



# **Modulación farmacológica del SNC. Fármacos ansiolíticos y antidepresivos.**

---

**Dra. Agustina De Santis**

**Ayudante Depto. Farmacología y Terapéutica**

**EUTM Abril 2020**



# Importancia del tema

- ❑ **Trastornos depresivos:** trastornos psiquiátricos más frecuentes.
- ❑ **Ansiedad:** prevalencia entre 25 y 30%. Alta comorbilidad con trastornos depresivos y trastornos por abuso de sustancias.
- ❑ Discapacidad en todos los ámbitos en los que se desarrolla el individuo.
- ❑ **Alta tasa de intentos de autoeliminación y suicidios.**

# Modulación farmacológica del SNC

***Psicofármacos:*** Aquellos que modulan los procesos psíquicos y son útiles en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas.

## ***Modulación farmacológica a nivel de:***

- Síntesis
- Almacenamiento
- Liberación
- Interacción con receptores (pre y post sinápticos)
- Fin de la acción (metabolismo, recaptación)



De neurotransmisores

# Trastornos de Ansiedad

## *Ansiedad:*

- ❑ Emoción, fisiológica, normal, adaptativa frente a estímulos amenazadores del entorno.
- ❑ Patológica cuando es desproporcionada a la situación y/o es demasiado prolongada.
- ❑ Ansiedad fisiológica: la atención se focaliza en la amenaza.
- ❑ Ansiedad patológica: la atención está focalizada en la respuesta de la persona ante la amenaza.
- ❑ Amenaza permanente/episódica.

Trastornos de ansiedad: generalizados o concretos, crisis de angustia, fobias, trastorno obsesivo compulsivo.

Ansiedad y depresión : solapamiento fisiopatológico-terapéutico, muchos de los trastornos por ansiedad responden al tratamiento con fármacos antidepresivos.

# Fármacos ansiolíticos

- ❑ **Ansiolítico:** aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño.
- ❑ Complemento de la terapia ansiolítica → tto farmacológico y no farmacológico.

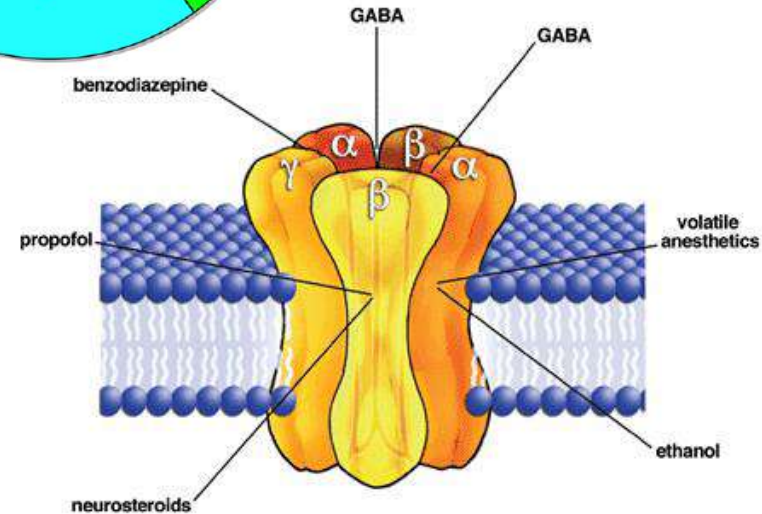
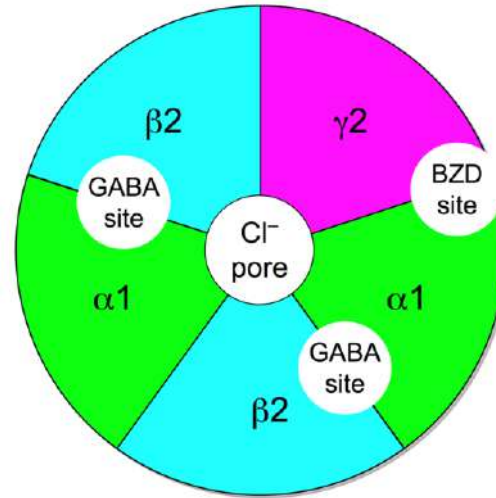
## Clasificación:

- Fármacos moduladores del receptor GABA A: *benzodiazepinas*.
- Fármacos *antidepresivos*.
- Otros: antihistamínicos, neurolépticos, bloqueantes betaadrenérgicos, anticonvulsivantes.

# Benzodiazepinas

## *Mecanismo de acción:*

- Moduladores alostéricos del receptor GABA A
- Requieren del neurotransmisor GABA.
- Amplia distribución en el SNC.



Extraído de Goodman&Gilman  
13va edición

# Benzodiazepinas

## *Efectos farmacológicos:*

- ❑ **Acción ansiolítica:** Alivia síntomas como tensión y malestar general, taquicardia, sudor, molestias digestivas.
- ❑ **Acción sedante**
- ❑ **Acción hipnótica**
- ❑ **Acción miorelajante:** relajación de la musculatura esquelética mediante acción central.
- ❑ **Acción anticonvulsivante:** para yugular el estado de mal convulsivo. NO en tratamiento crónico.

# Benzodiazepinas

*Farmacocinética (FC):*

**Absorción:** buena por v.o

Todas liposolubles, atraviesan la BHE. BZD de alta solubilidad (diazepam, midazolam fase inicial de distribución muy rápida sus concentraciones plasmáticas caen rápidamente)

**Metabolismo:** reacciones de **oxidación** CYP<sub>3A4</sub> y CYP<sub>2C19</sub> con metabolitos intermedios algunos activos (nordiazepam). Oxidación: vía susceptible interacciones medicamentosas. **Conjugación:** lorazepam, oxazepam (en ptes ancianos, insuf hepática).

**Eliminación:** vía renal y hepática.



# Benzodiazepinas

Extraído de: *Boletín farmacológico Diciembre 2011.*

Clasificación	BZD	Vía adm	T1/2 de eliminación (horas)	Liposolubilidad relativa	Aplicaciones terapéuticas más frecuentes	Comentarios
<b>Acción corta</b>	Midazolam	i/v, i/m	1,9 +/- 0,6	1,54	Medicación preanestésica	Es inactivado con rapidez
<b>Acción intermedia</b>	Alprazolam	v/o	12 +/- 2	0,54	Tratamiento sintomático de la ansiedad.	Los síntomas de abstinencia pueden ser graves
	Lorazepam	v/o, i/v, i/m	14 +/- 5	0,48	Medicación preanestésica.	Se metaboliza sólo por conjugación
	Oxazepam	v/o	8 +/- 2,4	0,45	Tratamiento sintomático de la ansiedad	Se metaboliza solo por conjugación
<b>Acción larga</b>	Diazepam	v/o, i/v, i/m, i/r	43 +/- 13	1	Convulsiones, pemedicación anestésica, miorrelajante, tratamiento sintomático de ansiedad.	Su metabolito activo (nordiazepam) tiene t1/2 de 50 a 100 hs
	Flurazepam	v/o	74 +/- 24	Sin dato	Insomnio	Se acumulan metabolitos activos con uso prolongado.

Clonazepam  
Clobazam

# Benzodiazepinas

## *Efectos adversos:*

- Sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora.
- Via I/V rápida: hipotensión y depresión respiratoria (via oral infrecuente)
- Amnesia anterógrada.
- Riesgo de caídas y fracturas sobretodo en pacientes mayores de 65 años.
- Reacciones paradójales de desinhibición.
- Tolerancia cruzada con depresores del SNC

# Benzodiazepinas

**Tolerancia:** Decremento de la eficacia del fármaco frente a la administración repetida.

**Dependencia:** frente a la retirada del fármaco se produce un síndrome de abstinencia.  
Dependencia (física, psíquica).

**Las BZD que generan mayor dependencia: las de vida media mas corta y mayor potencia.**

**El uso de BZD a largo plazo (mayor a 12 semanas) no se recomienda ya que no hay evidencia de su eficacia y seguridad. No son efectivas luego de ese plazo y aumenta riesgo de efectos adversos.**

# Benzodiazepinas

## *Interacciones:*

## *Contraindicaciones:*

- Miastenia gravis
- Evitar durante el embarazo

Tabla I. Principales interacciones de las BZD <sup>(6, 7)</sup>.

Farmacocinéticas	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina ISRS Eritromicina Isoniacida Ketoconazol Dextropropoxifeno Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos Barbitúricos Carbamazepina Levodopa Cafeína Tabaco
Farmacodinámicas	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos Neurolépticos Anticovulsivantes Antihistamínicos Opiáceos Alcohol

BZD: benzodiazepinas; ISRS: inhibidor selectivo de recaptación de serotonina

Extraído de: Danza, Cristiani, Tamosiunas. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. Arch Med interna 2009; XXXI;4:103-107

# Benzodiazepinas

## *Aplicaciones terapéuticas*

Fármaco	Vida Media	Potencia	Inicio de Acción (v/o)	Principales Usos Clínicos
Midazolam	C	A	I	Hipnótico Preanestésico
Alprazolam	I	A	I	Ansiolítico
Lorazepam	I	A	I	Ansiolítico Anticonvulsivante
Clobazam	P	B	I	Ansiolítico
Bromazepam	I	I	R	Ansiolítico
Oxazepam	I	B	L	Ansiolítico
Clonazepam	P	A	I	Ansiolítico Anticonvulsivante
Diazepam	P	B	R	Ansiolítico Anticonvulsivante
Flunitrazepam	P	A	R	Hipnótico

Extraído de: Danza, Cristiani, Tamosiunas. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. Arch Med interna 2009; XXXI;4:103-107

# Benzodiazepinas

BZD y fármacos Z. Prolongan fase 2 sueño no REM



BZD: Abolición fase 3 y 4

# Depresión

- ❑ Clínica: sensación de pena, tristeza y desilusión mantenido en el tiempo (>15 días) asociado a: desesperanza, pérdida de interés por las actividades que previamente le satisfacían, lentificación procesos mentales, falta de concentración, anhedonia, sentimientos de inutilidad y autodesprecio.
- ❑ **Teoría monaminérgica:** estado de hipofuncionalidad de los sistemas centrales de neurotransmisión (noradrenalina y serotonina) → **BLANCO TERAPÉUTICO.**

# Depresión

## *Tratamiento de la Depresión :*

❑ No Farmacológico/Farmacológico

❑ **Fármacos antidepresivos no modifican el estado de ánimo en individuos sanos, no son euforizantes y por consiguiente no son fármacos que puedan crear adicción.**

## *Generalidades de los antidepresivos:*

❑ Latencia de respuesta 3-4 semanas.

❑ Misma eficacia.

❑ Difieren en su perfil de **efectos adversos** (principal determinante de la selección de estos medicamentos).

❑ Mecanismo de acción inicial distinto, que culminan en vías finales comunes.



# Fármacos antidepresivos:

## Clasificación:

- ❑ **Inhibidores selectivos de recaptación de Serotonina (ISRS)** y de noradrenalina o **inhibidores “duales” (IRSN)**
- ❑ **Antidepresivos Tricíclicos (ATC)**
- ❑ **Inhibidores de la MAO (IMAOs)** primeros en descubrirse
- ❑ **Otros**

# ISRS

**Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram**

## *Efectos farmacológicos:*

- ❑ Acción antidepresiva
- ❑ Acción ansiolítica

*FC:* gran variabilidad entre los distintos ISRS

- ❑ Vía oral buena absorción
- ❑ Muy liposolubles
- ❑ Semivida de eliminación (10-20 hs)
- ❑ Posología diaria.
- ❑ Metabolismo por citocromos hepáticos (CYP) (ej. Sustrato e inhibidores moderados de CYP2D6)

# ISRS

## *Efectos adversos*

- ❑ Insomnio, ansiedad, irritabilidad, libido disminuida.
- ❑ Disfunción eréctil, anorgasmia.
- ❑ Náuseas, diarrea y vómitos (se genera tolerancia)
- ❑ Trastornos hematológicos (hematoma espontáneo, equimosis, petequias, hemorragias digestivas).
- ❑ Paradojal: aumento incidencia de IAE (s/t Adolescentes)

No causan efectos:

- ❑ Cardiovasculares graves
- ❑ Antimuscarínicos

# ISRN

## Venlafaxina y duloxetina

### *Mecanismo de acción:*

- ❑ Inhiben la recaptación de ambas aminas (5-HT y NA)
- ❑ No tienen estructura tricíclica.

Aprobados para: depresión; ansiedad; dolor (neuropático y fibromialgia).

Comparten perfil de efectos adversos con ISRS

# ATC

## Imipramina, Amitriptilina

### *Mecanismo de acción*

- ❑ Inhiben la recaptación de 5-HT y NA.
- ❑ Además inhiben: receptores alfa 1 y 2 adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgico (H<sub>1</sub>)
- ❑ Capacidad de interactuar con diversos receptores a nivel del SNC: contribuye al perfil de efectos adversos.

### *Efectos farmacológicos*

- ❑ Acción antidepresiva
- ❑ Acción analgésica
- ❑ Acción sedante

# ATC

## *FC:*

- ❑ Semivida: 8 a 80 hs
- ❑ Dosis una vez al día
- ❑ Son metabolizados por las CYP (variabilidad respuesta)

# ATC

## *Efectos adversos*

- ❑ Sedantes (receptores: H<sub>1</sub> y alfa-1)
- ❑ Cognitivos, visión borrosa, boca seca, taquicardia (antimuscarínicos)
- ❑ Hipotensión ortostática (alfa-1)
- ❑ Disminuyen umbral convulsivo
- ❑ Son cardiotóxicos (se acumulan en el tejido cardíaco, arritmias)
- ❑ Intoxicación aguda: grave, puede llevar a la muerte (ojo IAE)
- ❑ Interacciones ISRS, antipsicóticos
- ❑ NO usar en conjunto con IMAO (porque potencian sus efectos sobre las aminas simpaticomiméticas)

# Antidepresivos tricíclicos

## *Aplicaciones Terapéuticas*

- ❑ Utilidad limitada en depresión hoy por su seguridad
- ❑ Se utilizan como coadyuvantes para dolor neuropático (a dosis bajas).

# Otros antidepresivos

IMAO

Bupropión