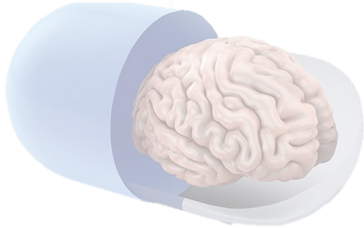
VNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Psicología y Logopedia



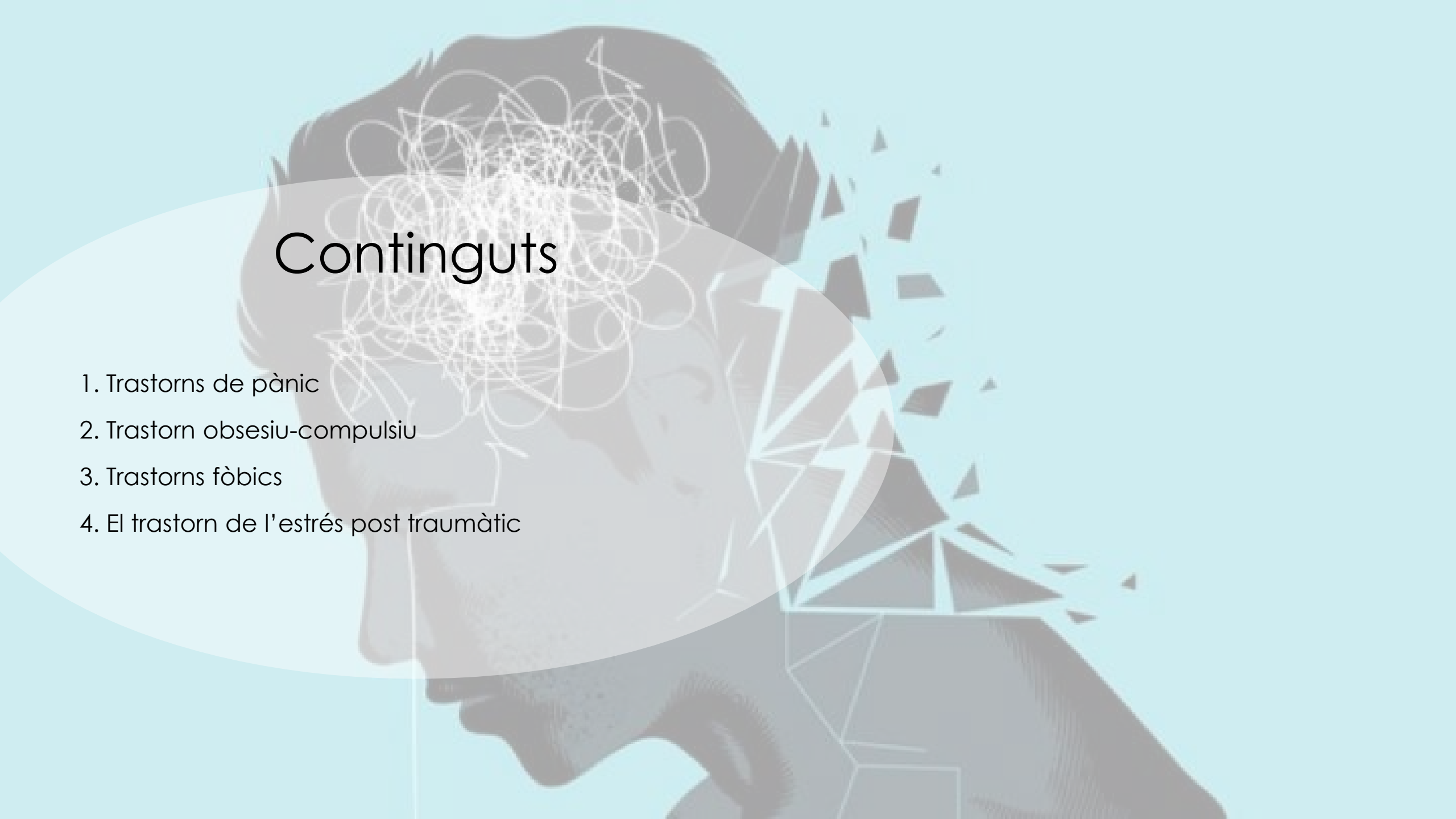
Tema 11

Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

Psicofarmacologia

Grau en Psicologia 2021-2022

Carmen Carceller Zazo, PhD
Departament de Psicobiologia



Continguts

1. Trastorns de pànic
2. Trastorn obsesiu-compulsiu
3. Trastorns fòbics
4. El trastorn de l'estrés post traumàtic

1. Trastorns de pànic

Atac de pànic

- Episodi de terror inesperat + **símptomes**:
  - Palpitacions
  - Suor
  - Tremolors
  - Esgarrifances
  - Dolor
  - Malestar toràcic
  - Nàusees o molèsties abdominals
  - Vertigen
  - Inestabilitat
  - Por de morir-se
  - Por de tornar-se boig o perdre el control

- **Simptomatologia** arriba al màxim en **10 minuts**

- Molts trastorns psiquiàtrics cursen amb atacs de pànic i aquests poden ser desencadenats per unes certes situacions específiques.

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

1. Trastorns de pànic

Trastorn de pànic

- Afecta fins a un 2% de la població sent més freqüent en les dones.

- Sembla existir una base genética→es presenta amb major freqüència en parents pròxims (estudis de família indiquen que ho pateixen el

30% de parents de primer grau) i existeix una concordança del 40% entre bessons monozigòtics. A més es produeix concomitància amb l'aparició de trastorns d'ansietat, ja que en l'interval entre atacs de pànic, es pot patir ansietat anticipatòria, la qual cosa desenvolupa altres trastorns (p.e. agorafòbia).

En relació amb la base biològica del trastorn de pànic, s'han formulat diferents hipòtesis derivades de l'observació que es pot induir la simptomatologia d'un atac de pànic utilitzant diferents substàncies, com veurem a continuació.

- Alteració de NT:
  - Un excés de NA (indicaria l'existència de major reactivitat del SNA)
  - juntament amb desequilibre en la neurotransmissió GABAérgica (indicaria poca capacitat de modular o frenar la neurotransmissió)

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

1. Trastorns de pànic

La bona resposta observada després de l'administració de ISRS planteja la intervenció de la **neurotransmissió serotoninèrgica.**

a) **La teoria d'un excés inicial de NA:**
Pacients són **hipersensibles als antagonistes alfa2** i **hiposensibles als agonistas alfa2**.
Pacients amb **antecedents d'atac de pànic** la injecció de yohimbina (antagonista dels Rs alfa2)→ promou l'alliberament de NA i tala el fre de l'autoreceptor NA presinàptic→provoca una resposta exagerada que inclou atacs de pànic.
La cafeïna provoca aquest efecte → antagonista de l'adenosina i pot actuar sinèrgicament amb la NA.
Una **altra teoria relativa al substrat biològic del trastorn de pànic** planteja que els **atacs de pànic** en aquest trastorn són el **resultat d'anomalies en la funció respiratòria**.
Aquesta teoria es basa en el fet que la **inhalació de diòxid de carboni** provoca atacs de pànic en determinats subjectes que **mostren hipersensibilitat al diòxid de carboni**.
Una altra demostració a favor de la teoria és que davant la **injecció d'àcid làctic** (un estimulant respiratori), els **subjectes amb el trastorn responen amb atac de pànic** ja que de manera natural presenten **hiperventilació**.

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

1. Trastorns de pànic

La bona resposta observada després de l'administració de ISRS planteja la intervenció de la **neurotransmissi serotoninèrgica.**

b) Una **altra hipòtesi planteja l'existència d'un desequilibri en la modulació del GABA**.
La capacitat del lloc d'unió de les BZD per a modular la neurotransmissió de GABA està desequilibrada.
En els subjectes amb trastorn de pànic i amb atacs de pànic freqüents podria succeir que el cervell fabricara menys "benzodiacepines endògenes", o la sensibilitat del propi lloc d'unió benzodiacepínic estiguera alterada.
Els estudis anatòmics utilitzant **tomografia per emissió de positrons** (*PET) evidencien que **durant la crisi de pànic** es produeix una **disminució del flux sanguini en el còrtex orbitofrontal dret, en el còrtex cingulat anterior i en el còrtex temporal anterior**.
Resultats col·laterals obtinguts en dones amb fòbia a les aranyes durant l'exposició a vídeos d'aranyes:van totes van experimentar por

- Pacients amb atac de pànic→ **reducció en l'activitat de l'escorça frontal**
- **Pacients SENSE atac de pànic→ increment en l'activitat de l'escorça frontal**

Elevada activitat de l'escorça frontal reflecteix una activació dels mecanismes cerebrals implicats en el control de la por.

1. Trastorns de pànic

Tractament farmacològic

BZD

- **BZD d'alta potencia**
- "**Economia de benzodiazepines**" → es poden utilitzar en cas necessari (quan sorgeix la crisi de pànic) però amb moderació. P.e. ús en l'inici del tractament i continuar posteriorment amb altres fàrmacs.

Antidepressius

- **Antidepressius** presenta avantatges enfront de les BZD → es poden utilitzar a llarg termini.

1. Trastorns de pànic

Tractament farmacològic

ATC

ATC (**imipramina i clomipramina**) → els més estudiats mostrant la seua eficàcia en aquest trastorn.

Avantatges dels ATC:

- l'administració d'una única dosi/día
- **NO** produeixen **dependència fisiològica**
- **NO** produeixen **síndrome d'abstinència**
- **NO** és **necessària la restricció alimentària**

Desavantatges dels ATC:

- Efectes secundaris:
  - colinèrgics

1. Trastorns de pànic

Tractament farmacològic

IMAO

Avantatge

- **NO** produeixen **tolerància** o **dependència** ni activació (característica dels *ISRS) i desenvolupen **Menys efectes colinèrgics** que els ATC

Desavantatges

- Augment de pes
- Hipotensió ortostàtica
- Disfunció sexual
- Restriccions alimentàries

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

1. Trastorns de pànic

Tractament farmacològic

ISRS

ISRS + **BZD**

ISRS + **Reforçador de ISRS**

ISRS o ISRN + **BZD**

Gabapentina | **IMAO** | **Mirtazapina**

Pregabalina | **ATC** | **Trazodona**

Desavantatges

Augment d'ansietat a l'inici del tractament (s'evita amb l'administració conjunta amb BZD)

- Hipotensió ortostàtica
- Disfunció sexual
- Restriccions alimentàries

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

1. Trastorns de pànic

Teràpia cognitiu-conductual → Opció al tractament farmacològic

Teràpia cognitiva

Identifica les distorsions cognitives i les modifica

Teràpia conductual

Modifica les respostes del pacient, sovint utilitzant l'exposició a situacions o estímuls fisiològics que estan associats amb els atacs de pànic.

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

1. Trastorns de pànic

Teràpia cognitiu-conductual → Opció al tractament farmacològic

- **Bons resultats** segons dades obtingudes mitjançant **ressonància magnètica funcional** p.e. en pacients amb **fòbia simple**.

- Reversió de l'increment de la provocació fòbica (aranyes) en el **còrtex prefrontal dorsolateral** i la **circumvolució parahipocàmpica**.

  El **tractament terapèutic** eficaç **modifica els circuits neurals** associats a **l'ansietat patològica.**

Teràpia cognitiu-conductual + **Teràpia farmacològica** = **Efectiu**

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

- Prototip de trastorn **impulsiu-compulsiu**
- S'inclou sovint dins dels trastorns d'ansietat
- Estudis epidemiològics→ afecta a un de cada 50 adults i a un de cada 200 xiquets
- Inici el trastorn→ a l'inici de l'edat adulta o en la infancia
- Síndrome caracteritzada per:
  - **obsessions** (pensaments que no es poden evitar, sorgeixen de manera repetitiva, solen ser desagradables i produeixen un alt nivell d'ansietat)
  - i/o **compulsions** (conductes que no es poden deixar de realitzar, molt repetitives i que manquen d'una funció concreta)

Compulsions poden fer-se tan absorbents que arriben a obstaculitzar la vida personal del subjecte

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

- Pacients amb TOC reconeixen que els seus pensaments i comportaments **NO** tenen sentit i desitgen desesperadament desprendre's d'ells, però no poden.
- El tipus de pensament obsessiu que presenten es relaciona amb contaminació a la qual s'exposen, tindre-ho tot en ordre o la presència de dubte continu sobre qualsevol tema.
- El subjecte experimenta una intensa necessitat de realitzar conductes per a acabar amb això, i els realitza de forma estereotipada i contínua.
- **Compulsivitat més comuns:**
  - fer comprovacions
  - la neteja

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

Existeix una alta comorbilitat amb altres trastorns:

- depressió (30%)
- fòbies específiques (48%)
- fòbia social (15%)
- trastorn de pànic amb o sense agorafòbia (15%)
- TAG
- TEPT (p.e. començar amb rituals de neteja després d'una violació).

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

- Estudis de famílies (17% dels pares)
- Estudis de bessons (la concordança en monocigots és del 67%)

Suggereixen l'existència d'un component genètic en l'etiologia del TOC però no s'han identificat els productes gènics anormals.

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

Gilles de la Tourette ⟷ **TOC**

"tics del cos"

"tics de la ment"

Disfunció dels ganglis basals→ un mateix factor genètic es manifestaria com a "tics" o com a "compulsions i obsessions".

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

Activitat neuronal anormal i mal o disfuncions en els ganglis basals, la circumvolució cingulada i l'escorça prefrontal.

HIPÒTESI

Es pot haver produït mal en aquestes zones cerebrals,

- Traumatisme durant el part
- Encefalitis
- Infecció que podria desencadenar una resposta autoimmune que danya a determinades parts de l'encèfal, específicament els ganglis basals.

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

ESTUDIS DE NEUROIMATGE FUNCIONAL	ESTUDIS DE RESONÀNCIA MAGNÈTICA FUNCIONAL
Després del tractament, la millora dels símptomes (menys obsessió i compulsió) correlaciona amb disminució de l'activitat en l'escorça prefrontal;	Quan els pacients sostenien objectes "contaminats" es produïa una major activitat en l'escorça cingulada anterior, ganglis basals, amígdala i zones de l'escorça prefrontal.

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

ALTERACIONS DELS NT

1

Hipòtesi SEROTONINÈRGICA

- Estudis sobre tractament farmacològic amb clomipramina
- Planteja que el TOC es relaciona amb alteracions en la 5HT
- S'argumenta que els ATC amb efectes febles sobre la 5HT **NO** són efectius en el TOC, mentre que els ISRS sí que ho són
- La millora dels símptomes correlaciona amb una disminució dels nivells de 5-HIAA→ apunta a l'existència de canvis en la funció serotoninèrgica.

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

40% dels subjectes que presenten TOC **NO** milloren amb ISRS

2 **Hipòtesi dopaminèrgica** planteja alteracions en la neurotransmissió de la DA

- Els estudis en animals d'experimentació → **dosis altes d'agonistas dopaminèrgics** es produeixen **moviments estereotipats**.
- Relació entre els **símptomes del TOC i altres trastorns associats amb alteració dopaminèrgica** (fàrmacs que bloquegen la neurotransmissió, els **neurolèptics**, milloren els símptomes en alguns pacients)

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

40% dels subjectes que presenten TOC **NO** milloren amb ISRS

3 **Hipòtesi de la interacció DA i 5HT**

- Tots dos sistemes comparteixen **projeccions cap als ganglis basals** (des de la substància negra per a la DA i des del rafe per a la 5HT).
- **Disminució de la influència tònica inhibidora de la 5HT sobre les neurones de DA** poguera conduir a un **increment de la funció dopaminèrgica** en **els ganglis basals**.

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

Fàrmacs eficaços: provoquen inhibició de la recaptació de 5HT i no la de NA. Tb Clomipramina (ATC)

ISRS

CLOMIPRAMINA (ATC)

- S'utilitzen en majors dosis que en el tractament de la depressió
- Tarden més a fer efecte (fins a 12 setmanes)
- Pacients presenten una **alta taxa de recaiguda**
- Recuperació dels símptomes no és completa (reducció del 35% dels símptomes després de 12 setmanes de tractament)

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

ISRS

❖La **resposta terapèutica del TOC és diferent a la resposta observada en la depressió**:

❖ En el TOC, la millora pot ser menys dependent de la disponibilitat immediata de 5HT que en la depressió, plantejant que l'actuació terapèutica dels ISRS pot estar realitzant-se per vies diferents en cada trastorn.

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

Encara que l'efecte combinat de la teràpia i els ISRS pot ser molt més potent que l'ús per separat, sembla ser que en el TOC s'han d'administrar ISRS indefinidament.

Tractament coadjuvant

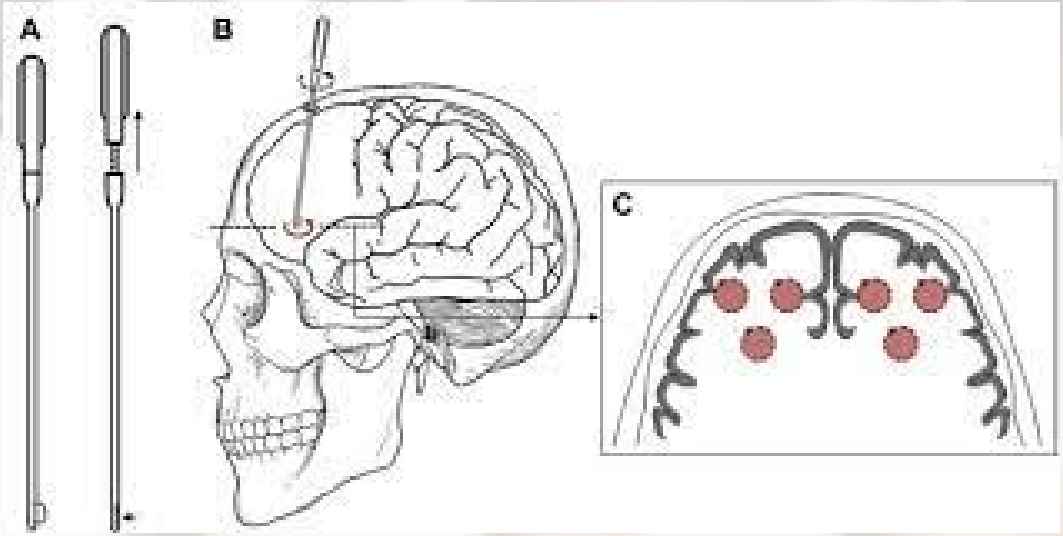
BUSPIRONA	agonista parcial 5HT1A
FENFLURAMINA	alliberador de 5HT
TRAZODONA/NEFAZODONA	ASIR
CLONAZEPAM	BZD
TERÀPIA CONDUCTUAL	
Antipsicòtics atípics	
Hipnòtics	
Liti	
Estimulació cerebral profunda	

2. Trastorn obsessiu compulsiu (TOC)

Casos extremadament greus, rebels a tots aquests tractaments

CINGULOTOMIA

- Pocediment neuroquirúrgic
- Secciona el circuit neuronal que connecta l'escorça amb els ganglis basals
- S'aconsegueix un alleujament



TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

3. Trastorns fòbics

Són trastorns en els quals la **situació d'ansietat** únicament apareix en **determinades circumstàncies**

- **Fòbia simple o específica:** por excessiva i irracional davant **objectes o situacions determinades** (animals, volar amb avió)
- **Fòbia social:** por irracional en **situacions socials** en les quals el subjecte se sent exposat a altres persones (parlar en públic)
- **Agorafòbia:** ansietat apareix en situacions en les quals seria **difícil escapar**, o **obtindre ajuda** en cas de patir un atac de pànic

Provoquen una **resposta de fugida** i a **llarg termini conducta d'evitació** i **generalització de la resposta de fugida i evitació**

3. Trastorns fòbics

Base biològica dels trastorns fòbics

- Semblant a la del **trastorn de pànic**.
- En **fòbia social** a més una **hiperactivitat noradrenérgica**→ rubor, tremolor i taquicàrdia.

- **Estudis de neuroimatge**→implicació dels ganglis basals, l'amígdala i diverses regions corticals.
- Els factors hereditaris i ambientals interaccionen en la seua aparició.

3. Trastorns fòbics

Base biològica dels trastorns fòbics

- En **fòbies específiques** →tractament d'elecció→**teràpia de conducta**
  - Cap fàrmac ha demostrat la seua efectivitat de forma aïllada
  - Fàrmacs→podrien tindre un **efecte additiu a la teràpia de conducta**

TEMA 11. Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

3. Trastorns fòbics

Base biològica dels trastorns fòbics

- **Tractament farmacològic de Trastorns fòbics**: tenen capacitat d'afectar les vies de neurotransmissió que medien la resposta de fugida i evitació

ISRS **IMAO** **Beta blocador** **Clonidina** **BZD**

- **Tractaments psicoterapèutics:** són les **teràpies de tall cognitiu-conductual** i en un enquadrament de grup→ han mostrat millors resultats.
- Els **fòbics socials** presenten i mantenen **grans distorsions cognitives en les situacions socials→reestructuració cognitiva** pot ser d'ajuda.
- **Teràpia d'exposició** pot ser aplicada amb èxit si els estímuls provocadors de l'ansietat entren dins dels temes habituals a tractar en el grup.

4. Trastorn d'estrés postraumàtic (TEPT)

- **Atacs d'ansietat o pànic** produïts per **una resposta donada amb anterioritat** i **provocada per diferents situacions d'intensa violència abusiva i/o morts.**

- El **record posterior** produirà la **mateixa activació visceral** (por/tremolors) que el fet original.
- Símptomes fisiològics:

- Dificultat per a dormir o mantindre el somni,
- Irritabilitat
- Atacs d'ira
- Dificultat per a concentrar-se
- Agment de reaccions a sorolls o moviments bruscos

La **presentació és alta**→es produeix simptomatologia posttraumàtica entre el 1-14% de la població fins al 58%.

4. Trastorn d'estrés postraumàtic (TEPT)

Base biològica del TEPT

Hiperactivitat del sistema noradrenèrgic amb resposta de **sobresalt exagerada i hiperexcitació autònoma.**

Hipocamp relacionat amb problemes de memòria associats al trastorn→disminució del volum de l'hipocamp→podria provocar una resposta anormal a l'estrés (l'hipocamp no integra i contextualitza de manera adequada).

4. Trastorn d'estrés postraumàtic (TEPT)

Base biològica del TEPT

El **model psicobiològic** entén que:

a) existeix una **evitació d'estímuls associats amb el trauma original** (condicionament de la por)

b) una **fallada dels mecanismes d'extinció de la memòria** (possiblement a causa de nivells baixos de cortisol)

c) una **sensibilització conductual** (estressors repetits augmenten la funció DA en el cervell).

4. Trastorn d'estrés postraumàtic (TEPT)

Base biològica del TEPT

Tractament:

- ISRS
- ISRN

per a evitar els efectes potenciadors de BZDs + alcohol i drogues

- Gabapentina
- Pregabalina
- ATC
- IMAO

BZD — **Alprazolam**

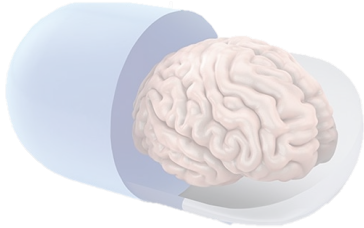
Si NO existeix risc d'associació amb alcohol

Millora:
- l'ansietat
- l'insomni
- irritabilitat

antagonista alfa 1

- La nit
- Previndre l'aparició de malsons

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultad de Psicología y Logopedia



Tema 11

Bases biològiques i tractament farmacològic de trastorns amb simptomatologia ansiosa

Psicofarmacologia

Grau en Psicologia 2021-2022

Carmen Carceller Zazo, PhD
Departament de Psicobiologia