

Uso racional de psicofármacos

Pedro J. Caunedo

FARMACOS UTILIZADOS EN LA ANSIEDAD

ANSIOLÍTICOS:

- Acción sobre receptores de serotonina: buspirona
- Acción sobre receptores de GABA: benzodiazepinas

Otros fármacos.

- Barbituricos
- Meprobamato

HIPNOTICOS

Benzodiacepinas

Barbitúricos (Fenobarbital, Tiopental)

Farmacos “Z”(Zoplicona, Zolpidem, Zaloplón)

Otros:

- Antihistamínicos (Difenilhidramina, Doxilamina, Hidroxicina)
- Clormetiazol
- Meprobamato

BENZODIACEPINAS

Son unos de los medicamentos más ampliamente prescritos

Elevada relación entre efectos terapéuticos y tóxicos

Actúan a nivel de receptor específico

En relación con otros fármacos sedantes/hipnóticos son eficaces y relativamente seguros

Sin embargo , se ha expresado preocupación por:

- Posible prescripción excesiva de estos fármacos
- Su capacidad de producir efectos secundarios graves
- Su capacidad de inducir dependencia farmacológica

Uso racional de benzodiacepinas

En cada situación particular prescribiremos una BDZ si:

$$B/R > 1 > \text{OTD}$$

B = Beneficios

R = Riesgos

OTD = Otros tratamientos disponibles

BENEFICIOS

Las Benzodiacepinas son medicamentos depresores del SNC cuya indicación principal es el tratamiento sintomático de la ansiedad

Sus acciones farmacológicas son:

- Ansiolítica
- Sedativa/hipnótica
- Anticonvulsivante
- Relajante muscular
- Anestésica

INDICACIONES DE BDZ

De primer orden:

- Ansiedad
- Insomnio
- Ataques de pánico
- Asociadas a antipsicóticos para la esquizofrenia
- Asociadas a antidepresivos

De segundo orden

- Tratamiento de efectos indeseables de antipsicóticos

En otras áreas médicas

- Anestesia
- Relajante muscular
- Anticonvulsivante
- Agitación

Diferencias entre las benzodiacepinas

- Las benzodiacepinas actúa en el SNC uniéndose al complejo receptor benzodiacepínico-GABA, potencian el efecto del GABA y aumentan así el tono inhibitor del SNC
- Todas las benzodiacepinas tienen las mismas acciones, pero dependiendo de su cinética unas muestran preferentemente unas acciones y otras muestran otras
- Estas pequeñas diferencias son las que condicionan su utilización clínica

Diferencias entre las benzodiazepinas (II)

De acuerdo a la biotransformación

- BDZ que producen metabolitos activos
- BDZ no producen metabolitos activos (loracepam, oxacepam, lormetacepam)

Diferencias entre benzodiacepinas (III)

Vida media:

- Corta (Alprazolam, lorazepam, bromazepam...)
- Larga (Diazepam, clorazepato, clonazepam...)

Diferencias entre las benzodiacepinas (IV)

Potencia (dosis necesaria para obtener un efecto)

- Alta (alprazolam, loracepan)
- Baja (diacepam, cloracepato)

A dosis equipotenciales no hay diferencias entre las benzodiacepinas

RIESGOS DE LAS BENZODIACEPINAS

- Tolerancia
- Dependencia
- Toxicidad
- Riesgo de abuso

Desarrollo de tolerancia

Desde el punto de vista farmacológico está bien documentado el desarrollo de tolerancia frente a los efectos sedantes y psicomotores

Informes contradictorios sobre el desarrollo de tolerancia a los efectos ansiolíticos

El mecanismo de la tolerancia guarda relación con el receptor y no se debe a cambios farmacocinéticos puesto que las BDZ no inducen su propio metabolismo

Uso a largo plazo y dependencia

Existen cuatro grupos de usuarios a largo plazo

- Pacientes con edad avanzada y alta incidencia de problemas médicos, depresión y otras enfermedades psiquiátricas
- Individuos con ansiedad y síntomas disfóricos crónicos, en ocasiones asociados a trastornos de personalidad (límite, dependiente)
- Pacientes con trastorno de pánico
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia

Dependencia

Dependencia fisiológica (a dosis terapéutica) vs adicción (dosis altas a largo plazo con fines recreativos)

Síndrome de supresión tras dependencia vs síndrome de abstinencia tras adicción

Síndrome de discontinuación

- Rebote
- Recidiva o recrudescencia
- Abstinencia

Síntomas de s. de supresión

Muy frecuentes:

- Ansiedad Insomnio, inquietud, agitación, irritabilidad, tensión muscular

Habituales pero menos frecuentes:

- Náuseas, coriza, diaforesis, letargia, hiperacusia, molestias y dolores, visión borrosa, depresión, pesadillas, hiperreflexia, ataxia.

Raros:

- Psicosis, convulsiones, acúfenos persistentes, confusión, ilusiones paranoides, alucinaciones

Convulsiones por supresión

Predisponen a las convulsiones:

- Dosis y duración del tratamiento
- Vida media corta, potencia alta.
- Interrupción brusca
- Uso de múltiples fármacos, sedantes, alcohol, fármacos que disminuyen el umbral convulsivo.

Factores de riesgo para la dependencia fisiológica

1. Dosis y duración del uso del fármaco (el factor más importante es la duración del tratamiento).
Circ. 3/2000 de la AEM
2. Diferencias farmacológicas entre las distintas BDZ (los síntomas suelen comenzar antes y ser más graves con BZD de v.m. corta. Son clinicamene más importantes con BZD de alta potencia)
3. Diferencias entre los usuarios

Diferencias entre los usuarios

Cuatro grupos de pacientes que suelen recibir dosis altas y prolongadas:

1. Dependencia actual o previa a sedantes o alcohol
2. Afectos de enfermedades crónicas con prescripción continuada de bzd. Suelen tener más edad y acudir con frecuencia al médico
3. Pacientes con disforia crónica o trastorno de personalidad (límite, dependiente)
4. Pacientes que sufren alteraciones crónicas del sueño.

Retirada de benzodiacepinas

1. Disminución gradual de dosis
2. Sustitución por otros fármacos

Toxicidad de BDZ

- Efectos secundarios generales: somnolencia y sedación
- Otros: ataxia, disartria, coordinación, diplopia, vértigo y vahidos
- Anomalías fetales
- Efectos sobre la memoria
- Rendimiento psicomotor

Efectos sobre la memoria

Trastorno insidioso del recuerdo que ocurre durante la administración crónica

Amnesia anterógrada

Rendimiento psicomotor

- Las BZD alteran el funcionamiento cognitivo y psicomotor tanto en dosis agudas como crónicas.
- De importancia práctica durante la manipulación de equipos complicados durante situaciones prolongadas (conducción de automóviles)
- Incremento de afectación con uso concomitante de alcohol (incluso con alcoholemias bajas)
- Mayor riesgo en personas mayores y en quien no ha tomado previamente estos fármacos.
- Las dosis terapéutica regulares y repetidas no altera la capacidad de conducir en buena parte de los individuos.

Normas de prescripción

- Si está indicado, no evitar prescribir BZD
- Advertir objetivo, riesgos a corto y argo plazo y definir un criterio temporal
- Usar dosis mínima eficaz
- Evitar en pacientes con H^a previa de adicciones o personalidad dependiente
- Retirar de forma gradual

Normas para la prescripción (II)

- Familiarizarse con técnicas de interrupción de tratamiento
- Evaluar al paciente, al menos mensualmente, antes de renovar la receta
- No olvidar interacciones
- En ancianos usar dosis más bajas de BZD sin metabolitos activos
- Evitar el primer y tercer mes de embarazo

Otros tratamientos para la ansiedad

Ansiedad normal

Ansiedad patológica

- Reactiva a situaciones estresantes
- Secundaria a enfermedad médica o psiquiátrica
- Secundaria a fármacos
- Secundaria a abuso/abstinencia de sustancias
- Trastornos de ansiedad

Tratamiento de los trastornos de ansiedad

Trastorno de ansiedad fóbica

- Agorafobia (con y sin trastorno de pánico)
- Fobias sociales
- Fobias específicas

Otros trastornos de ansiedad

- Trastorno de pánico
- Trastorno de ansiedad generalizada

Trastorno obsesivo compulsivo

Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación

- Reacción a estrés agudo
- Trastorno de estrés postraumático
- Trastornos de adaptación

Tratamiento del insomnio

Insomnio secundario:

- Factores ambientales
- Trastornos somáticos
- Trastornos psiquiátricos
- Fármacos
- Uso/abuso y abstinencia a sustancias

Insomnio primario

Tratamiento de insomnio primario

Medidas no farmacológicas:

- Psicoeducación
- Medidas de higiene del sueño
- Tratamientos conductuales (relajación)
- Tratamientos cognitivos (reestructuración cognitiva)

Medidas farmacológicas

Tratamiento del insomnio primario

medidas farmacológicas

Fármacos: benzodiacepinas, fármacos “Z”

Contraindicaciones absolutas:

- Síndrome de apnea del sueño
- Miastenia gravis

Contraindicaciones relativas:

- Embarazo
- Lactancia
- Abuso/dependencia a alcohol o drogas

Tratamiento del insomnio primario

medidas farmacológicas (II)

Insomnio de conciliación.

Hipnóticos de acción corta:

- Brotizolam
- Midazolam
- Triazolam
- Zaleplon
- Zolpidem

Insomnio de mantenimiento.

Hipnóticos de acción media o prolongada:

- Lormetacepam
- Loprazolam
- Quacepam
- Zoplicona

Despertar precoz:

- Fluracepam
- Lormetazepam
- quacepam

ANTIDEPRESIVOS

Eficacia de los antidepresivos(1)

- Existen más de 20 sustancias comercializadas con indicación en el tratamiento de episodios depresivos
- Todos los antidepresivos han mostrado en ensayos clínicos respuesta en 2/3 de pacientes dentro de las 8 semanas frente a 1/3 de respuestas a placebo
- Son mucho más eficaces que el placebo en evitar las recaídas mientras se mantiene el tratamiento

Eficacia de los antidepresivos(2)

- En estudios de efectividad, solo $1/3$ de pacientes remiten con el primer tratamiento antidepresivo (que incrementa hasta $2/3$ en secuencia de 4 antidepresivos en 1 año)
- La respuesta es mejor entre los 25 y 65 años
- Por encima de 65 años la respuesta puede no ser tan rápida y fuerte
- Entre 18 y 25 años pueden beneficiarse de la eficacia de los antidepresivos pero existe riesgo de inducción de suicidio.

Mecanismo de acción de ATD

- Todos los antidepresivos conocidos estimulan la acción sináptica de una o más monoaminas: Dopamina (DA), Noradrenalina (NA) o Serotonina (5HT). Neurotransmisores sinápticos
- Los cambios agudos en los neurotransmisores producen cambios adaptativos en la sensibilidad de los receptores (que es consistente con el inicio de la acción antidepresiva), probablemente resultado de alteraciones de la expresión génica

Clases de antidepresivos (1)

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Citalopram, Escitalopram.
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS): Venlafaxina, Duloxetina.
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND): Bupropión
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN): Reboxetina

Clases de antidepresivos (2)

- Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA):
Mirtazapina
- Antidepresivos tricíclicos: Clomipramina, Amitriptilina, Imipramina, Maprotilina
- Otros antidepresivos: Moclobemida, Trazodona, Agomelatina

Antidepresivos más prescritos

- 7 antidepresivos suponen más de 2/3 de los envases prescritos (*): Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram, Venlafaxina, Duloxetina y Mirtazapina

(*) Fuente: Farmacia de AP Área 1 (2012)

Otras indicaciones terapéuticas aprobadas en ficha técnica (2013)

- T. obsesivo compulsivo: Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Citalopram, Escitalopram, Clomipramina.
- T. de Pánico: Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxina, Clomipramina.
- Fobia social: Paroxetina, Sertralina, Escitalopram, Venlafaxina, Clomipramina
- T. Ansiedad Generalizada: Paroxetina, Escitalopram, Venlafaxina, Duloxetina
- T. Estrés Postraumático: Paroxetina, Sertralina
- Bulimia Nerviosa: Fluoxetina.

ISRS

- Introducidos en los años 80, son los ATD más utilizados en países desarrollados.
- Todos producen una inhibición potente y selectiva de la recaptación de 5HT (Inhibiendo el transportador de la 5HT, TSER)
- El incremento de serotonina en diferentes vías explicaría los efectos terapéuticos y algunos efectos secundarios

Incremento serotoninérgico

- Proyecciones de neuronas del rafe medio: efecto terapéutico
- Receptores 2^a y 2C de rafe a amígdala y córtex límbico: agitación, ansiedad, hostilidad
- Ganglios de la base: alteración de movimientos motores
- Centro del sueño: mioclonus nocturno
- Receptores 2^a y 2C de espina dorsal: disminución del orgasmo
- Receptores 2A mesocorticales: apatía y disminución de la libido
- Receptores 3 hipotalámicos: náuseas y vómitos
- Receptores 3 y 4 intestinales: incremento de la motilidad intestinal, calambres, diarrea

Diferencias entre ISRS (1)

Fluoxetina:

- Antagonismo 5HT_{2C} :acción activadora. Efecto sobre la anorexia y la bulimia
- Vida media larga: menos frecuente aparición de síndrome de retirada

Paroxetina:

- Acción anticolinérgica: Tiende a producir más sedación y más temprana
- Preferida para los síntomas de ansiedad
- Inhibición de nitroso-sintetasa: disfunción sexual

Diferencias entre ISRS (2)

Sertralina:

- Pequeño efecto dopaminérgico: mejoría sobre la anergia, motivación y concentración
- Acciones suaves y deseables sobre la depresión atípica
- Se ha descrito sobreactivación de ataques de pánico

Citalopram

- Se ha encontrado útil en depresiones en ancianos, sin embargo tiene acciones inconsistentes a dosis bajas

Escitalopram

- Es el mejor tolerado con las menores interacciones farmacológicas

Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)

- Combinan fuerte inhibición del transportador de la serotonina (T_{SER}) con el transportador de noradrenalina (T_{NA})
- Los datos apuntan a que hay mayor remisión de la depresión que con ISRS
- Los efectos terapéuticos y parte de sus efectos secundarios se explican por incremento de serotonina y noradrenalina en diferentes vías

Incremento noradrenérgico

- Diversas proyecciones del locus coeruleus del mesencéfalo: acción antidepresiva
- Receptores beta-1 y beta-2 en cerebelo o SN periférico: activación motora, temblor
- Receptores de amígdala y córtex límbico: agitación
- Acción en centros cardiovasculares de cerebro: alteración de la presión arterial
- Receptores beta-1 del corazón: cambios en la frecuencia cardiaca

Diferencias entre IRNS (1)

Venlafaxina

- Potente inhibición de recaptación de 5HT incluso a dosis bajas. La inhibición de la recaptación de NA aparece a dosis más alta
- Es sustrato de la CYP2D6 que la convierte en desvenlafaxina que posee mayor inhibición de TNA
- La presentación Retard produce menos efectos secundarios
- Puede producir síndrome de discontinuación

Diferencias entre IRNS

Duloxetina

- Aprobada también para el dolor neuropático periférico de la diabetes. Parece efectiva en la fibromialgia
- Ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas cognitivos de la depresión, destacando en la depresión geriátrica
- Se asocia menos que la venlafaxina a hipertensión arterial y síndrome de discontinuación

Antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA)

Mirtazapina

- Bloquea los receptores alfa-2 presinápticos (incremento de 5HT y NA) y bloquea los recetores 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 e histaminérgicos
- El antagonismo 5HT2C y 5HT2A contribuye al efecto terapéutico sin producir disfunción sexual
- El antagonismo 5HT2C y la acción antihistamínica H1 pueden producir ganancia de peso
- La acción antihistamínica H1 puede revertir el insomnio y mejorar la ansiedad pero ocasionar mareos durante el día

Farmacocinética de los ATD (1)

CYP450 1A2

- Sustratos: varios tricíclicos, duloxetina
- Inhibidores: Fluvoxamina
- Inductores: Fumar cigarrillos
- Interacciones potencialmente relevantes
fluvoxamina+duloxetina

CYP450 3A4

- Sustratos: Carbamazepina, pimozide, alprazolam, triazolam, buspirona
- Inhibidores: Fluvoxamina, fluoxetina (potentes), reboxetina, sertralina (débiles)
- Inductores: Carbamazepina

Farmacocinética de los ATD (2)

CYP450 2D6

- Sustratos: antidepresivos tricíclicos.
Venlafaxina, Duloxetina, Paroxetina
- Inhibidores: Paroxetina, Fluoxetina Duloxetina (potentes), Reboxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Citalopram (menos potentes)
- Interacciones potencialmente relevantes:
Tener en cuenta en la asociación de antidepresivos que se potencian o cuando cambiamos de un antidepresivo a otro sin periodo de lavado

Prescripción de antidepresivos

- 1.- diagnóstico de episodio depresivo (mayor)
- 2.- Información (psicoeducación) a pacientes y familiares
- 3.- Elección de antidepresivo
- 4.- Información sobre el tratamiento
- 5.- Visitas de seguimiento
- 6.- Actitud ante la falta de respuesta
- 7.- Retirada del tratamiento

1.- Diagnostico de episodio depresivo (mayor)

- Los ATD mostraron su eficacia sobre el ED
- Lo que descarta su uso en otros cuadros depresivos que no cumplen criterios diagnósticos de gravedad y duración
- Considerar antecedentes de episodios maniacos o hipomaniacos

2.- Información (psicoeducación)

- Naturaleza de la depresión
- Frecuencia de la depresión
- Origen multifactorial
- Posibilidad de tratamiento

3.- Elección del antidepresivo (1)

- Todos los comercializados tiene eficacia similar
- Optaremos por aquellos de mejor perfil de seguridad: ISRS o IRSN
- Los más prescritos; Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina, Escitalopram, Venlafaxina, Duloxetina, Mirtazapina

3.- Elección de antidepresivo (2)

- Comenzaremos con dosis bajas la primera semana y posteriormente dosis terapéuticas
- En ocasiones es necesario añadir ansiolíticos o hipnóticos en los primeros momentos del tratamiento en función de la gravedad y afectación de estos síntomas buscando un alivio rápido

4.- Información sobre el tratamiento

- Cuales son los objetivos (síntomas diana)
- Tiempo de latencia de respuesta
- Efectos secundarios mas frecuentes e interacciones
- Actitud ante efectos secundarios
- Temporalidad de los ansiolíticos e hipnóticos si se han prescrito (retirada rápida)

5.- Visitas de seguimiento (1)

- Permiten realizar el control de la evolución de los síntomas y de los efectos secundarios (realizar modificaciones) y continuar psicoeducación.
- La primera visita de seguimiento dependerá de gravedad del cuadro clínico, de los apoyos familiar/social...Una fecha orientativa será a las 2 semanas de inicio del tratamiento. Valoraremos fundamentalmente cumplimiento y seguridad del fármaco, no esperamos aún respuesta por el tiempo de latencia, pero enfatizaremos en la mínima mejoría expresada

5.- Visitas de seguimiento(2)

- En la siguiente visita (aproximadamente al mes de inicio de tratamiento) valoraremos la respuesta al antidepresivo (hay respuesta cuando remiten el 50% de la sintomatología)
- Si hay respuesta, continuar con tratamiento hasta conseguir la remisión (objetivo final del tratamiento)

6.- Actitud ante la falta de respuesta

- Interrogar sobre cumplimiento de tratamiento
- Si no hemos llegado a las dosis máxima recomendada del antidepresivo, hacerlo y valorar nuevamente en 2 semanas
- Si respuesta, mantener el tratamiento hasta conseguir remisión
- Si no respuesta , cambiar a e otro antidepresivo del mismo grupo (ISRS) o cambiar a un antidepresivo dual (IRSD) e iniciar seguimiento como tras la primera opción

6.- Actitud ante la falta de respuesta (2)

- En ocasiones no hay respuesta o es parcial y en cualquier caso no se llega al objetivo de la remisión. En estas circunstancias hay varias opciones: Asociación de antidepresivos, asociación de potenciadores de antidepresivos (sales de litio, estabilizantes de estado de ánimo, hormonas tiroideas, psicoestimulantes...)
- En cualquier caso este manejo debería hacerse en un segundo nivel de atención (derivación a Salud Mental)

7.- Retirada del tratamiento

- Tras la resolución ,mantener el antidepresivo, alas dosis que resultaron terapéuticas, entre 4 y 9 meses mas en caso de primer episodio depresivo
- Si ha habido 2 ó más episodios depresivos previos, valorar mantener tratamiento durante 1-2 años
- Disminuir dosis lentamente para evitar síndrome de supresión
- Monitorizar reaparición de síntomas depresivos o síndrome de supresión en los días siguientes
- Tras 2-4 semanas tras retirada y asintomático: alta y psicoeducación