics convencionals, que tenen influència tant en les seues accions terapèutiques com els seus efectes secundaris. Així, les propietats antagonistes D2 són terapèutiques i condueixen a l'alleujament de la psicosi. Però els efectes secundaris estan mediat per les altres accions d'un agent antipsicòtic convencional. Aquestes són el resultat del bloqueig del receptor H1, que causa augment de pes i somnolència; del bloqueig dels receptors alfa-1 que produeix marejos i disminució de la pressió arterial; i del bloqueig del receptor M1, que causa somnolència, sequedat bucal, visió borrosa i restrenyiment.

Hi ha una interacció dopamina-acetilcolina en la via nigrostriatal: Ací les neurones dopaminèrgiques estableixen connexions postsinàptiques amb neurones colinèrgiques. La dopamina inhibeix a la acetilcolina en condicions normals.

Si es bloquegen els receptors dopaminèrgics, s'incrementa l'acetilcolina i apareixen els efectes extrapiramidals. Com que la dopamina suprimeix normalment l'activitat de la acetilcolina, això ocasiona un increment en l'activitat de l'acetilcolina. D'aquesta forma, si els receptors dopaminèrgics es bloquegen, l'acetilcolina es torna activa en excés. Açò s'associa amb l'aparició de reaccions extrapiramidals. El mecanisme farmacològic d'aquestes reaccions pareix que és, per tant, una deficiència i un excés d'acetilcolina.

Per compensar la hiperactivitat de la acetilcolina es pot administrar un anticolinèrgic (no soluciona la discinèsia tardana). Una forma de compensar la hiperactivitat de l'acetilcolina, cosa que passa quan els receptors de dopamina són bloquejats, és la de bloquejar-los també amb un agent anticolinèrgic. Per tant, els anticolinèrgics superen l'excés d'activitat de l'acetilcolina causat per l'eliminació de dopamina, excés que es produeix quan els receptors de dopamina són bloquejats pels neuroleptics. Açò també comporta una reducció de les reaccions extrapiramidals.

Limitacions dels neuroleptics típics:

- No millora els símptomes positius de l'esquizofrènia en un 15-30% dels casos.
- No afecta els símptomes negatius.
- Desenvolupa els efectes extrapiramidals i altres efectes secundaris.

10.6. NEUROLÈPTICS ATÍPICS

TIORIDAZINA i SULPIRIDA

- Mateixa eficàcia terapèutica.
- Menys efectes secundaris (ex.: extrapiramidals).

- Major bloqueig receptors D2 en mesolímbica que nigrostriatal.

Un agent neurolèptic típic bloqueja els receptors dopaminèrgics tant en la via mesolímbica com en la nigrostriatal. Però, un neurolèptic atípic bloqueja més la via mesolímbica que la nigrostriatal. Per tant, els neurolèptics atípics tenen la mateixa eficàcia que els típics, però amb menys tendència a produir efectes secundaris extrapiramidals.

PERFIL CLÍNIC

- Eficàcia antipsicòtica.
- Eficàcia en símptomes negatius.
- Eficàcia en pacients resistents.
- No símptomes extrapiramidals.
- No augment de prolactina.

MECANISME D'ACCIÓ

- efecte de bloqueig en major nombre de receptors;
- el bloqueig dopaminèrgic afecta més la via mesolímbica que la nigrostriatal.

CLOZAPINA

- major eficàcia terapèutica (síntomes positius i negatius)
- disminució efectes secundaris (p. e.: extrapiramidals i discinèsia tardana)
- possibilitat de agranulocitosi (toxicitat per a la medul·la òssia)

Té interaccions, almenys, amb 9 receptors de neurotransmissors. La qüestió està a saber quines són les propietats farmacològiques de la clozapina que expliquen la seua especial eficàcia en pacients que no responen als agents antipsicòtics convencionals.

10.7. NOUS ENFOCAMENTS I TERÀPIES DE COMBINACIÓ

Compostos similars a la clozapina:

* antagonistes serotonina-dopaminèrgics (bloqueig receptors D2 i 5HT2):

RISPERIDONA

OLANZAPINA, QUETIAPINA

ZIPRASIDONA, ZOTEPINA

LOXAPINA, SERTINDOLE

Aquests agents combinen una acció bloquejant dual dels receptors 5HT₂ i dopaminèrgics. L'addició de les noves propietats antagonistes del receptor 5HT₂ a les propietats convencionals antagonistes del receptor dopaminèrgic D₂ dels neuroleptics típics pot produir un perfil farmacològic que incrementa l'eficàcia dels símptomes negatius de l'esquizofrènia o que millora el perfil dels efectes secundaris, amb la reducció de les reaccions extrapiramidals.

La interacció DA/5-HT en els ganglis basals:

- el bloqueig de 5-HT incrementa l'alliberament DA;
- per això produeixen menys efectes extrapiramidals;
- la interacció 5-HT/DA no es dona en la via mesolímbica.

Futurs antipsicòtics (en investigació)

- Nous mecanismes de la 5-HT i la DA.
- Antagonistes sigma (receptor poc identificat).
- Antagonistes cannabinoides.
- Antagonistes neurotensina (neurotransmissor peptídic).
- Antagonistes o agonistes CCK.
- Antagonistes substància P i neurocinines.
- Agonistes colinèrgics específics alfa-7.

TEMA 11. TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB O SENSE HIPERACTIVITAT (TDHA), POTENCIACIÓ DE L'ATENCIÓ

11.1. DA, NA I NEUROFARMACOLOGIA DE L'ATENCIÓ

- DA i NA (estimulació i concentració adequades):
 - o Atenció
 - o Concentració
 - o Motivació i interès
- *Arousal* òptim: alta DA i NA.
- Falta d'*arousal*: deficiències en DA i NA.
- *Hiperarousal*: deteriorament del rendiment cognitiu: excés de DA i NA.

11.2. TRASTORN PER DÈFICIT DE L'ATENCIÓ (AMB O SENSE HIPERACTIVITAT)

- **Tipus:**
 - o combinat
 - o amb predomini de dèficit d'atenció
 - o amb predomini hiperactiu-impulsiu
- **Criteris diagnòstics:**
 - o Almenys 6 mesos:
 1. desatenció
 2. hiperactivitat-impulsivitat
 - o Alguns símptomes presents abans de 7 anys.
 - o Algunes alteracions presents en més de dos ambients.
 - o Deteriorament clínicament significatiu de l'activitat social, acadèmica o laboral.
 - o Els símptomes no s'expliquen per la presència d'un altre trastorn mental.

11.3. PRINCIPALS AGENTS

- **Estimulants:**

- més emprats: metilfenidat i D-amfetamina (agonista dopaminèrgic).
- Altres menys emprats: pemolina (toxicitat hepàtica) i metamfetamina (alt potencial d'abús).
- L-amfetamina: allibera DA i NA.
- Agonistes alfa-2: clonidina i guanfacina.
- Estabilitzadors, antipsicòtics atípics i nous antidepressius: quan no hi ha resposta al tractament amb altres psicofàrmacs.

- **Mecanisme d'acció**

- Hipòtesi: falta d'activitat en la transmissió de la dopamina: metilfenidat (agonista DA): redueix la recaptació DA i bloqueja els transportadors dopaminèrgics.
- Estudis amb TEP de transportadors dopaminèrgics en xiquets i adults amb TDAH: resultats mixtos.
 - Augment del nombre de transportadors dopaminèrgics i descens després de l'administració de metilfenidat.
 - Falta de diferències en el nombre de transportadors (van Dick i col·lab., 2002).
- Estructura cerebral:
 - No hi ha una anomalia localitzada.
 - Volum total de l'encèfal un 4% menor (Castellanos i col·lab., 2002).
 - Menor volum sanguini en ganglis basals i vermis (Anderson i col·lab., 2002).

11.4. PSICOESTIMULANTS

- **Acció general:**

- Excitació comportamental (motora, verbal, mental).

- Principals (món occidental): cocaïna i amfetamines; i la cafeïna (més consumida, pocs efectes, legalitat).
- **Efectes:**
 - Estat d'alerta (+)
 - To general de l'organisme (+)
 - Agilitat en el rendiment mental (+)
 - Son (-)
 - Fam (-)
- **Substàncies d'abús:** cada vegada menys emprades terapèuticament a causa de la tolerància i la dependència. El LSD i sobretot el cànnabis es poden emprar per a pal·liar el dolor dels pacients oncològics.
- **Classificació:**
 - **Psicoanalèptics** (psicoestimulants): Incrementen el nivell d'activació
 - Xantines (estimulants lleugers): cafeïna (cafè: 100 mg/tassa); teobromina (te i xocolata); i teofil·lina (te: 1 mg/tassa).
 - Amfetamines: són agonistes DA i poden produir psicosi amfetamínica.
 - Dextroamfetamina (Dexedrina)
 - Metilamfetamina (*speed*)
 - MDMA: 3, 4-metilendioximetamfetamina (èxtasi o píndola de l'amor).
 - Usos de les amfetamines: inicialment com a tractament dels símptomes de l'asma (elevació de la freqüència cardíaca).
 - Estudi de Minnesota: efectes en augment del rendiment intel·lectual, elimina la somnolència i fatiga: utilització per part dels estudiants en els exàmens...
 - Abús: II Guerra Mundial (disminució de la fatiga de l'exèrcit); Japó: augment de la productivitat; fi dels anys 60 amb la comunitat hippy.
 - Ús terapèutic:

- Anorexigen: s'emprà per a tractar l'obesitat fins a l'aparició de la fenfluramina (agonista 5-HT).
- El metilfenidat s'utilitza en xiquets amb TDAH, també en dèficit d'atenció residual en adults, en malaltia de Parkinson i narcolèpsia.
- Les amfetamines es poden emprar en la fatiga crònica i per a augmentar el rendiment cognitiu en pacients amb sida.
 - Mecanisme d'acció: augment d'alliberament de catecolamines, inhibició de la recaptació. Estructuralment similars a la NA i DA.
- **Psicodislèptics:** (psicotomimètics, al·lucinògens): mimetitzen la psicosi; canvis en la percepció sensorial, el sentit espaciotemporal i en el sentit del jo; confusió mental (suïcidi, depressió psicòtica).
 - Cocaïna (agonista DA): va ser un anestèsic local fins a l'aparició de la procaïna (1905), prové de la fulla de coca (consumida famillennis). Difusió: Coca-Cola, Freud...
 - Crack: forma de cocaïna molt potent. Es fuma i arriba ràpidament al cervell. És el reforçador més efectiu de totes les drogues existents.
 - LSD (dietilamina de àcid lisèrgic): substància molt potent (semisintètica), derivada del fong dit banya del sègol, més conegut pel nom anglès i francès *ergot* (extracte del claviceps del sègol, *Claviceps purpurea*).
Mescalina: substància activa del cactus peiot químicament similar a la noradrenalina.
 - Psilocibina: ingredient actiu d'alguns fongs mexicans.

TEMA 12. MALALTIA D'ALZHEIMER. POTENCIACIÓ DE LA MEMÒRIA

12.1 MALALTIA D'ALZHEIMER – QUADRE CLÍNIC

- Degeneració neuronal.
- Iníci: dificultats de concentració i deteriorament progressiu i global de la memòria (amnèsia anterògrada i amnèsia retrògrada).
- Persones irritables.
- Períodes positius intercalats (fins i tot estats maníacs).
- Alteració del raonament lògic, al·lucinacions, idees delirants, actes antisocials i falta de reconeixement.
- Pèrdua de la capacitat per a nous aprenentatges.
- Moviments involuntaris, hiperactivitat i agitació.
- Pèrdua progressiva del llenguatge.
- Negació de la pròpia autonomia.
- Aprenentatge invers: malaltia de la paciència.
- Manteniment de les emocions, es perd allò que s'ha après però no les emocions.
- En les plaques senils apareix una altra concentració de la proteïna beta-amiloide.

12.2. HIPÒTESIS SOBRE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

NO SÓN HIPÒTESIS INCOMPATIBLES

- **Hipòtesis de la “cascada amiloide”**: la malaltia d'Alzheimer seria deguda al dipòsit anormal de la proteïna beta-amiloide, cosa que causaria la mort neuronal.

La patologia del cervell *post mortem* defineix el que és la malaltia d'Alzheimer. Apareixen estructures degeneratives anormals denominades plaques neurítiques amb nuclis amiloides.

Un altre tret clau de la malaltia d'Alzheimer és la troballa d'altres estructures degeneratives anomenades cabdells neurofibril·lars, constituïts per proteïnes tau anormalment fosforitzades.

- Per anomalia en l'ADN que codifica la proteïna precursora de la beta-amiloide (PPA)

Una destacada teoria contemporània sobre la base biològica de la malaltia d'Alzheimer se centra en la formació de beta-amiloide. Potser la malaltia d'Alzheimer és essencialment una malaltia en què el dipòsit anormal de la beta-amiloide arriba a un punt que destrueix la neurona. Així, la malaltia d'Alzheimer podria ser essencialment un problema de massa formació de beta amiloide, o de molt poca eliminació d'aquesta (eliminació insuficient). Una idea possible és que les neurones d'alguns pacients destinats a patir la malaltia d'Alzheimer tinguen una anomalia en l'ADN que codifica una proteïna denominada precursora de l'amiloide (PPA). L'ADN anormal provocaria un torrent químic en les neurones que iniciaria la formació de PPA alterada. Una vegada s'ha format la PPA alterada, aquesta condueix a la formació de dipòsits de beta-amiloide. A més, quan s'han format els dipòsits de beta-amiloide a partir de la PPA, el següent pas consisteix en el fet que els dipòsits de beta-amiloide formen plaques i nusos en la neurona. La formació de nombroses plaques neurítiques fa que finalment la neurona deixi de funcionar, i fins i tot, en causa la mort.

- Hi ha “alguna cosa malament” en l'apolipoproteïna E (APO-E) que s'uneix a la beta-amiloide i l'elimina.

Una altra versió de la hipòtesi del torrent amiloide és la possibilitat que alguna cosa estiga alterada en una proteïna que es lliga a l'amiloide i l'elimina. Aquesta proteïna s'anomena APO-E. En el cas de l'APO-E “bona”, aquesta s'uneix a la beta-amiloide i l'elimina, i evita així l'aparició de la malaltia d'Alzheimer i de demència.

També és possible que els malalts d'Alzheimer tinguen una anomalia en el seu ADN que induïska la formació d'una versió “dolenta” o “amb defecte” de l'APO-E. En aquest cas, l'APO-E dolenta no pot unir-se a la beta-amiloide; per tant, la beta-amiloide no és eliminada de la neurona. Conseqüentment, la beta-amiloide s'acumula, forma plaques i nusos, i la neurona perd la seua funció i mor.

- **Hipòtesi de la deficiència colinèrgica:** Alteració de la memòria per causa de la pèrdua del funcionament colinèrgic normal.
- **Hipòtesi excitotòxica:** Les neurones degeneren per causa de l'excessiva neurotransmissió excitatòria en les neurones glutamatèrgiques.

12.3. INHIBIDORS DE LA COLINESTERASA

- Potenciació de la memòria.
- Deteniment del ritme de la pèrdua de memòria en Alzheimer.

Síntesi d'acetilcolina (Ach): L'acetilcolina és paper fonamental en la malaltia d'Alzheimer, que es forma en les neurones colinèrgiques a partir de dos precursors: la colina i l'acetil coenzim A (AcCoA). La colina s'obté de la dieta i de fonts intraneuronals, i el AcCoA es forma a partir de glucosa en les mitocòndries de la neurona. Aquests dos substrats interactuen amb l'enzim de síntesi colina acetiltransferasa (CAT) per produir Ach.

Destrucció i eliminació d'acetilcolina. La Ach és destruïda per l'enzim anomenat acetilcolinesterasa (AChE), que transforma la Ach en productes inactius. Les accions de la Ach també poden concloure's mitjançant un transportador presinàptic de colina similar als transportadors d'altres neurotransmissors ja discutits en relació a les neurones de 5HT, DA i NA.

Si s'inhibeix la AChE hi haurà un major nivell de Ach

Receptors de Ach. Existeixen nombrosos receptors per a la Ach. La principal subdivisió és entre receptors colinèrgics nicotínics (N) i muscarínics (M).

Existeixen també nombrosos subtipus d'aquests receptors, que estan millor caracteritzats per als subtipus de receptors muscarínics. Potser el receptor postsinàptic M1 és clau en la mediació de les funcions de memòria lligades a la neurotransmissió colinèrgica, però el paper d'altres subtipus de receptors colinèrgics no pot excloure-se'n.

Fàrmacs: més acetilcolina

- Donezepil: primera línia (Alzheimer); inhibidor enzimàtic reversible; inhibidor selectiu per a AChE (bloqueja l'enzim); llarga duració; efectes secundaris gastrointestinals.
- Tacrina: primer aprovat als EUA, segona línia, no selectiu (actua en altres enzims) (butirilcolinesterasa), vida mitjana-curta, interaccions farmacològiques, toxicitat hepàtica.
- Rivastigmina: en últimes fases de desenvolupament clínic; duració intermèdia. Es reverteix en unes hores. Selectiu per a la AChE.
- Metrifonat: irreversible i de llarga duració, té com a efecte secundari la debilitat muscular.
- Fisostigmina: d'acció molt curta i alta efectivitat, produeix nàusees i vòmits.
- Galantamina: inhibidor de la AChE i agonista nicotínic. En fase de prova.

Tipus de resposta als inhibidors de la AChE

- Millor resposta: millora substancial advertida pel pacient i el cuidador. Apareix a les poques setmanes i es manté per molts mesos.
- Resposta habitual (mitjana): millora inicial detinguda per les proves cognitives. Perceptible per al cuidador, però no per al pacient. Dura uns 6 mesos i torna al punt d'inici.
- Resposta pal·liativa: no hi ha millora sinó alentiment de la malaltia.
- Sense resposta: ocorre en un grup de pacients.

12.4. ALTRES AGENTS I AGENTS FUTURS

Agents d'eficàcia no demostrada o limitada per a les demències:

- Primeres teràpies colinèrgiques: precursors de la síntesi de Ach (colina i lecitina). Resultats contradictoris.
- Vasodilatadors cerebrals: basat en la hipòtesi de pèrdua cognitiva causada per aterosclerosi dels vasos cerebrals en demències. Millora el reg sanguini. P. e.: diòxid de carboni, anticoagulants (heparina...), papaverina, etc.
- Potenciadors metabòlics: hidergina
 - o Modifica els nivells de segon missatger AMPc
 - o Agonista parcial de DA, 5-HT i NA
 - o Major millora de l'estat d'ànim que de la cognició
- Vitamines i hormones: B12, tiamina, ...; resultats contradictoris.
- Teràpia de quelació: eliminació d'alumini. Resultats negatius o contradictoris.
- Noòtrops:
 - o Potencien l'adquisició de l'aprenentatge i reverteixen el seu deteriorament en animals de laboratori. Activadors cognitius.
 - o Augmenta la utilització d'O₂ i glucosa en la neurona.
 - o Piracetam i derivats.
 - o Resultats contradictoris: útils en demència lleu o moderada, no en greu.

Estratègies d'investigació per a la malaltia d'Alzheimer i altres demències

- Teràpia d'estrògens: considerats com factor neurotròfic, sols en dones.
- Agents antiinflamatoris: del dipòsit amiloide produeix una reacció inflamatòria. Aquesta, al seu torn, porta al dany cerebral.
- Antagonistes del glutamat: hipòtesi de l'excitotoxicitat.
- Estratègies colinèrgiques:

- Intervenció en receptors específics amb agonistes Ach.
Fonamentalment receptor M1.

Ús d'agonistes del receptor M1 per al tractament de la malaltia d'Alzheimer. Una altra aproximació que fins ara sols ha obtingut un èxit limitat és la de dirigir-se selectivament als receptors colinèrgics amb un agonista colinèrgic. Es troben en investigació diversos agonistes, especialment agonistes M1.

- Agonistes nicotínics

Ús d'agonistes del receptor colinèrgic nicotínic per al tractament de la malaltia d'Alzheimer. Alguns estudis han trobat un risc més baix d'Alzheimer entre fumadors. Fins ara, cap d'aquests agents no ha sigut autoritzat per al tractament de l'Alzheimer.

- Alteració de la proteïna precursora d'amiloide o la biosíntesi de APO-E.

Una aproximació terapèutica actual per a evitar la destrucció neuronal en la malaltia d'Alzheimer es basa en la neurobiologia molecular de la formació de beta-amiloide i en la implicació de PPA, la qual podria alterar el dipòsit de beta-amiloide i impedir el curs progressiu de l'EA. Una altra possibilitat és inhibir la síntesi del propi beta-amiloide.

- Neuropèptids:

- Alzheimer: alteració en factor alliberador corticotropina, neuropèptid, i substància P.

- Arginina vasopressina: millora memòria sols en animals.

- Factors de creixement (en investigació).

- Trasplantaments (implants de teixit neuronal sa): camp d'investigació teòric, però hi ha problemes ètics.

- Teràpies combinades.

TEMA 13. TRASTORNS DE L' ESPECTRE AUTISTA (TEA)

13.1. DESCRIPCIÓ

- Demència prematura o grup d'esquizofrènia.
- "Autisme infantil prematur": alteracions del contacte socioafectiu.
- "Trastorn generalitzat del desenvolupament".

Bases biològiques dels TEA

És un trastorn del cervell o un trastorn que afecta el cervell? Característiques:

- Deficiència en la comunicació social.
- Alteració del llenguatge.
- Comportaments estereotipats.
- Trastorns mèdics associats.
- Diverses alteracions fisiopatològiques: son, alimentació, coordinació psicomotora.

És un trastorn eminentment biològic amb una definició totalment conductual

Què és l'autisme?: Trastorn del neurodesenvolupament que afecta fonamentalment les àrees de comunicació i interacció social i la conducta.

Cap comportament no té una base biològica senzilla, unívoca. Menys encara conductes o funcions complexes com les afectades en l'autisme. Els resultats de la investigació biològica són inconsistents i poc explicatius.

Característica essencial: disfunció en el comportament social

La investigació biològica necessita eixir-se'n de les descripcions dels síndromes:

- Buscar la base biològica de diferents comportaments: fenotip (síntomes i signes de l'autisme).
- La base biològica de característiques intermèdies, de base més clarament biològica: endofenotip (seguiment de senyals visuals).

- Les bases biològiques del funcionament psicològic normal (atenció compartida, reconeixement d'emocions, moviments sincrònics, comprensió de metàfores, etc.).

Clínica

- Inici: Abans dels 30 mesos (sobtadament o insidiosament).
- Simptomatologia: complexa; específica.
 - Relació social: absència d'empatia i de contacte ocular i físic.
 - Llenguatge i comunicació: greument alterats. Sense intencionalitat social. Retard verbal (ecolàlies, neologismes...). Deficiència en gesticulació.
 - Relació amb el món físic: No funcional (ritualització i rutina; alteració: crisi d'ansietat).
 - Modulació sensorial: Falta de resposta, exagerada o autoestimulació peculiar. Hiporeactivitat. Balancejos, girs sobre si mateix...
 - Moviment: manierismes, rituals i estereotípies. Autolesió. Immobilitat en alguns pacients (breus períodes).
 - Intel·ligència: no tots presenten retard mental. Alguns tenen capacitats excel·lents.

Epidemiologia

- Prevalença: 1/166 persones (30-60 casos/10.000 naixements).
- Proporció per sexes: 3 a 1 (homes/dones).

Tractament (simptomàtic)

Programa educació especial: centres especialitzats i família.

- Intervenció psicopedagògica.
- Tècniques de modificació de conducta (major èxit).

- Psicofàrmacs: haloperidol (antagonista dopaminèrgic) i fenfluramina (agonista serotoninèrgic).

Pronòstic

- 50% llenguatge funcional als 5 anys.
- Mantenen irregularitats en parla i llenguatge.
- El 75% pateixen i mantenen el retard mental.
- Millora de les relacions interpersonals amb l'edat.
- Mantenen: dificultats per a expressar emocions, falta de reciprocitat social i absència d'empatia.
- Entre el 5 i el 17% vida social, escolar i/o laboral normal o quasi normal.
- L'1 o el 2%: arriben a la normalitat plena.

Etiologia

- Etiologia psicògena: actuació materna primeres etapes:
 - pares freds, insensibles, distants, exigents i introvertits
 - abús a menors
- Trastorn prematur de l'estimulació sensorial (EEG):
 - incapacitat descodificació del soroll, imatges i tacte
 - incapacitat adaptació al seu medi: propi món
- Trastorn multicausal: indubtable fonamentació orgànica.

13.2. HERÈNCIA I ALTERACIONS GENÈTIQUES

- Altament heretable. Multicausal: herència i ambient (poligènica). Major concordança bessons MZ (60%) que DZ (= germans no bessons: 3-8%).
- 3-15 gens susceptibles:
 - neurologina 3 i 4
 - subunitats receptor GABA-A

- transportador 5-HT (dificultats: no ha sigut replicat en altres investigacions, inconsistències)

13.3 ANOMALIES CEREBRALS ESTRUCTURALS

- RMN i anàlisis histològiques de cervells morts: anomalies en lòbul temporal medial, incloent-hi l'hipocamp (memòria i aprenentatge).
- Disfunció del tronc de l'encèfal i desenvolupament "anormal" del cervell: (vermis menys desenvolupat) connexió amb ganglis basals (problemes de psicomotricitat).
- Alteracions desenvolupament del còrtex cerebral: polimicrogíria (54% casos): petites circumvolucions cerebrals anormals.
- Menor flux sanguini cerebral regional en lòbuls frontals i en lòbul temporal esquerre (que afecta el llenguatge).

Estructura cerebral

- Alteracions en el desenvolupament cerebral en cerebel, còrtex i sistema límbic: (neuroimatge i autòpsies).
- Neuropatologia:
 - El desenvolupament anòmal de les connexions corticocerebel·loses podria interferir amb el desenvolupament cortical normal i atenuar el procés de poda (que depèn de l'establiment de connexions fortes i adequades).
 - Disfunció en els mecanismes que regulen el desenvolupament del creixement dels axons o l'arborització dendrítica i l'establiment de les connexions sinàptiques corticals.
 - Compatible amb troballes macroscòpiques de neuroimatge, de macrocefàlia en xiquets autistes i de augment de consum de glucosa en autistes (més sinapsis).
- Neuroimatge

- Abundant documentació sobre augment cerebral en autistes.
- Mesures: circumferència cranial, pes cerebral, i volum cerebral.
- Al voltant del 20% dels autistes tenen “macrocefàlia”.
- La majoria superen volum mitjà.
- És una distribució atípica (no segueix la corba normal).
- Augment del volum cerebral en els 2 primers anys de vida (sobretot el primer).
- 2 fases de creixement anòmal:
 - grandària reduïda al naixement i excessiu i sobtat creixement després i fins als 14 mesos;
 - més tard s’observa una magnitud excessiva, sobretot en cerebel, lòbul frontal i lòbul límbic fins als 4 anys.
- Els canvis neuroanatòmics no són estàtics:
 - en xiquets les neurones són grans i aparentment normals;
 - en adults les neurones són petites i el nombre és aparentment normal.
- Neuroimatge estructural:
 - Aprimament del cos callós per una disminució de nombre d’axons.
- Altres intents de “localitzar” els dèficits observats en autistes:
 - Estudis neurocognitius: resultats inconsistents
 - Neuroimatge funcional: Estudis de percepció/reconeixement facial:
 - Gir fusiforme, àrees cerebel·lars, límbiques i temporals.
 - Disminució en l’activitat de l’amígdala.
- SIGNES NEUROLÒGICS MENORS (SNM): integració sensorial, coordinació motora, seqüenciació d’actes motors complexos.
 - La gravetat dels SNM és major en pacients amb TEA que en controls sans. En totes les escales: disfunció generalitzada.
 - Consistent amb alguns símptomes: dispràxia.

- Suport a alguna de les hipòtesis explicatives: dèficits en l'aprenentatge psicomotor.
- Connectivitat neuronal en TEA
 - Són els TEA un trastorn de la connectivitat neural?
 - Corticocortical
 - Corticosubcortical
 - Dades de desconexió entre diferents àrees cerebrals i d'integritat deficient dels tractes de substància blanca.
 - El cos callós és l'estructura major de substància blanca que connecta els hemisferis del cervell humà.
 - Els pacients amb autisme tenen una integritat de la substància blanca disminuïda en el cos callós.

13.4. ALTERACIONS METABÒLIQUES

- Metabolisme de la serotonina:
 - Un 30% dels autistes tenen augmentats els nivells de 5HT en la sang.
 - Disminució de la síntesi de 5HT en tàlem i escorça frontal.
 - Asimetria en la síntesi, amb disminució fonamentalment esquerra (PET)
- Augment d'opioïdes endògens: Consistent amb l'elevada tolerància al dolor.
- Alteracions en l'equilibri oxidatiu:
 - Augment de productes derivats de l'oxidació.
 - Augment de l'activitat antioxidant plasmàtica.
 - Possible implicació de patologia mitocondrial en els TEA.
- Bases biològiques dels TEA: Implicació de troballes (replicades) sobre la inflamació i l'estrès oxidatiu:
 - Anomalies cròniques dinàmiques: continuades, no estàtiques.

- Els problemes persisteixen fins a l'edat adulta.
- Podem comparar l'autisme amb una altra classe diferent de patologies neurològiques, no únicament trastorns del desenvolupament, p. e.: Alzheimer, Parkinson, VIH-SIDA.
- La inflamació i l'estrès oxidatiu poden ser *potencialment* tractats mèdicament.
- Heterogeneïtat: un desafiament per a la investigació i els assajos clínics.
- CONCLUSIÓ: Processos patològics variables d'un xiquet a un altre.
Alteració comú: *trastorn de maduració del cervell frontal*
- Possible explicació: Multicausalitat dels trastorns cerebrals: "anomalies" de gens, causa tòxica o infecciosa *in utero* que interfereix en un moment crucial del desenvolupament dels centres nerviosos implicats en l'adaptació i la comunicació.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

BÀSIQUES

CARLSON, N. R. (2006). *Fisiología de la conducta*. Madrid: Pearson Educación.

STAHL, S. (2010). *Psicofarmacología esencial*. Madrid: Aula Médica.

COMPLEMENTÀRIES

AZANZA, J. R. (2001). *Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central*. Madrid: Pfizer.

BRAVO ORTIZ, M. F. (2003). *Psicofarmacología para psicólogos*. Madrid: Síntesis.

CHARNEY, D.S.; NESTLER E. J. (2004). *Neurobiology of mental illness*. 2a ed. Oxford: Oxford University Press.

COOPER, J.R., BLOOM, F.E. y ROTH, R.H. (2003). *The biochemical basis of neuropharmacology*. 8a ed. Oxford: Oxford University Press.

FERNÁNDEZ-TERUEL, A. (2008). *Farmacología de la conducta. De los psicofármacos a las terapias psicológicas*. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona. Servei de Publicacions.

SALAZAR, M., PERALTA, C.; PASTOR, J. (2005). *Tratado de psicofarmacología; bases y aplicación clínica*. Madrid: Médica Panamericana.

SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. (2006). *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson.

VALLEJO RUILOBA, J. (2006) *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. 6a ed. Barcelona: Masson.

VELASCO MARTÍN, A. (2003). *Farmacología fundamental*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana.

WEBS

www.psychiatry.com

www.medscape.com/

www.doyma.es

www.pubmed.org

www.agemed.es

www.psicofarmacologia.bizland.com

www.nih.gov