

CONCEPTOS BÁSICOS DE PSICOFARMACOLOGÍA

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

PFOL02008

Historia de la Psicofarmacología (1)

Años 30s :

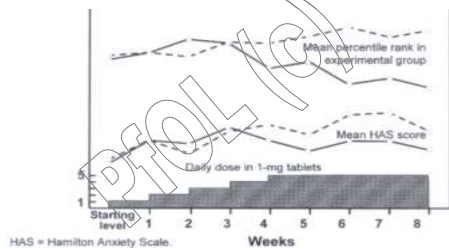
- comas insulínicos (esquizofrenia) (Sakel, 1933)
- tonoclonoterapia cardiozólica (Von Meduna, 1935)
- psicocirugía (Egas Monis, 1936)
- electrochoque (Cerletti y Bini, 1938)

PFOL02008

Historia de la Psicofarmacología (2)

Años 40s :

Reserpine vs. Placebo



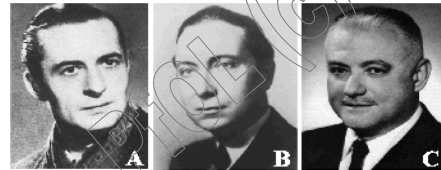
HAS = Hamilton Anxiety Scale.

Yonkman et al. Ann NY Acad Sci 1955; 61-1

PFOL02008

Historia de la Psicofarmacología (3)

Años 50s : Discovery and clinical introduction of chlorpromazine



Henri-Marie Laborit (A), Jean Delay (B) and Pierre Deniker (C)

F. López-Muñoz et al. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28 (2004) 295-298

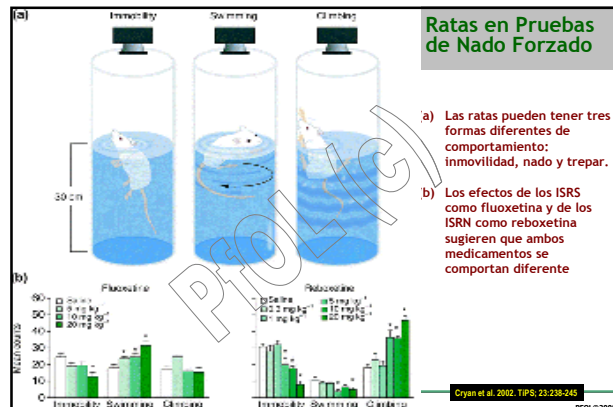
PFOL02008

Fuentes de Nuevos Medicamentos

- Modificaciones químicas de una molécula conocida
- Exploración al azar de nuevos químicos
- Diseño racional de medicamentos
- Biotecnología y clonación genética

Pero, Cómo probar su eficacia y seguridad?

PFOL02008



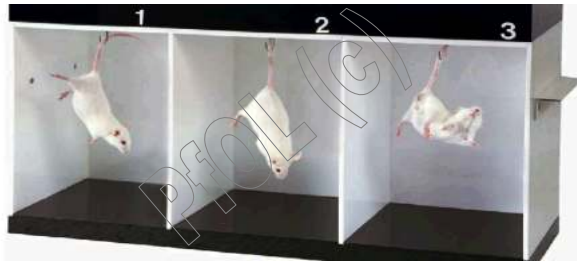
Ratas en Pruebas de Nado Forzado

- Las ratas pueden tener tres formas diferentes de comportamiento: inmovilidad, nado y trepar.
- Los efectos de los ISRS como fluoxetina y de los ISRN como risperidina sugieren que ambos medicamentos se comportan diferente

Cryan et al. 2002, TIPS, 23:238-245

PFOL02008

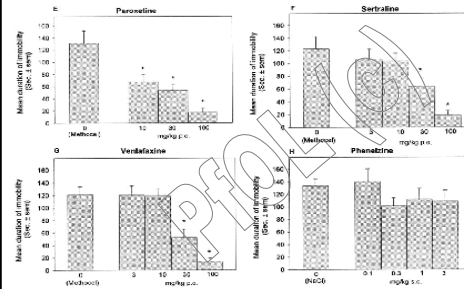
La Prueba de Suspensión de la Cola como Modelo para Evaluar la Actividad Antidepresiva



Cryan et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 28 (2005) 571-625

PFOL02008

La Prueba de Suspensión de la Cola como Modelo para Evaluar la Actividad Antidepresiva (2)

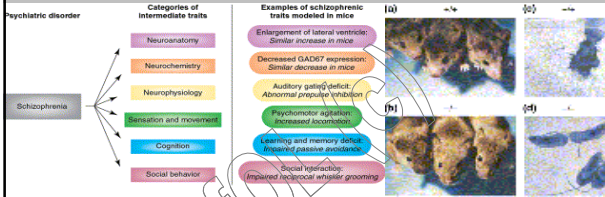


Efectos de los antidepresivos en la inmovilidad provocada por suspensión de la cola en ratones. Los asteriscos indican diferencias respecto a los ratones tratados con vehículo ($p < 0.05$).

Cryan et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 28 (2005) 571-625

PFOL02008

Modelos en Ratones de Esquizofrenia (Gen Dvl1)



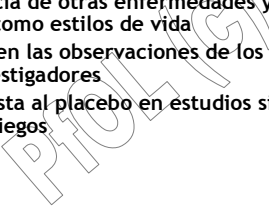
Los ratones que no poseen el gen "dishevelled 1" (*Dvl1*; $-/-$) muestran deficiencias en la interacción social. Los ratones normales ($+/+$) (a) se acicalan mutuamente en la cara y los bogotes, mientras los ratones $-/-$ (b) exhiben un crecimiento exagerado del pelo en el hocico que indica falta de acicalamiento. A los 45 minutos de haber sido introducidos en una bandeja, los ratones $+/+$ (c) forman nidos y se agrupan, mientras los ratones $-/-$ (d) no forman nido y exhiben patrones aleatorios para ir a dormir.

Seong et al. Trends in Genetics 2002;18:643-650

PFOL02008

Factores Clínicos que Introducen Sesgos en Farmacología

- Historia natural de las enfermedades
- Presencia de otras enfermedades y factores de riesgo como estilos de vida
- Sesgos en las observaciones de los sujetos y de los investigadores
- Respuesta al placebo en estudios simple y doble ciegos.



PFOL02008

Evaluaciones Clínicas de Pacientes Hospitalizados con Depresión Unipolar al Inicio (T1) y Luego del Período de "Lavado" de Medicamentos Psicotrpicos (T2)

Variable	Time 1 Mean (S.D.)	Time 2 Mean (S.D.)	t	df	P	Pearson R
HAMEL7 (n=41)	20.4 (6.1)	16.3 (6.8)	4.0	40	0.000	0.48 * *
BPRS (n=39)	35.3 (10.2)	32.4 (8.2)	0.6	38	0.555	0.624 * *
BES (n=35)	15.9 (4.9)	11.3 (6.5)	2.7	34	0.010	0.55 * *
BDI (n=37)	30.5 (8.6)	23.9 (12.6)	3.9	36	0.000	0.59 * *
GAS (n=36)	39.6 (9.8)	43.6 (11.9)	-4.2	35	0.000	0.70 * *

* Bonferroni correction ($P < 0.01$).
** Correlación es significativa al nivel de 0.01 (2-colas).

Grunebaum J Affect Dis 2003;75:291-296

PFOL02008

Tasas de Respuestas Fallidas en Estudios Controlados con Placebo en el Desarrollo de Medicamentos para Depresión Mayor

Drug development program ^a	Number of negative/failed studies ^b	Total number of adequate studies ^c	Percentage (%) of negative/failed studies ^d
1	2	4	50%
2	0	4	0%
3	3	5	60%
4	5	12	42%
5	5	8	60%
6	2	6	33%
7	5	10	50%
8	3	5	60%
Total	23	50	46%

^a Each number represents a separate drug development program, and they are presented in chronological order. ^b Many of the studies in which the investigational drug could not be distinguished from placebo also included an active standard of drug that could not be distinguished from placebo; these are sometimes referred to as "active" studies. Other studies included only an investigational drug that could not be distinguished from placebo; these are sometimes referred to as "passive" studies. For the purposes of this discussion, all such studies will be considered as failed, in the sense of failing to distinguish an investigational drug which is known to be effective from placebo. ^c Studies were judged to be adequate on the basis of dose, duration, population studied and sample sizes. ^d Percentage of total number of adequate studies in each program that failed to distinguish the investigational new drug from placebo.

T.P. Laughren, Eur Psychiatry 2001; 16: 418-23

PFOL02008

Tasas de Respuestas Fallidas en Estudios Controlados con Placebo en el Desarrollo de Medicamentos para Esquizofrenia

Drug development program ¹	Number of negative/failed studies ²	Total number of adequate studies ³	Percentage (%) of negative/failed studies ⁴
1	0	4	0%
2	1	3	33%
3	1	3	33%
4	1	3	33%
5	1	4	25%
Totals	4	16	25%

It should be noted that in two of these 16 trials, a very low dose of the new drug was considered to effectively represent placebo. Each number represents a separate drug development program, and they are presented in chronological order. Many of the studies in which the investigational drug could not be distinguished from placebo also included an active standard drug that could not be distinguished from placebo; these are sometimes referred to as "head-to-head" studies. Other studies included only an investigational drug that could not be distinguished from placebo; these are sometimes referred to as "piggyback" studies. For the purpose of this discussion, all such studies will be considered as failed, in the sense of failing to distinguish an investigational drug which is known to be effective from placebo. Studies were judged to be adequate on the basis of dose, duration, population studied and sample size. Percentage of total number of adequate studies in each program that failed to distinguish the investigational new drug from placebo.

T.P. Laughren, Eur Psychiatry 2001 ; 16 : 418-23

PPOL02008

Clasificación de los Estudios Clínicos de Acuerdo al Objetivo (Fase I)

Tipo de Estudio	Objetivos del Estudio	Ejemplos
Farmacología humana	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar tolerancia • Definir y describir farmacocinética y farmacodinamia • Explorar metabolismo e interacciones medicamentosas • Estimar actividad 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de tolerancia a dosis • Estudios simples y múltiples de FC y FD • Estudios de Interacción medicamentosa

International Conference on harmonization: guidance on general considerations for clinical trials Health and human services FDA Federal Register Vol. 62 No. 242, 1997

PPOL02008

Clasificación de los Estudios Clínicos de Acuerdo al Objetivo (Fase II)

Tipo de Estudio	Objetivos del estudio	Ejemplos
Exploratorio terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar uso de indicación • Estimar dosis para estudios siguientes • Sentar bases para el diseño, metodología y medidas de evaluación de futuros estudios 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de corta duración en poblaciones muy específicas • Estudios de exploración de dosis-respuesta

International Conference on harmonization: guidance on general considerations for clinical trials Health and human services FDA Federal Register Vol. 62 No. 242, 1997

PPOL02008

Clasificación de los Estudios Clínicos de Acuerdo al Objetivo (Fase III)

Tipo de Estudio	Objetivos del Estudio	Ejemplos
Uso terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Refinar el conocimiento de la relación beneficio/riesgo • Identificar reacciones adversas menos comunes • Refinar recomendación de dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de efectividad comparativa • Estudios de mortalidad/morbilidad • Estudios de evaluaciones adicionales • Estudios de farmacoeconomía

International Conference on harmonization: guidance on general considerations for clinical trials Health and human services FDA Federal Register Vol. 62 No. 242, 1997

PPOL02008

Clasificación de los Estudios Clínicos de Acuerdo al Objetivo (Fase IV)

Tipo de Estudio	Objetivos del Estudio	Ejemplos
Confirmatorio terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Demostrar/confirmar eficacia • Establecer perfil de seguridad • Proveer bases adecuadas para la evaluación beneficio/riesgo • Establecer dosis-respuesta 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios bien controlados de eficacia • Estudios de dosis-respuesta paralelos y aleatorizados • Estudios de seguridad clínica • Estudios comparativos

International Conference on harmonization: guidance on general considerations for clinical trials Health and human services FDA Federal Register Vol. 62 No. 242, 1997

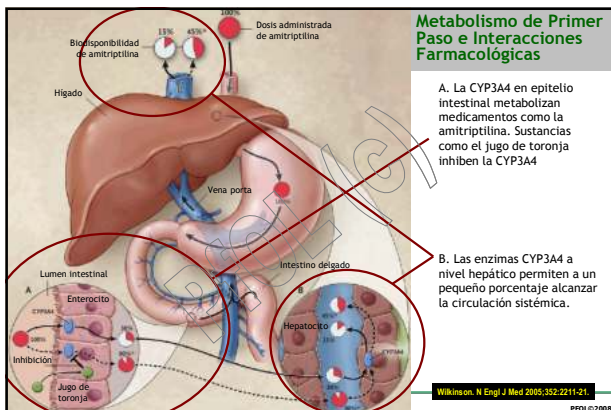
PPOL02008

Enzimas Metabólicas (Principalmente Hepáticas)

- Isoenzimas de la Citocromo P450
 - ◆ Metabolismo de Fase I de una amplia variedad de sustratos endógenos y xenobióticos (ácidos grasos, prostaglandinas, carcinógenos)
 - ◆ >80% del metabolismo de todos los medicamentos disponibles y de casi todos los antidepresivos
- Isoenzimas que Intervienen en la Fase II:
 - ◆ Mono-oxigenasas que contienen Flavina (FMOs)
 - ◆ Uridin difosfato glucuronosil-transferasas (UGTs)
 - ◆ Metiltransferasas (como la Catecol -O- Metil Transferasa)
 - ◆ Sulfotransferasas

Tamayo J.M. <http://psicofarmacologia.info>

PPOL02008



FASE FARMACOCINETICA

Ciencia que matemáticamente describe el movimiento y curso en el tiempo de un fármaco en fases que comprenden: absorción, distribución, biotransformación y excreción.

La absorción oral depende de:
 concentración del fármaco - liposolubilidad - pH intestinal y gástrico - motilidad intestinal - área de absorción - desintegración (conversión a gránulos) - disgregación (en partículas) - disolución (en iones o moléculas)

La tasa de absorción depende de la vía de administración:
 administración intravenosa > vía pulmonar > vía rectal > vía intramuscular (deltoides y vasto externo) > vía oral > vía subcutánea > vía dermatológica

Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PIOL 2003 [citado 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CFarm.htm> PFOLE/2008

FASE FARMACOCINETICA

Perfil de biotransformación (metabolismo):

- **farmacocinética lineal** = vía metabólica no saturable o múltiples vías metabólicas → un cambio en la dosificación produce un cambio proporcional en los niveles plasmáticos.
- **farmacocinética no lineal** = saturación del metabolismo o la inducción enzimática → dosis administradas afectan perfil farmacocinético

Órganos con una acción metabólica predominante:

- hígado
- pulmones
- intestino
- riñones

Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PIOL 2003 [citado 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CFarm.htm> PFOLE/2008

FASE FARMACOCINETICA BIOTRANSFORMACIÓN A NIVEL HEPÁTICO

[1]. **Reacción de fase I (funcionalización):** Mitocondrial

- hidrólisis → partición de una molécula por la adición de una de agua.
- reducción → conversión de sustituyentes nitro (-NO₂) a amino (-NH₂).
- oxidación → citocromo P450 y MAOs = consta de procesos:
 - hidroxilación = adición de un grupo hidroxilo (-OH)
 - dealquilación = remoción de un grupo metil (-CH₃) o etil (-CH₂-CH₃)
 - sulfoxidación = adición de un oxígeno (O) a un azufre (S).
 - deaminación oxidativa de aminas primarias a amonio y aldehído (también en riñón, intestino, plaquetas y tejido neuronal)

[2]. **Reacción de fase II (biosíntesis):** Citosol

incremento de la hidrofiliidad de los xenobióticos facilitando su excreción por riñón o bilis. Se lleva a cabo mediante la conjugación con un ácido: glucurónico, acético, sulfúrico, aminoácidos.

Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PIOL 2003 [citado 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CFarm.htm> PFOLE/2008

FASE FARMACOCINETICA BIOTRANSFORMACIÓN A NIVEL HEPÁTICO (2)

[3]. **Biodisponibilidad oral:**
 Cantidad de fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica (más allá de la circulación portal) con respecto a la alcanzada por la vía intravenosa (100% de biodisponibilidad).
 Biodisponibilidad (f) = ABC oral / ABC I.V.
 Si f = 1 → ausencia de transformación hepática (p.ej. Litio). La gran mayoría de los psicofármacos tienen una biodisponibilidad oral considerablemente menor que la unidad debido al metabolismo de "primer paso" hepático

El efecto de primer paso:
 acción bacteriana en el lumen intestinal, enzimas de la pared intestinal, enzimas hepáticas, enzimas en el tejido pulmonar

Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PIOL 2003 [citado 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CFarm.htm> PFOLE/2008

Sistema Enzimático Citocromo P450

- Humanos: 18 familias de genes para CYP450, 43 sub-familias y 57 CYP genes secuenciados (7 con relevancia terapéutica)
- marcada variabilidad interindividual → diferencias en los niveles plasmáticos en estado de equilibrio con dosis similares
- Mutación genética o Inhibición de una enzima CYP = toxicidad o exagerada respuesta farmacológica
- Duplicación del gen o la Inducción de una enzima CYP = disminución del efecto terapéutico
- Órganos con una acción metabólica predominante:
 - ◆ Hígado
 - ◆ Pulmones
 - ◆ Intestino
 - ◆ Riñones

Tamayo JM. <http://psicofarmacologia.info>, <http://dnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html> PFOLE/2008

FASE FARMACOCINETICA DISTRIBUCIÓN

Es la medida del espacio disponible en el organismo.
 $VD \downarrow = \uparrow UAP$ ($VD = 0.06 \text{ Lt./kg.}$).
 VD limitado = baja liposolubilidad \rightarrow espacio intercelular ($VD = 0.2 \text{ Lt./kg.}$).
 $VD \uparrow =$ alta liposolubilidad ($VD > 1 \text{ Lt./kg.}$) \rightarrow psicofármacos

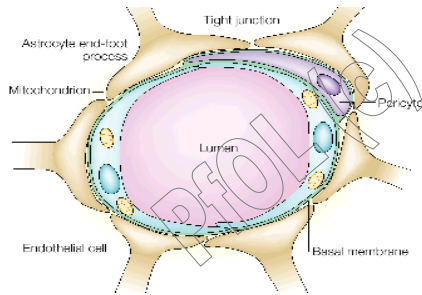
Barrera hematoencefálica :

- uniones estrechas entre las células epiteliales de los capilares cerebrales.
- prolongaciones de los astrocitos que cubren la red de capilares.

$VD >$ corazón, riñones y encéfalo \rightarrow músculo y tejido graso (inicialmente)
 $VD =$ todos los tejidos por redistribución (NPEE)

Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PFOLE 2003 [citad 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CBfarm.htm> PFOLE 2008

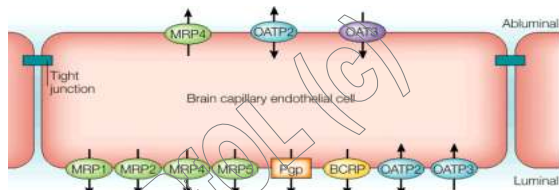
Barrera Hematoencefálica



Los capilares cerebrales actúan de manera pasiva para restringir la penetración de sustancias hidrofílicas, ionizadas (polares) o grandes, pero sustancias altamente lipofílicas como los psicotrópicos atraviesan ampliamente la BH por difusión simple

Löscher W, Potschka H. Progress in Neurobiology 76 (2005) 22-76 PFOLE 2008

Localización Putativa de Proteínas que Remueven Medicamentos (Transportadores Multifármacos) en Barrera Hematoencefálica



Sólo los transportadores localizados en el lado apical (luminal) del endotelio capilar cerebral están en posición de restringir la recaptura de xenobióticos por el cerebro. Sin embargo, los transportadores en la membrana basolateral pueden trabajar coordinadamente con los apicales para incrementar la expulsión de fármacos del cerebro. Pgp = p-glicoproteína

Löscher W, Potschka H. Progress in Neurobiology 76 (2005) 22-76 PFOLE 2008

FASE FARMACOCINETICA EXCRECIÓN

Renal:
 Filtración glomerular (fracción libre), secreción tubular (transporte activo - TCP), reabsorción tubular
 • Depuración o aclaramiento [clearance] (medida del fármaco excretado por unidad de tiempo = entre 0 y 650 ml/min.)

Biliar:
 Eliminación por heces o reabsorción en intestino delgado (circulación enterohepática).

Otras:
 Láctea, sudor, saliva, lágrimas.

Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PFOLE 2003 [citad 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CBfarm.htm> PFOLE 2008

FASE FARMACOCINETICA EXCRECIÓN (2)

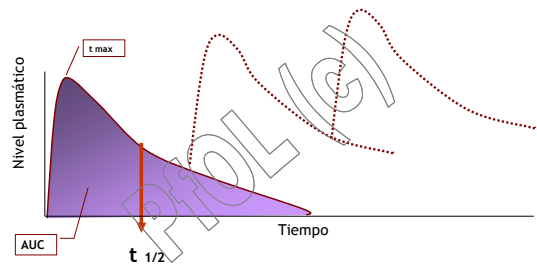
Vida media ($t_{1/2}$):
 tiempo necesario para alcanzar la mitad del C_{max} luego de una dosis. Es influenciada tanto por el metabolismo como por la distribución.

El estado de meseta (NPEE):
 concentraciones plasmáticas estables.

Un 50% de la eventual concentración en estado de equilibrio se alcanza con una vida media, 90% con 3.3 vidas medias y más de un 97% con 5 vidas medias. Depende de la biodisponibilidad y el metabolismo de un fármaco, pero no de su distribución.

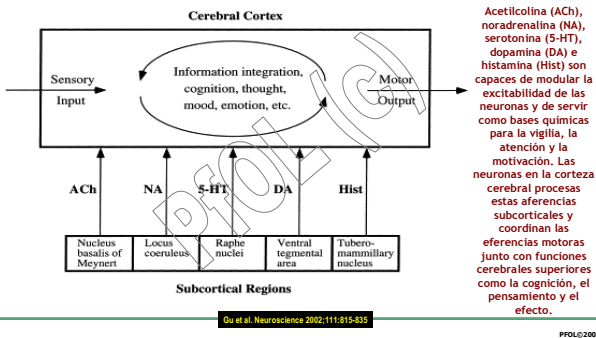
Tamayo JM. Conceptos básicos de Psicofarmacología. PFOLE 2003 [citad 2003 Mes 9]. Available from: URL: <http://psicofarmacologia.bizland.com/CBfarm.htm> PFOLE 2008

Vida Media ($t_{1/2}$)

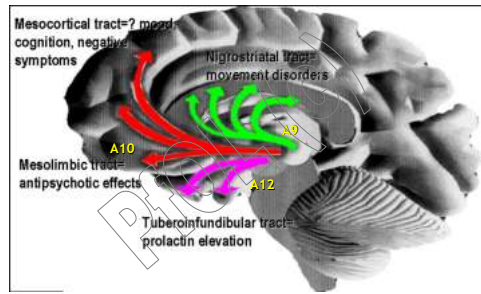


PFOLE 2008

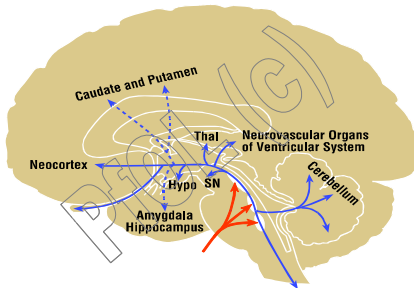
Resumen Esquemático de los Estimulos Moduladores Subcorticales Sobre la Corteza Cerebral



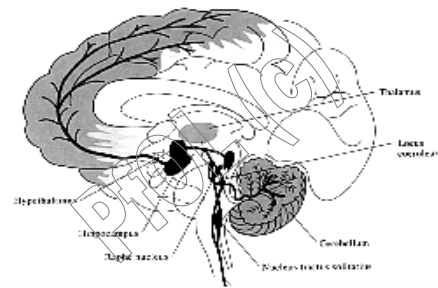
Vías Dopaminérgicas



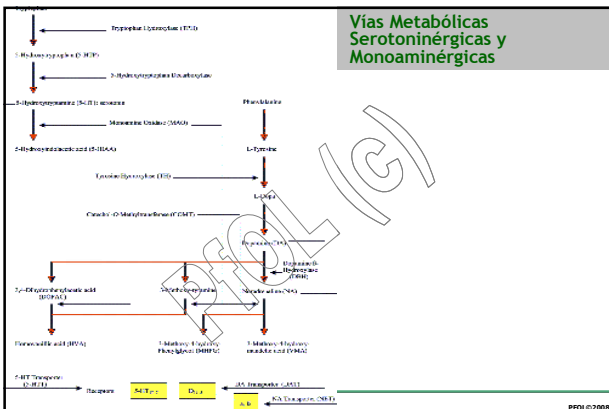
Vías Serotoninérgicas



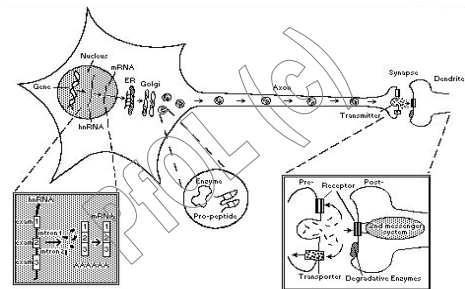
Vías Noradrenérgicas



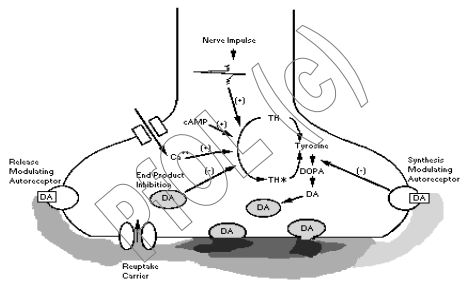
Vías Metabólicas Serotoninérgicas y Monoaminérgicas



Comunicación Sináptica



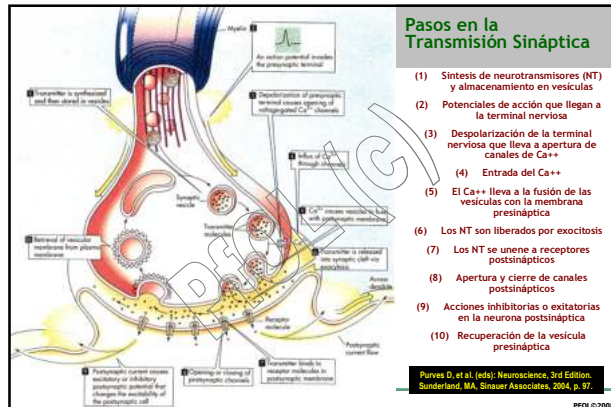
Prototipo de Terminal Nerviosa Dopaminérgica



Roth & Elsworth, 4th Generation of Progress, 2000

PFOL02008

Pasos en la Transmisión Sináptica

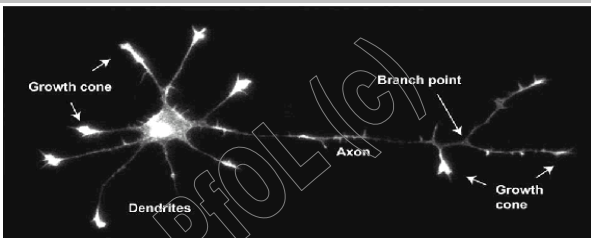


- (1) Síntesis de neurotransmisores (NT) y almacenamiento en vesículas
- (2) Potenciales de acción que llegan a la terminal nerviosa
- (3) Despolarización de la terminal nerviosa que lleva a apertura de canales de Ca^{++}
- (4) Entrada del Ca^{++}
- (5) El Ca^{++} lleva a la fusión de las vesículas con la membrana presináptica
- (6) Los NT son liberados por exocitosis en la neurona postsináptica
- (7) Los NT se unen a receptores postsinápticos
- (8) Apertura y cierre de canales postsinápticos
- (9) Acciones inhibitorias o excitatorias en la neurona postsináptica
- (10) Recuperación de la vesícula presináptica

Purves D, et al. (eds): Neuroscience, 3rd Edición, Sunderland, MA, Sinauer Associates, 2004, p. 97.

PFOL02008

Los Conos de Crecimiento en Neuronas en Desarrollo

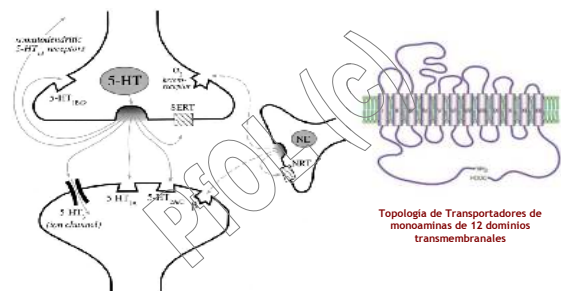


During development of the nervous system, neurons extend both dendrites and axon through growth at the growth cone. At this stage both dendrites and axons navigate to their synaptic destinations through the action of different guidance cues, and may branch during migration. In a neuronal circuit, neurons integrate input signals via dendrites and transmit the signal via the axon to output the signal at the synapse.

B.J. Eichholt et al. / Clinical Neuroscience Research 4 (2004) 189-199

PFOL02008

Transportadores de Monoaminas: Estructura, Regulación y Funcionamiento

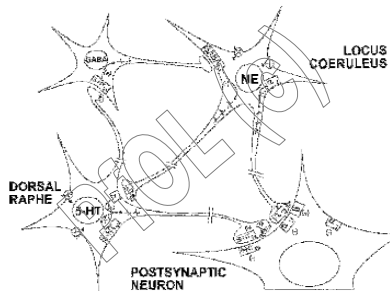


Topología de Transportadores de monoaminas de 12 dominios transmembranales

Gonzalo E. Torres, Raul R. Gainetdinov & Marc G. Caron. Nature Reviews Neuroscience 4, 13-25 (2003); Kent et al. Biol Psychiatry 2002;52:1008-1030

PFOL02008

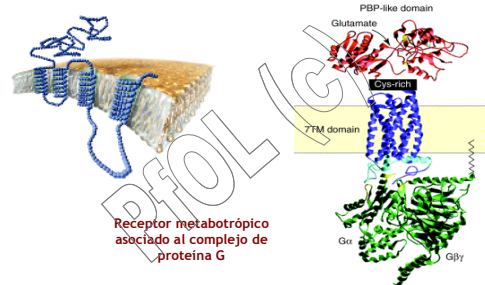
Interacción Entre Diversos Tipos de Neuronas



Blier P. Eur Neuropsychopharm 2003;13:57-66

PFOL02008

Receptores Metabotrópicos (Glutamato)



Receptor metabotrópico asociado al complejo de proteína G

De Biasi et al., Trends Pharmacol Sci 2001 Mar 22;22 114-20

PFOL02008

