

Modulación farmacológica del SNC: fármacos ansiolíticos y antidepresivos.

Agustina De Santis
Depto. Farmacología y Terapéutica
EUTM Abril 2019



Importancia del tema

- ❑ Trastornos depresivos: trastornos psiquiátricos más frecuentes.
- ❑ Ansiedad: prevalencia entre 25 y 30% en APS. 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 suicidios.

Modulación farmacológica del SNC

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

Modulación farmacológica:

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

Trastornos de Ansiedad

Ansiedad:

- ❑ es una emoción, fisiológica, normal, adaptativa frente a estímulos amenazadores del entorno.
- ❑ La ansiedad es patológica cuando es desproporcionada a la situación y/o es demasiado prolongada.
- ❑ Ansiedad es normal: 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.
- ❑ Fármacos ansiolíticos: son el complemento no el protagonista de la terapéutica ansiolítica.

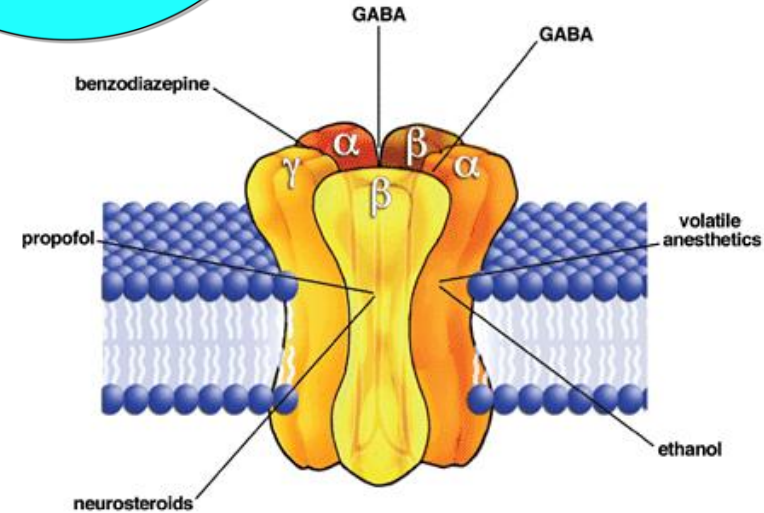
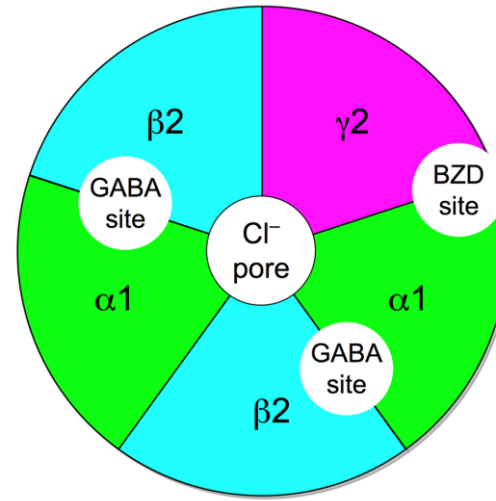
Clasificación:

- 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.



Benzodiazepinas

Efectos farmacológicos:

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

Benzodiazepinas

Farmacocinética:

Absorción: buena absorción 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: la mayoría reacciones de oxidación CYP_{3A4} y CYP_{2C19} con metabolitos intermedios algunos activos (nordiazepam). Oxidación: vía susceptible.

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
Acción corta	Midazolam	i/v, i/m	1,9 +/- 0,6	1,54	Medicación preanestésica	Es inactivado con rapidez
Acción intermedia	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
Acción larga	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:

- **Dosis dependientes:** 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 y dependencia:

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 ^(6, 7).

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

Benzodiazepinas

Aplicaciones terapéuticas

Tabla II. Propiedades farmacológicas y usos principales de las BZD ^(1, 3, 7).

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

Benzodiazepinas

BZD y fármacos Z. Prolongan fase 2 sueño no REM



BZD: Abolición fase 3 y 4

Depresión

- ❑ La depresión se manifiesta clínicamente por sensación de pena, tristeza y desilusión, y en los estados más graves de depresión mayor por desesperanza, pérdida de interés por las actividades usuales, lentificación de los procesos mentales, falta de concentración, anhedonia, sentimientos de inutilidad y autodesprecio.
- ❑ Depresión se lo interpretó como un estado de hipofuncionalidad de los sistemas centrales de neurotransmisión (noradrenalina y serotonina).
- ❑ Teoría monaminérgica

Depresión

❑ *Tratamiento de la Depresión :*

- ❑ No Farmacológico
- ❑ Farmacológico
- ❑ Los 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 antidepresivos:*

- ❑ 3 a 4 semanas de latencia de respuesta.
- ❑ Eficacia es la misma.
- ❑ Difieren en su perfil de seguridad (principal determinante de la selección).
- ❑ Mecanismo de acción inicial distinto, que culminan en vías finales comunes.

Fármacos antidepresivos:

Clasificación de los fármacos antidepresivos:

- ❑ **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

Inhibidores de la recaptación de serotonina

(ISRS)

Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram

Efectos farmacológicos:

- ❑ Acción antidepresiva (destacar en sujetos sanos..)
- ❑ Acción ansiolítica

Farmacocinética: 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)

Inhibidores de la recaptación de serotonina (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

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (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 seguridad con ISRS

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Imipramina, Amitriptilina.

- ❑ ***Mecanismo de acción***
- ❑ Inhiben la recaptación de 5-HT y NA.
- ❑ Además inhiben: alfa 1 y 2 adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgico (H₁)
- ❑ Capacidad de interactuar con diversos receptores a nivel del SNC: contribuye al perfil de efectos adversos.
- ❑ ***Efectos farmacológicos***
- ❑ Acción antidepresiva
- ❑ Acción analgésica
- ❑ Acción sedante

Antidepresivos tricíclicos

Farmacocinética

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

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Efectos adversos

- ❑ Sedantes (H₁ y alfa-1)
- ❑ Cognitivos, visión borrosa, boca seca, taquicardia (ANTI-Muscarínicos)
- ❑ Hipotensión ortostática (alfa-1)
- ❑ Disminuyen umbral convulsivo
- ❑ Son cardiotoxicos (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

Bibliografía

- ❑ Florez, Jesús. Farmacología Humana. 6ª edición, Editorial Masson, 2014.
- ❑ Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª edición, Mc Graw Hill, 2018.
- ❑ Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgo asociado al uso de benzodiazepinas. Arch Med Interna 2009.
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>

Gracias!!