

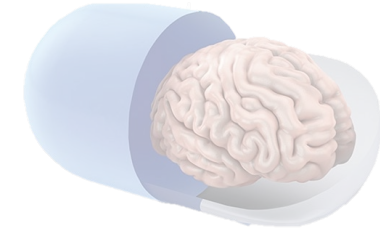
Tema 08

Estabilitzadors de l'estat d'ànim

Psicofarmacologia

Grau en Psicologia 2021-2022

Carmen Carceller Zazo, PhD
Departament de Psicobiologia



Continguts

1. Trastorn bipolar.
2. Liti: Us clínic. Mecanism d'acció. Efectes secundaris.
3. Altres estabilitzadors de l'humor.

[Ψ] TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

Els **trastorns de l'estat d'ànim** es caracteritzen per:

- Pujades de l'ànim per damunt del normal
- Depressions

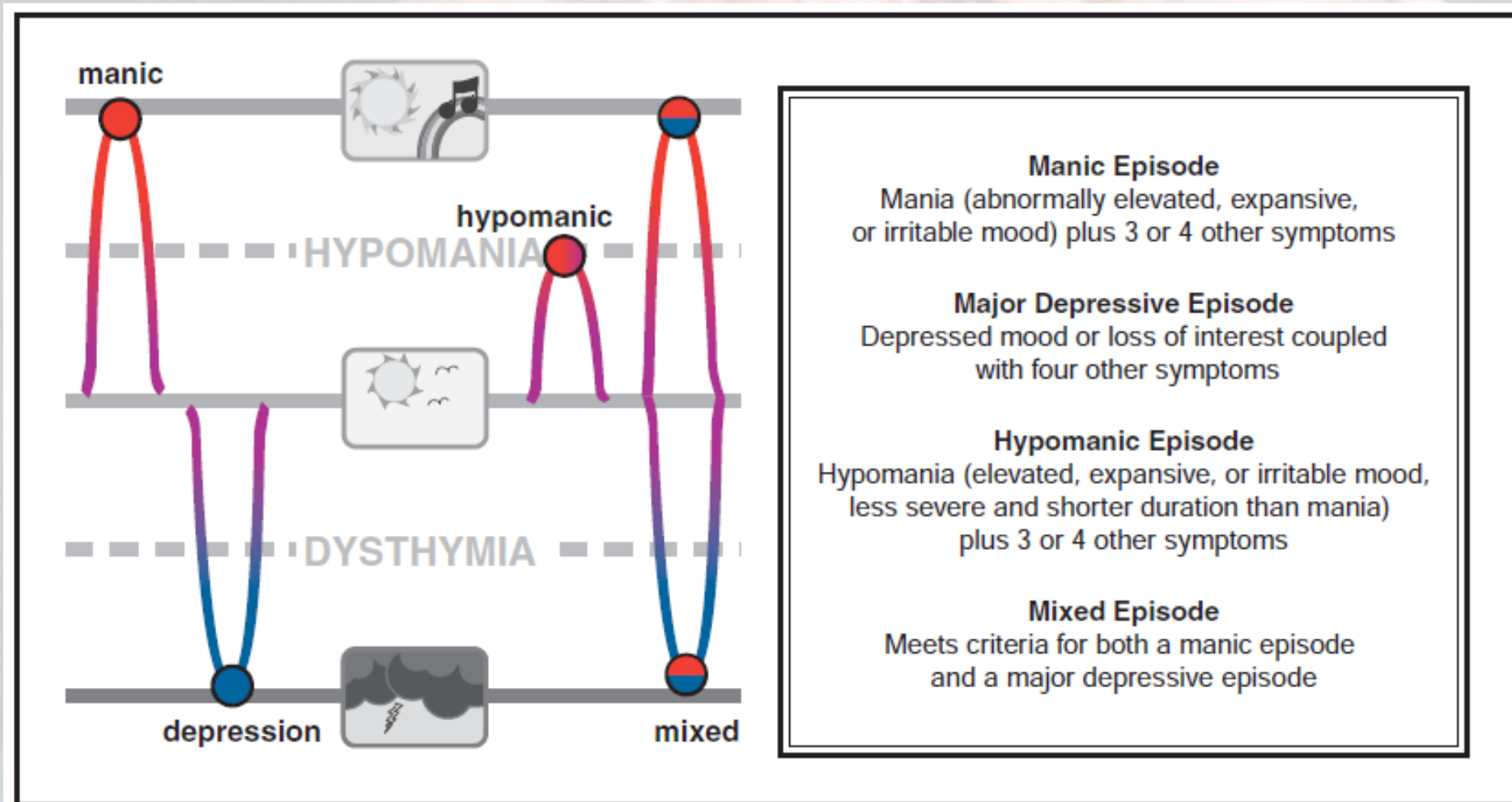




TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

CARACTERÍSTIQUES

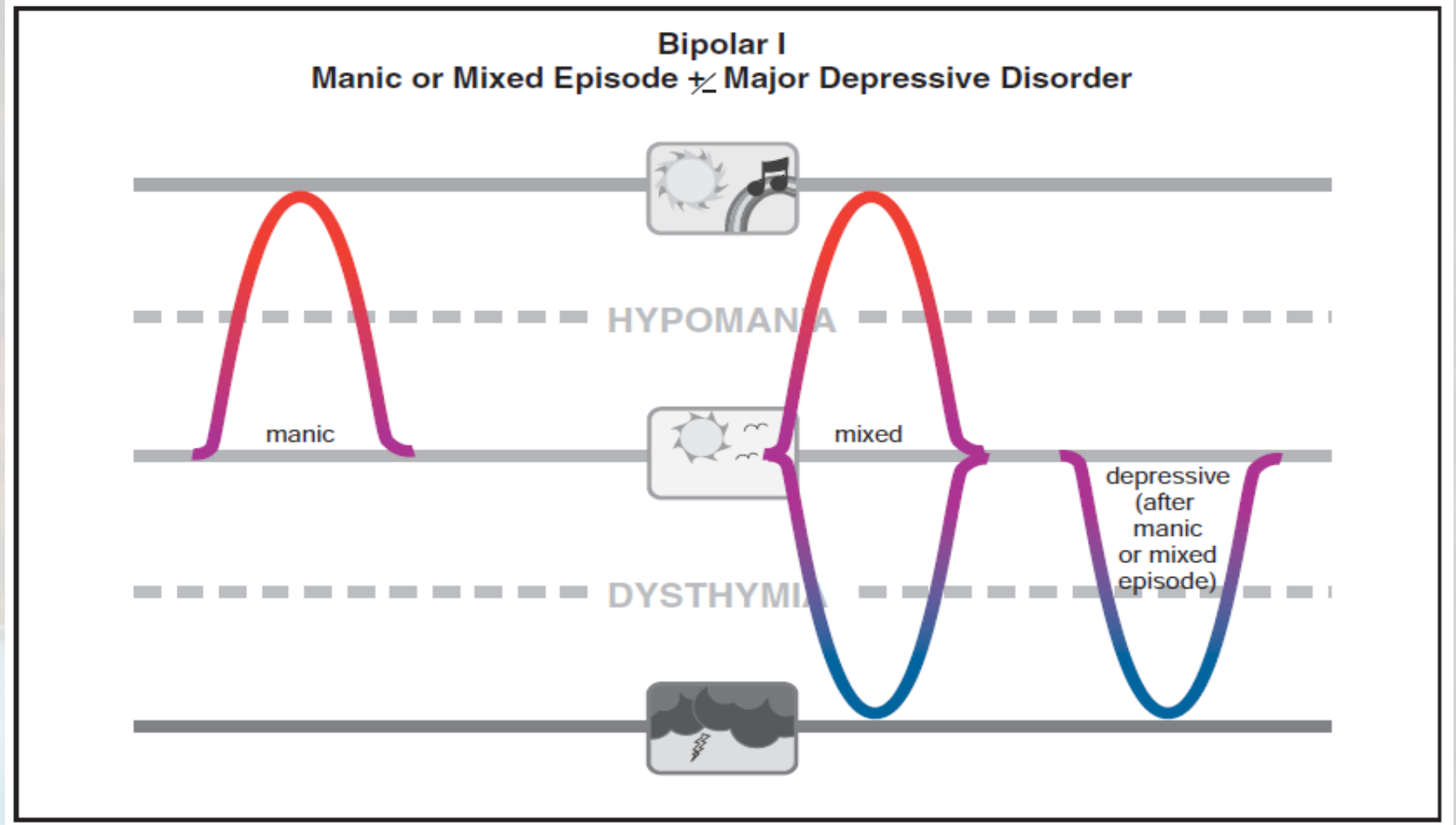




TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

CARACTERÍSTIQUES

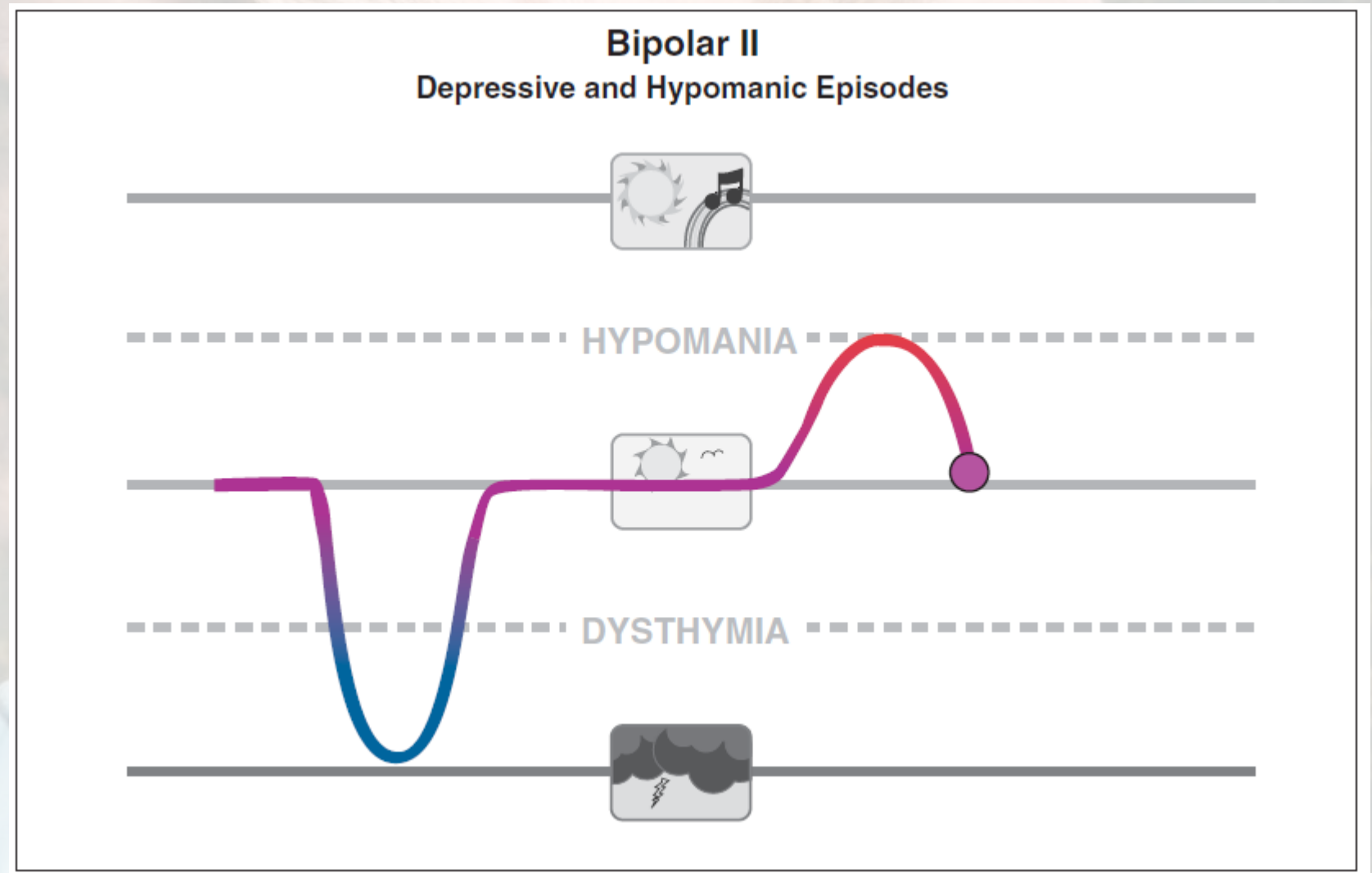




TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

CARACTERÍSTIQUES





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

CARACTERÍSTIQUES

Schizophrenia and Bipolar Disorder *Dichotomous Disease Model*

<u>Schizophrenia</u>	<u>Schizoaffective Disorder</u>	<u>Bipolar Disorder</u>
• psychosis • chronic, unremitting • poor outcome • “even a trace of schizophrenia is schizophrenia”	• psychosis - and • mania • mood disorder	• mania • mood disorder • cyclical • good outcome • “even a trace of a mood disturbance is a mood disorder”



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

CARACTERÍSTIQUES

- ❖ Trastorn mental greu, recurrent i incapacitant
- ❖ Episodis de **depressió i mania** (de manera extrema)
- ❖ **Períodes de recuperació i recaiguda** (trastorn crònic)



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

1. Trastorn bipolar

SIMPTOMATOLOGIA

- Irritabilitat
- Hiperactivitat
- Disminució de la necessitat de dormir (manifesta estar descansat i animat)
- Ràpida fugida d'idees
- Idees expansives
- Deliris de grandesa
- Augment de l'impuls sexual
- Sentiments d'eufòria
- Realitza despeses excessives i inapropiades
- Al·lucinacions (a vegades)



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

El liti (ió)

- Introduït en psiquiatria en 1949 per John Cade

FARMACOCINÈTICA

- Propietats terapèutiques úniques i diferents a altres agents que s'utilitzen com a estabilitzadors de l'hum
- Bona i ràpida absorció per totes les vies
- Efecte anti-euforitzant té un **període de latència de 7 a 10 dies**
- Combinació amb **neurolèptics** en **episodis aguts de mania** (disminució de l'agitació i al·lucinacions)
- **NO** actua en **persones sense trastorn**





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

INDICACIONS

- ❖ Episodis aguts de **mania i hipomania**
- ❖ Prevenció **episodis recurrents** de la malaltia (**NO** produeix tolerància)
- ❖ Tractament i prevenció d'episodios de depressió (trastorn bipolar)
- ❖ Trastorns de depressió major recurrent (amb depressius)
- ❖ Prevenció del suïcidi, d'autoagressions deliberades i morts





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

EFFECTES SECUNDARIS

Efectiu solament en un 40 o 50% dels pacients
Menys efectiu amb cicles ràpids de depressió/mania.

Problemes de tolerabilitat per nombrosos efectes secundaris.





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

EFFECTES SECUNDARIS

A CURT TERMINI

- Síntomes gastrointestinals (restrenyiment, nàusees, vòmits, diarrea, sabor metàl·lic)
- Augment de pes
- Pèrdua del cabell
- Acne
- Tremolors (sobretot en mans)
- Feblesa muscular
- Poliúria amb polidipsia
- Sedació (somnolència i letargia).
- Trastorns cognitius e incoordinació

A LLARG TERMINI

- Tiroides
- Renyó

**DINS DEL MARGE
TERAPÈUTIC**



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

EFFECTES SECUNDARIS

Estret marge terapèutic:

necessari el control del nivell de liti en el plasma sanguini.



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

MECANISME D'ACCIÓ

- Incert.
- Pot alterar el transport cel·lular d'altres ions com el sodi i actuar en diversos llocs de transducció de senyal localitzats més enllà dels Rs.
- Un dels llocs d'acció són: els **sistemes de segon missatger actuant**:
 - com a inhibidor de l'enzim monofosfatasa inositol
 - com a modulador de proteïnes G
 - en la regulació de l'expressió de gens que codifiquen factors de creixement
- Intervenien en processos de plasticitat neuronal per la interacció en cascades de transducció mitjançant la inhibició del glucogen sintetasa cinasa 3 i la protein cinasa C.



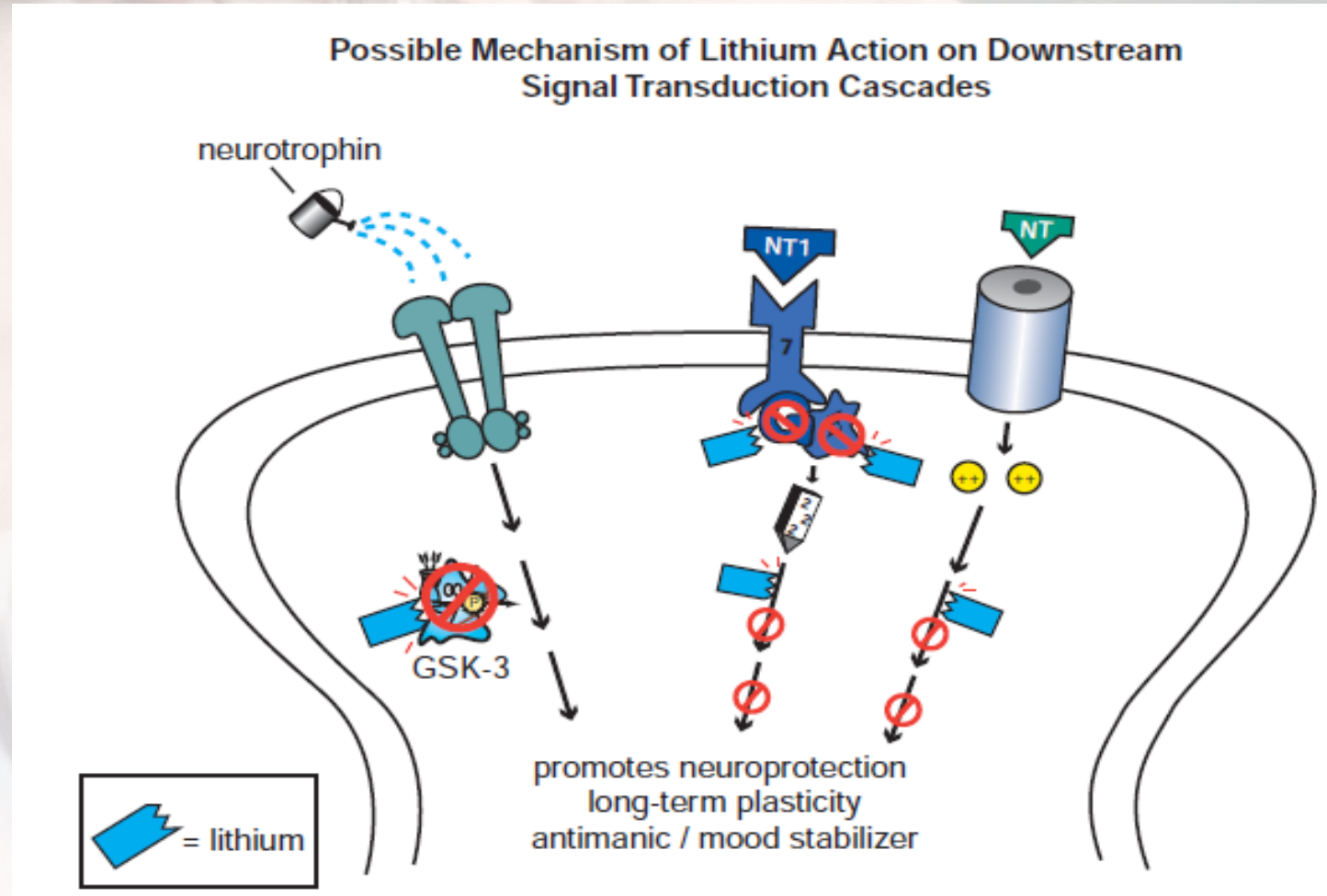
TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

MECANISME D'ACCIÓ

Un dels llocs d'acció són: els **sistemes de segon missatger actuant:**

- com a inhibidor de l'enzim monofosfatasa inositol
- com a modulador de proteïnes G
- en la regulació de l'expressió de gens que codifiquen factors de creixement





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

2. Liti: Ús clínic. Mecanisme d'acció. Efectes secundaris.

MECANISME D'ACCIÓ

En relació amb el seu efecte terapèutic, el liti **altera el transport d'ions** com:

- Na^+
- K^+
- Ca^{++}
- Mg^{++}
- Inhibeix la DA
- Incrementa la funció GABA (acció anti maníaca), la qual cosa explicaria la seua capacitat de controlar l'excés conductual
- Augmenta la síntesi i recanvi o "turnover" de serotonina, sobretot en l'hipocamp
- Disminueix la funcionalitat de $\text{Rs } 5\text{HT}_2$ i α_2 (igual que els ATC) (relacionat amb efecte antidepressiu).
- Millora els ritmes circadianis desincronitzats.



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

- **Anticonvulsius:**
- **Carbamazepina**
- **Valproat sòdic**
- **Oxcarbamepina**
- **Lamotrigina**
- **Gabapentina**
- **Pregabalina**
- **BDZ: Clonazepam, Lorazepam**
- **L-triptòfan**
- **Tirosina**
- **Bupropion**



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

CARBAMAZEPINA

INDICACIONS

- ❖ Situacions de **mania aguda** per a pacients que no responen al liti
- ❖ Com a prevenció (profilaxi)
- ❖ Dolor neuropàtic
- ❖ Efecte ansiolític
- ❖ Anticonvulsiu



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

CARBAMAZEPINA

MECANISME D'ACCIÓ

- ❖ Inhibeix els **canals de sodi dependents de voltatge** (episodios de mania)
- ❖ Actua sobre **canals de calci i potassi** → interfereix la hiperexcitabilitat cel·lular (modulador del sistema GABA) → antiepilèptic



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

CARBAMAZEPINA

EFFECTES SECUNDARIS

- ❖ Sedant
- ❖ Supressor medul·la òssia (monitoratge del recompte de les cèl·lules sanguínies)
- ❖ **Inhibició enzimàtica** del citocrom P450
- ❖ **Toxicitat fetal** provocant defectes en el tub neural



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

**VALPROAT SÒDIC=
ÀCID VALPROIC**

INDICACIONS

- ❖ Situacions de **mania aguda** per a pacients que no responen al liti
- ❖ Com a prevenció (profilaxi)
- ❖ Eficax en migranya
- ❖ Efecte ansiolític
- ❖ Anticonvulsiu



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

VALPROAT SÒDIC=
ÀCID VALPROIC

MECANISME D'ACCIÓ

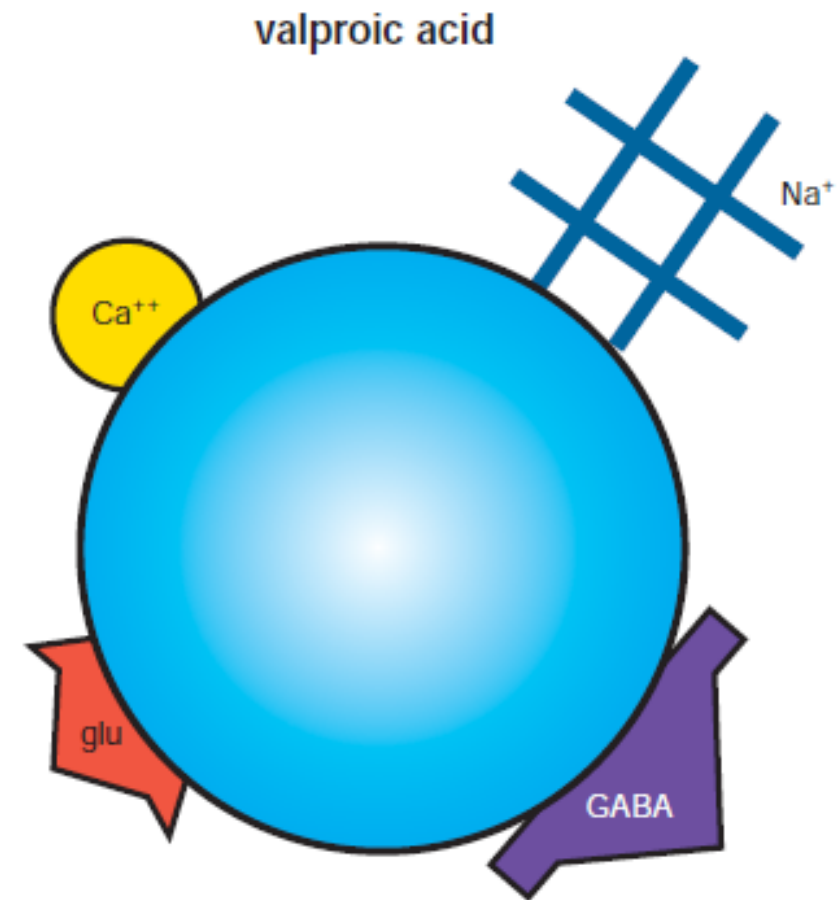


Figure 8-4. Valproic acid. Shown here is an icon of the pharmacological actions of valproic acid, an anticonvulsant used in the treatment of bipolar disorder. Valproic acid (also valproate) may work by interfering with voltage-sensitive sodium channels (VSSCs), enhancing the inhibitory actions of γ -aminobutyric acid (GABA), and regulating downstream signal transduction cascades, although which of these actions may be related to mood stabilization is not clear. Valproate may also interact with other ion channels, such as voltage-sensitive calcium channels (VSCCs), and also indirectly block glutamate actions.



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

VALPROAT SÒDIC=ÀCID VALPROIC

MECANISME D'ACCIÓ

1 Inhibeix els **canals de sodi dependents de voltatge** (anticonvulsiu)

2 Potència acció GABA

3 Regula cascada de transducció de senyals intracel·lulars

Flux d'ions Na^+

Alliberament
glutamat (NT)

Alliberament GABA

Recaptació

Inactivació metabòlica
(alentiment)

~~fosfatasas C~~

~~glucogen sintetasa~~ cinasa 3

Neuroprotecció i plasticitat a
llarg termini





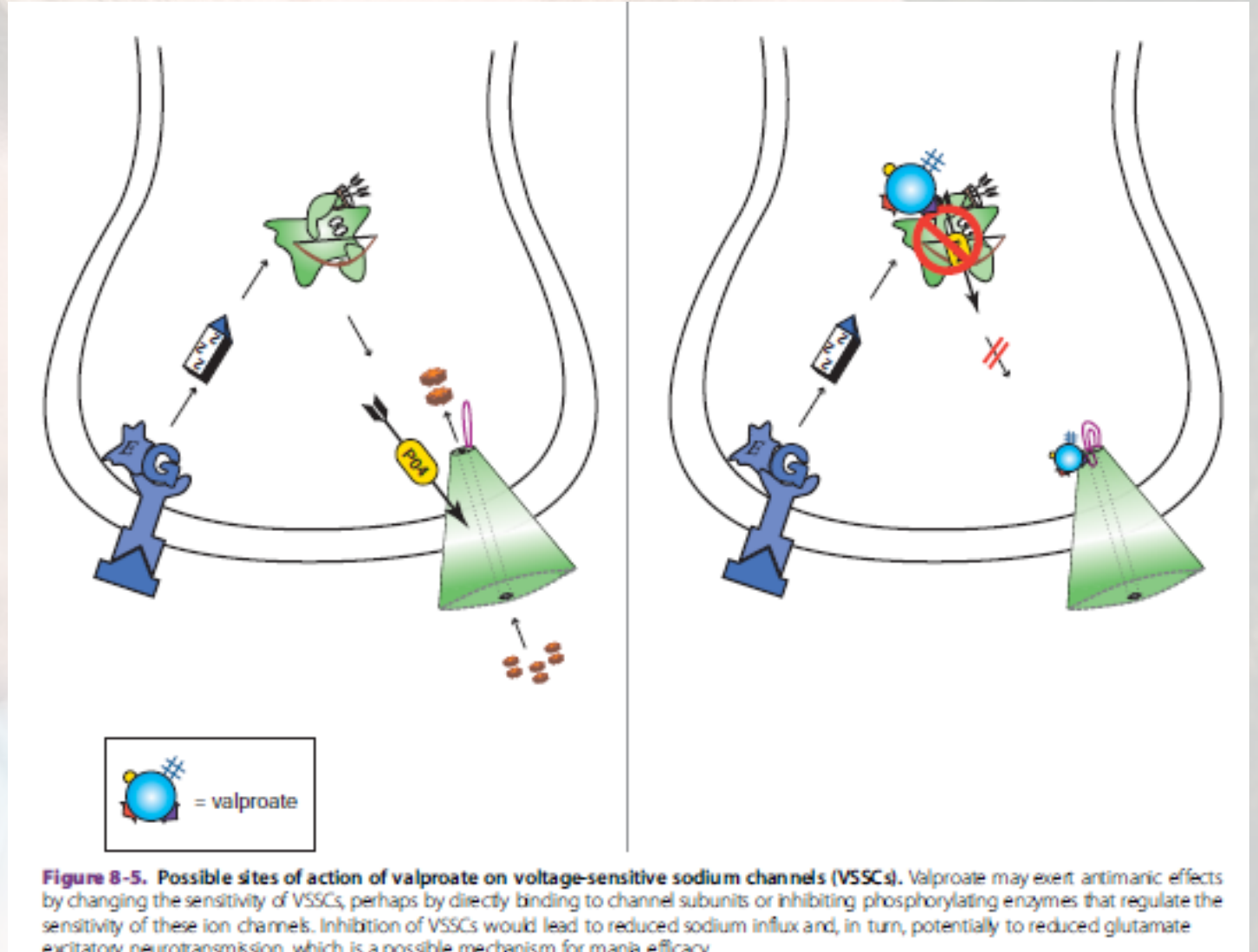
TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

VALPROAT SÒDIC=
ÀCID VALPROIC

MECANISME D'ACCIÓ

1





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

VALPROAT SÒDIC=
ÀCID VALPROIC

MECANISME D'ACCIÓ

2

Possible Sites of Action of Valproate on GABA

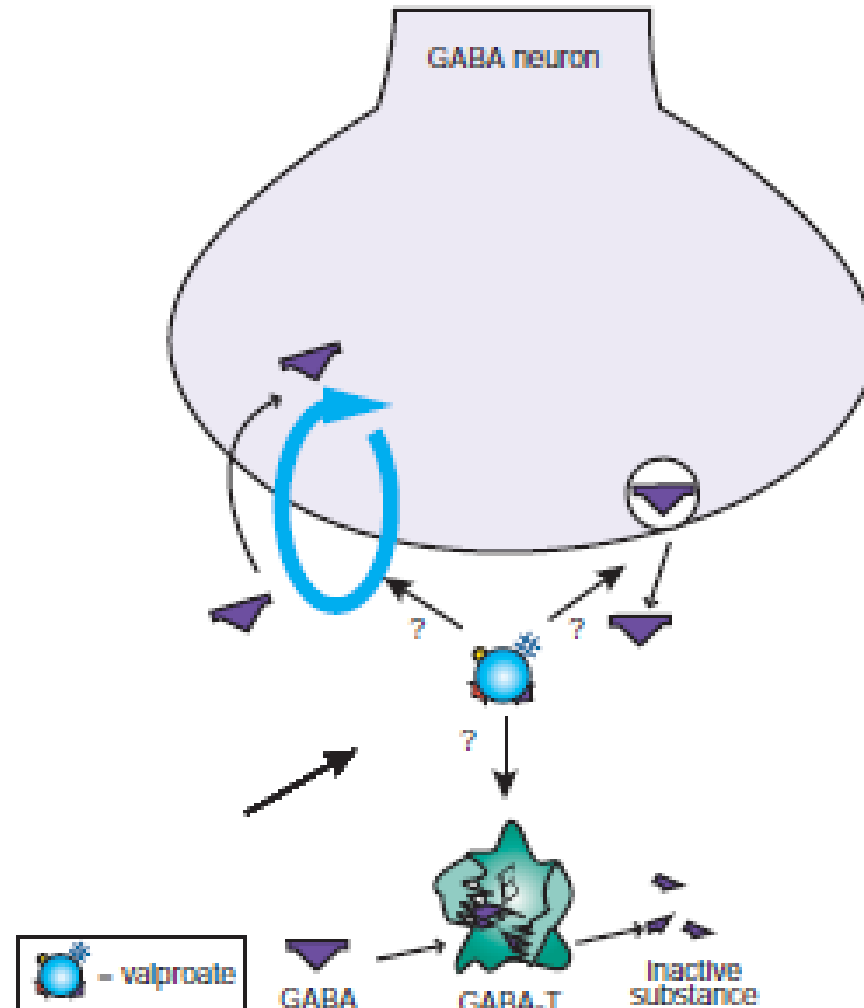


Figure 8-6. Possible sites of action of valproate on γ -aminobutyric acid (GABA). Valproate's antimanic effects may be due to enhancement of GABA neurotransmission, perhaps by inhibiting GABA reuptake, enhancing GABA release, or interfering with the metabolism of GABA by GABA transaminase (GABA-T).



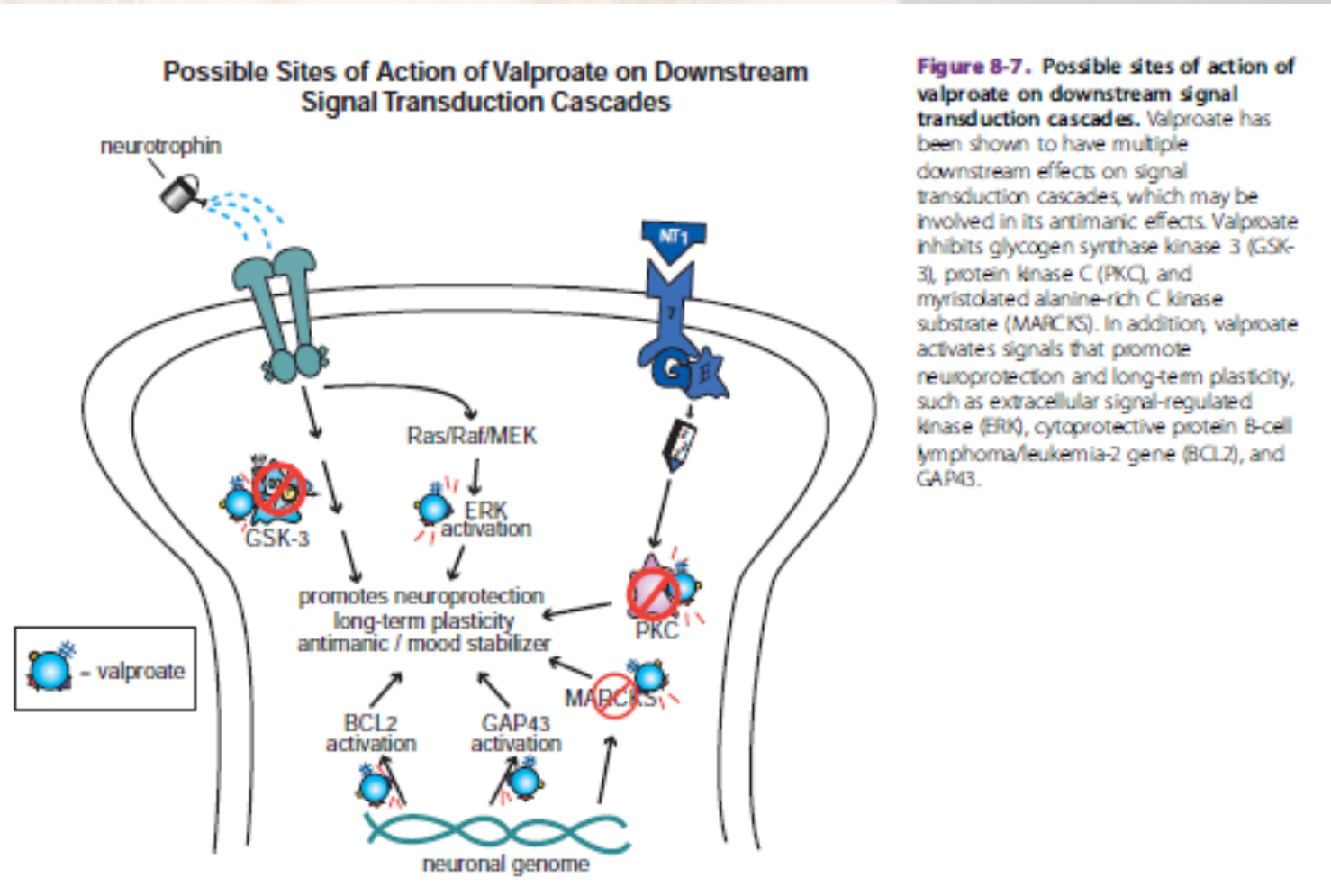
TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

VALPROAT SÒDIC=
ÀCID VALPROIC

MECANISME D'ACCIÓ

3





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

**VALPROAT SÒDIC=
ÀCID VALPROIC**

EFFECTES SECUNDARIS

- ❖ Sedació
- ❖ Pèrdua transitòria de pèl
- ❖ Augment de l'apetit
- ❖ Augment del pes

TRACTAMENT CRÒNIC

- ❖ Toxicitat hepàtica
- ❖ Alteracions metabòliques
- ❖ Amenorrea
- ❖ Ovari poliquístic



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

OXCARBAMAZEPINA

INDICACIÓ

- ❖ Anticonvulsiu

EFFECTES SECUNDARIS

- ❖ Menor toxicitat medul·lar que carbamazepina
- ❖ Eficàcia menys clara que carbamazepina

NO són estabilitzadors de l'estat d'ànim a l'ús



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

LAMOTRIGINA

MECANISME D'ACCIÓ

- ❖ Bloqueig canals de Na^+
- ❖ Inhibició glutamat

INDICACIÓ

- ❖ Depressió bipolar

NO són estabilitzadors de l'estat d'ànim a l'ús



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

GABAPENTINA

PREGABALINA

MECANISME D'ACCIÓ

- ❖ Bloqueig canals de Ca^{++} dependent de voltatge
- ❖ Actuen en Rs alfa 2
- ❖ Minoren alliberament glutamat

INDICACIÓ

- ❖ Dolor
- ❖ Ansietat
- ❖ Insomni

NO estan aprovats com a estabilitzadors de l'estat d'ànim

NO són estabilitzadors de l'estat d'ànim a l'ús



TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

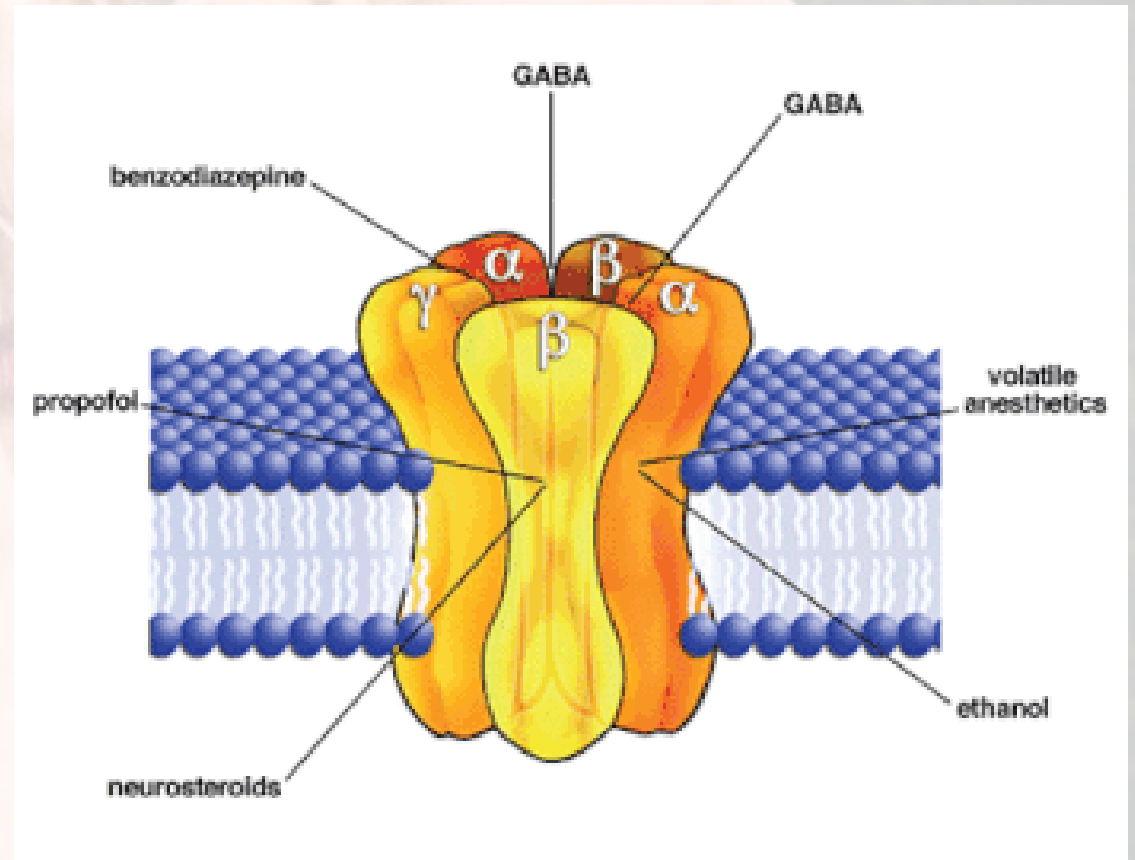
BENZODIAZEPINES

CLONAZEPAM

LORAZEPAM

MECANISME D'ACCIÓ

- ❖ Augmenta clor → inhibició neuronal
- ❖ Clonazepam: efecte sobre serotonina
- ❖ Lorazepam: agonista del R. GABA A





TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

ANTAGONISTES DE CALCI

Augment glutamat està relacionat amb l'aparició de depressió bipolar i la fase maníaca.

MECANISME D'ACCIÓ

- ❖ Bloqueig canals "lents" del Ca^{++} → impedeix alliberament de glutamat, disminuint activitat glutamatèrgica

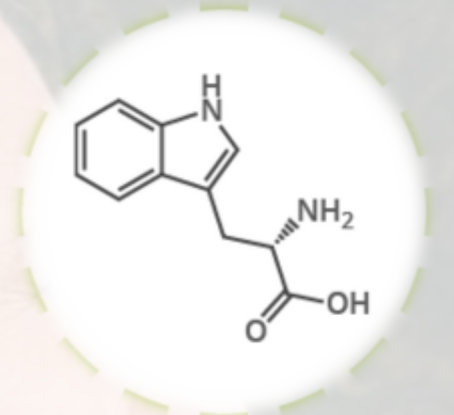


TEMA 8. Estabilitzadors de l'estat d'ànim

3. Altres estabilitzadors de l'humor

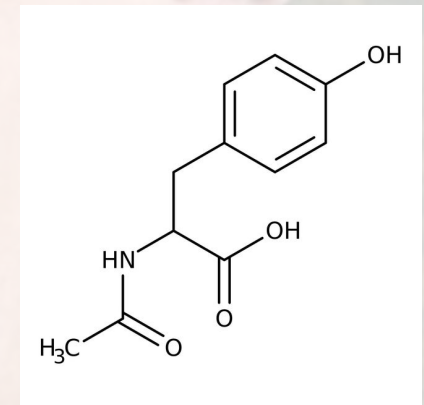
PRECURSORS DE SEROTONINA

L-TRIPTÒFAN



PRECURSORS DE DA i NA

TIROSINA



BUPROPION

→ inhibició de la recaptació de DA i NA