

La importancia de estar bien ubicado y tener las conexiones correctas.

Pasko Rakie. Escuela de medicina Universidad de Yale

Grandes Temas de la medicina en el siglo XXI

Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York Vol 882

"Que es aquello tan especial que tiene el cerebro y que lo hace

diferente a todos los otros órganos?...

... Yo diría que es una estructura en la que la posición de sus conexiones con otras células cerebrales juega un rol absolutamente critico en la ddeterminación de sus funciones."

PUNTOS DE PARTIDA I

No son suficientes las estructuras clásicamente ligadas al miedo y el estrés (amigdala, locus coeruleus, hipotálamo) para explicar la psicobiología de la ansiedad.

La participación del hipocampo (sistema septohipocampico) en la ansiedad normal y patológica es fundamental.

PUNTOS DE PARTIDA II

El hipocampo participa en otros procesos (memoria, análisis espacial) además de la ansiedad

La ansiedad, y especialmente los trastornos de ansiedad, dependen de otras estructuras, además del hipocampo (cortezas orbitofrontal ,parietal posterior)

Una farmacoterapia racional debe tener en cuenta la compleja psicobiología de los trastornos ansiosos

PUNTOS DE PARTIDA III

RED DEL MIEDO

Interconexión de distintas estructuras que desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de los Trastornos de Ansiedad.

ANSIEDAD

Conflicto:

Necesidad de enfrentar y superar situaciones peligrosas o amenazantes.

Análisis de señales difusas.

Imposibilidad de control.

Incertidumbre.

Impredictibilidad.

ANSIEDAD

PROCESAMIENTO DEL PELIGRO, CONDUCTA Y SUSTRATO NEURAL (GRAY 1997 MODIFICADO)

REFERENCIAS DE LA AMÍGDALA .DAVIES (MODIFICADO)

COMPLEJO NUCLEAR AMIGDALINO

Parte del sist. límbico mas relacionado con la coordinación entre las distintas áreas encargadas de la expresión y experiencia emocional.

¿QUE ES LO QUE SUCEDE EN LA ANSIEDAD?

Hay un procesamiento patológico de datos sensoriales y la respuesta inadecuada de los órganos Diana.

LA RESPUESTA INADECUADA DE LA AMIGDALA

Una farmacoterapia racional debe tener en cuenta la compleja psicobiológica de los Trastornos de Ansiedad.

ANSIOLITICOS E HIPNOTICOS

Antes de la aparición de las benzodiazepinas – alrededor de 1960 – se utilizaron, para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, drogas como los bromuros, el paraldehído, el hidrato de cloral y los barbitúricos. Pero a partir de la introducción de las benzodiazepinas, el uso de los antiguos compuestos fue disminuyendo.

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son un grupo de drogas estrechamente relacionadas entre si y que reciben esta denominación porque están compuestas por un anillo de benceno unido a un anillo diazepínico. La primera que se sintetizó fue el clordiazepóxido. Casi todas las benzodiazepinas tienen perfiles farmacológicos similares y dependiendo de la dosis (a medida que esta aumenta) serán ansiolíticas, sedantes o hipnóticas; son también relajantes musculares y anticonvulsivantes.

BENZODIACEPINAS

Ejercen su efecto ansiolítico aumentando la actividad del receptor TIPO "A" del GABA (Acido Gama Amino Butírico) principales NT inhibitorio del SNC.

Complejo GABA – BDZ

5 sub-unidades

dispuestas alrededor del

canal cloro central

Acción Antiepiléptica → tallo cerebral

neuronas corticales

Relajación Muscular → medula espinal

Efecto Hipnótico → formación reticular

Efectos Adversos → amnesia-hipocampo

ataxia – cerebelo

FARMACOCINÉTICA

VÍA ORAL (VO):

Las benzodiazepinas son moléculas muy liposolubles, que atraviesan con facilidad las membranas biológicas, y por lo tanto tienen una buena absorción por VO cuando se las administra con el estómago vacío (la presencia de alimentos retarda pero no disminuye la absorción).

VÍA SUBLINGUAL (VS):

Algunas benzodiazepinas (en nuestro país el Lorazepam y el Alprazolam) se encuentran disponibles en comprimidos para administración SL.

VÍA INTRAMUSCULAR (IM):

En general las benzodiazepinas no tienen mejor biodisponibilidad cuando se las administra por vía IM (en zona glútea) que por VO, excepto el Lorazepam y el Midazolam. Por este motivo, para la emergencia psiquiátrica se utiliza el Lorazepam por vía IM (el Midazolam tiene T_{1/2} muy corta). Estas benzodiazepinas, y quizás también el Diazepam, pueden tener buena disponibilidad cuando la inyección se realiza en músculos más irrigados, como el deltoides.

VÍA INTRAVENOSA (IV):

Esta vía se utiliza para la sedación prequirúrgica y para el tratamiento de las convulsiones, y en psiquiatría solo en situaciones de extrema urgencia

DISTRIBUCIÓN

Las benzodiazepinas tienen una alta unión a proteínas plasmáticas (85 a 100%), lo cual dificulta su extracción por diálisis o diuresis forzada en la intoxicación. En general atraviesan rápidamente la BHE, y alcanzan en el LCR una concentración mayor que en el plasma. Debido a su alta liposolubilidad se acumulan en tejido adiposo, pasan a la leche materna y atraviesan la placenta (en el feto la unión a proteínas es menor que en la madre, por lo cual hay mayor concentración de droga libre). Su volumen de distribución es alto.

EXCRECIÓN

Se realiza principalmente por vía renal.

COMIENZO DE ACCIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS

Valores aproximados: rápido: 0,5-1 hs Intermedio: 1-3 hs
Lento: >3 hs VO: Vía oral

Droga

Alprazolam

Clordiazepóxido

Clonazepam

Clorazepato

Diazepam

Estazolam

Flurazepam

Lorazepam

Midazolam

Prazepam

Oxazepam

Triazolam

Comienzo acción (VO)

Intermedio

Intermedio

Intermedio

Rápido – Intermedio

Rápido

Intermedio

Rápido – Intermedio

Intermedio

Intermedio

Lento

Lento

Rápido - Intermedio

DOSIS EQUIVALENTES DE LAS BENZODIACEPINAS

Droga

Alprazolam

Bromazepam

Clobazan

Clonazepam

Clorazetato

Clordiazepóxido

Diazepam

Estazolam

Flurazepam

Ketazolam

Loprazolam

Lormetazepam

Nitrazepam

Oxazepam

Prazepam

Dosis equivalente (mg)

0,5

3

10

0,25

7,5

10

10

1 a 2

15

7,5

0,5 a 1

1

0,5 a 1

2,5 a 5

15

10

EFFECTOS ADVERSOS

1. Sedación excesiva y alteración del rendimiento.
2. Alteraciones de la memoria.
3. Reacciones paradójales.
4. Relajación muscular.
5. Depresión respiratoria.
6. Depresión.

7. Otros.

CONTRAINDICACIONES

1. Absolutas: miastenia gravis, apnea del sueño e hipersensibilidad.
2. Relativas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de adicción a drogas, enfermedad hepática.

FORMA DE USO

Haber realizado un diagnóstico que avale la indicación de estas drogas.

Utilizar, si está indicado, las terapias no farmacológicas adecuadas.

Tener presentes las contraindicaciones y las interacciones.

Advertir al paciente sobre la posible sedación inicial y el riesgo de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa.

Ingerirlas con el estómago vacío

Monitorear el abuso

Luego de transcurrido el tiempo inicialmente planteado, intentar retirar muy lentamente la droga para determinar si es necesario continuar.

Con respecto a su uso como hipnótico, se pueden hacer las siguientes consideraciones: todas las benzodiazepinas pueden tener efecto hipnótico si se las utiliza en las dosis adecuadas, pero algunas de ellas se comercializan solo como hipnóticos (Midazolam, Loprazolam, Flunitrazepam, Flurazepam y Estazolam); para ellas la única presentación es en dosis hipnóticas, y se utilizan en una posología que varía, de acuerdo al paciente, desde $\frac{1}{4}$ ó $\frac{1}{2}$ comprimido hasta 2 comprimidos por noche. Para el resto de las benzodiazepinas será necesario utilizar una benzodiazepina como hipnótico, la elección de la droga se hará en base al tipo de insomnio, y en base a la potencia y a la $T\frac{1}{2}$ de la benzodiazepina, ya que en el caso de ser utilizadas como hipnóticos de manera repetida, las benzodiazepinas presentarán ventajas y desventajas en cuanto a su $T\frac{1}{2}$.

SITUACIONES ESPECIALES

Embarazo y lactancia

Ancianos

Niños

Enfermedad Hepática

Enfermedad Renal

TOLERANCIA – DEPENDENCIA FÍSICA Y SX DE DISCONTINUACIÓN

No todos los pacientes desarrollan tolerancia.

Si hay tolerancia – peligro que el paciente aumente la dosis por su cuenta.

Que sucede con la discontinuidad en forma brusca?.

A) Recurrencia de Sx originales son lentos en relación a la eliminación de la droga.

No disminuye con el tiempo para revertirlos reiniciar tratamiento

B) Rebote: reaparición de Sx originales con mayor intensidad.

Se presentan rápidamente luego de la discontinuación.

2 tipos de rebote:

I) insomnio de rebote

II) rebote ínterdosis (forma XR) - cambio de ansiolítico (al Clonazepam)

ABSTINENCIA

A diferencia de la Recurrencia y El Rebote, el Síndrome de Abstinencia consiste en:

Insomnio

Ansiedad

Irritabilidad

Nauseas

Cefaleas

Alt. Cualitativas sensopercepción (Sx cenestésicos, ópticos, acústicos olfatorios)

S. Confucional

Despersonalización

Psicosis Paranoide

Convulsiones

El momento de aparición esta en relación con el tipo de BZD. Ej. En el BZD T ½ corto 1 a 2 días y hasta 10 días con BZD T ½ largo.

Desaparece a lo largo de 1 a 3 semanas.

¿CÓMO SE RETIRA UNA BZD?

Se retira 25% de dosis (4ta semana toda la medicación) se puede estirar el plazo a 6 u 8 semanas.

¿SE PUEDE CAMBIAR ALPRAZOLAM POR CLONAZEPAM?

Dosis Clonazepam (0,25mg) es la mitad que la de Alprazolam (0,50), ½ comprimido de 0,5 de Clonazepam 2 veces al día (mientras este se acumula (1 semana), el paciente puede seguir tomando Alprazolam en las dosis establecidas, hasta evaluar el cuadro clínico y suprimir Alprazolam.

Si los cambios no funcionan se indica reemplazar por Diazepam otra alternativa Propanolol.

Intoxicación aguda – peligroso en combinación con Etanol.

Flumazenil IV (LAN EXAT)

CICLOPIRROLONAS

ZOPICLONA

La zopiclona se une al receptor para benzodiazepinas sin discriminar entre subtipos del mismo. En los animales de laboratorio se observó efecto sedante, hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular, pero en el hombre su uso se centra en sus propiedades hipnóticas.

IMIDAZOBENZOPIRIDINAS

ZOLPIDEM

El zolpidem se une selectivamente a los receptores del tipo BZ1, poseyendo baja afinidad por los otros tipos de receptores benzodiazepínicos. Tiene propiedades hipnóticas, estando desprovisto de efecto ansiolítico, relajante muscular y anticonvulsivante.

PIRAZOLOPIRIMIDINAS

ZALEPLON (MECANISMOS DE ACCIÓN)

Parece ser similar al del Zolpidem, ya que interactúa con los receptores BZ1 generando un efecto hipnótico. En comparación con las benzodiazepinas tampoco tiene efecto ansiolítico, relajante muscular ni anticonvulsivante.

BETABLOQUEANTES

MECANISMOS DE ACCIÓN

Nunca se ha establecido satisfactoriamente en los trastornos psiquiátricos.

Han sido propuestos varios:

Un efecto central específico sobre los receptores β .

Un efecto central específico sobre otros recetores.

Un efecto central inespecífico debido al efecto estabilizador de membrana.

Un efecto periférico mediado por receptores β . Este efecto induce cambios en la actividad autonómica, lo cual, a través de mecanismos de retroalimentación humoral o a través de aferentes neuronales, afecta la actividad de las neuronas del locus coeruleus y, a partir de allí, puede influir sobre el estado emocional y conductual. El bloqueo β periférico podría llegar a ser el principal mecanismo involucrado en el efecto ansiolítico de los β bloqueantes.

AGONISTAS A2

CLONIDINA

MECANISMO DE ACCIÓN:

Es un agonista de los receptores α_2 centrales, tanto pre como postsinápticos (a dosis altas). Dado que estos sitios de unión funcionan básicamente como autoreceptores que generan una retroalimentación negativa, el efecto fundamental de la Clonidina es la disminución de la actividad de las neuronas noradrenérgicas centrales. También disminuye la liberación de 5-HT. Hay evidencia creciente de que existe una heterogeneidad de receptores α_2 , y que los subtipos tienen distinta distribución en el cerebro.

ANTIALÉRGICOS

MELATONINA