22º Congreso Internacional de Psiquiatría
XLI Jornadas Argentinas de Psiquiatría
10 al 12 de noviembre, 2014
Hotel Sheraton Retiro – Buenos Aires – Argentina
www.aap.org.ar

HISTORIA DEL USO E INDICACIONES DE LAS BENZODIAZEPINAS

Julio Moizeszowicz
Prof. Adjunto Salud Mental. UBA.
www.juliomoizeszowicz.com.ar
http://es.wikipedia.org/wiki/Julio_Moizeszowicz

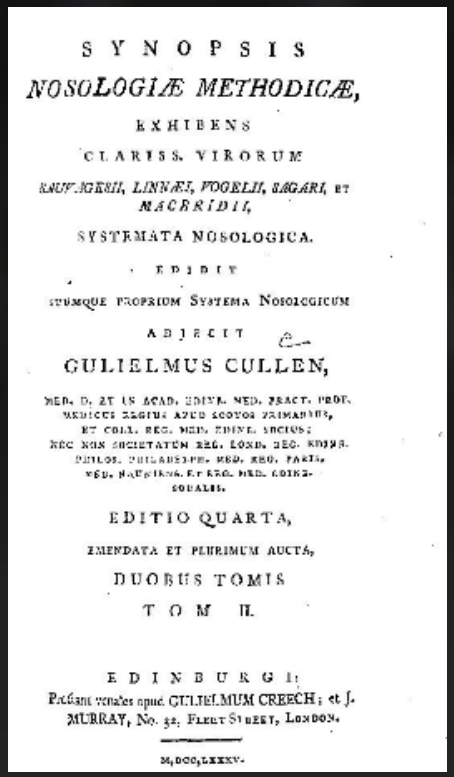
O B J E T I V O:

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD CON BENZODIAZEPINAS, EN LOS ÚLTIMOS 50 AÑOS

(se analizan las evidencias médicas de categoría A, B y C)

1. • NEUROSIS
   • ANGUSTIA
   • ANSIEDAD
   - Estrés
   - Cargas alostáticas
   - Resiliencia
   - Memoria Genética
2. DESCUBRIMIENTO de BZ
3. MECANISMOS DE ACCIÓN Y ACCIONES CLÍNICAS
   - Neutransmisores
   - Amígdala
   - N. accumbes
   - Hipotálamo
4. SEGURIDAD
   - N° de prescripciones
   - Acciones en el largo plazo (cognición, teratogenia)
5. CONCLUSIONES

William Cullen (1710-1790)



SYNOPSIS
NOSOLOGIÆ METHODICÆ,
EXHIBENS
CLARISS. VIRORUM
SAUVAGESII, LINNÆI, VOGELII, SAGARI, ET MACBRIDII,
SYSTEMATA NOSOLOGICA.
EDIDIT
SUUMQUE PROPRIUM SYSTEMA NOSOLOGICUM
ADJECIT
GULIELMUS CULLEN,
MED. D. ET IN ACAD. EDINB. MED. PRACT. PROF.
MEDICUS REGIUS APUD SCOTOS PRIMARIUS,
ET COLL. REG. MED. EDINB. SOCIUS;
NEC NON SOCIETATUM REG. LOND. REG. EDINB.
PHILOS. PHILADELPH. MED. REG. PARIS.
REG. HAFNIENS. ET REG. MED. EDINB.
SODALIS.
EDITIO QUARTA,
EMENDATA ET PLURIMUM AUCTA,
DUOBUS TOMIS
TOM II.
EDINBURGI:
Pacatur venales apud GULIELMUM CREECH; et J.
MURRAY, No. 32, FLEET STREET, LONDON.
M,DCC,LXXXV.

NEUROSIS

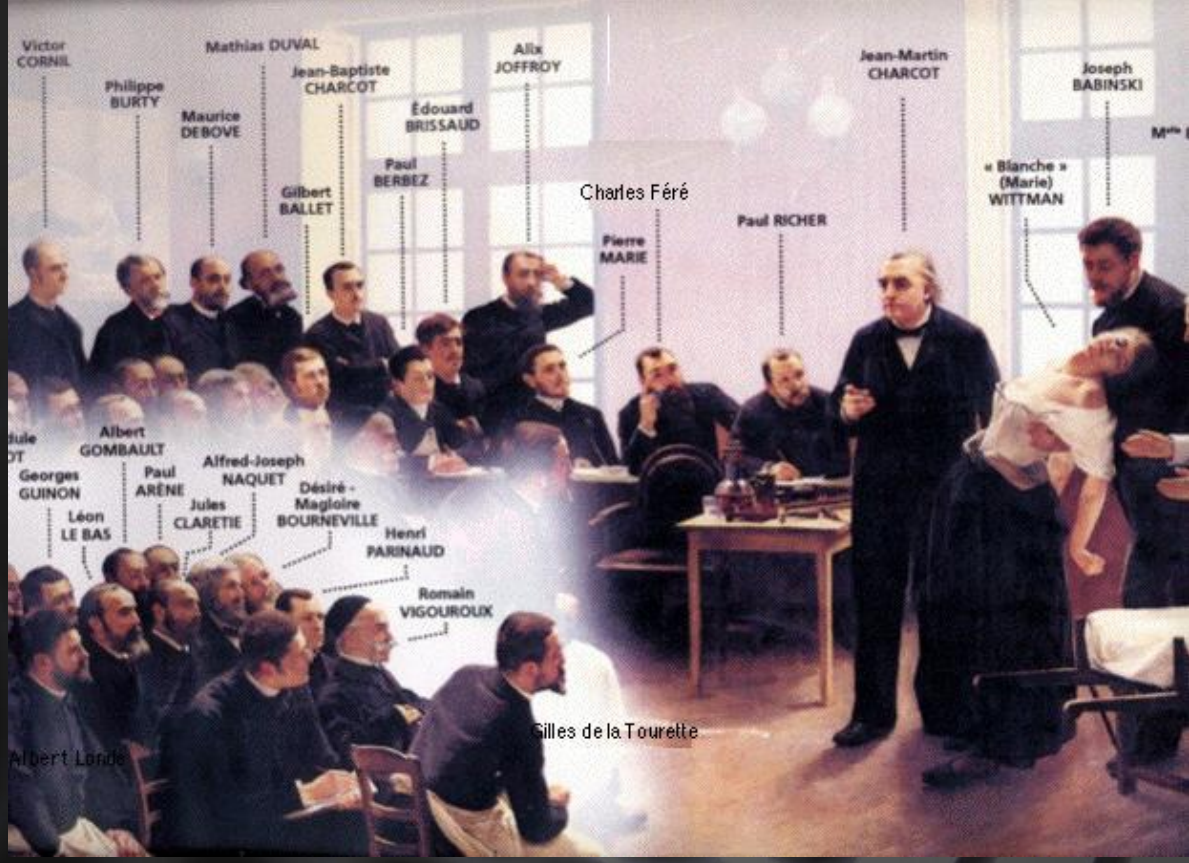
William Cullen (1769)

Trastornos sensoriales y motores causados por enfermedades del sistema nervioso.

Se usa para referirse a trastornos mentales que distorsionan el pensamiento racional y el funcionamiento a nivel social, familiar y laboral adecuado de las personas.

GRAN NEUROSIS ó HISTERIA

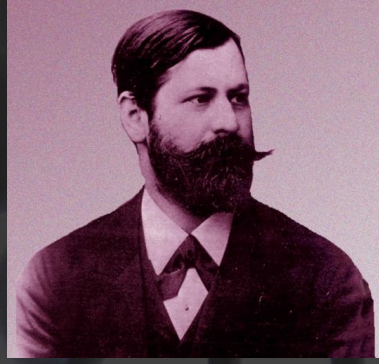
J. M. CHARCOT (1890)



… el cerebro *histérico* no está enfermo, pero ciertas regiones son sede de una actividad anormal y, determinados circuitos parecen encontrarse transitoriamente bloqueados por una especie de *parálisis funcional* …

A N G U S T I A

***Sigmund Freud** (1856-1939)*



" Sobre la justificación de separar de la neurastenia un determinado síndrome en calidad de "neurosis de angustia" (1895)

Es la sensación producida por la acumulación de un estímulo endógeno diverso…

DEL:

Latín: *"angustus":* angosto, ahogado , estrecho

Alemán: *"eng":* constreñido, restringido, opresión visceral;
"angst" : angustia, miedo, susto;

Inglés: *"anxiety, anguish":* ansiedad;

Francés: *"angoisse/anxiété": ahogo somático/visceral*

ANGUSTIA **AUTOMÁTICA**:

Excitación
no representada.

ANGUSTIA **SEÑAL**:

Excitación incorporada.
Representada en el circuito psíquico
(discrimina el peligro, favorece el uso de medidas apropiadas).

ANGUSTIA ó ANSIEDAD…

…por aprensiones y preocupaciones psíquicas excesivas (anticipación aprensiva) con dificultad para controlar la preocupación…

Estado de ánimo caracterizado por:

- Inquietud o sensación de estar atrapado
- Fácilmente fatigado
- Dificultad de concentrarse
- Irritabilidad
- Tensión muscular
- Alteraciones del sueño

DSM 5

¿Preocupación excesiva por cosas pequeñas?

- *Pánico (300.01)*
- *Ansiedad Generalizada (300.02)*
- *Ansiedad Social (300.23)*
- *Agorafobia (300.22)*

ANGUSTIA ó ANSIEDAD…

… por aprensiones y preocupaciones psíquicas excesivas (anticipación aprensiva) con dificultad para controlar los síntomas somáticos, con o sin alteraciones de las funciones motoras o sensitivas…

¿Preocupación excesiva por síntomas somáticos?

DSM 5

- *Tr. de Síntomas Somáticos (300.82);*
- *Tr. de Ansiedad por Enfermedad (300.7);*
- *Tr. de Conversión (300.11)*
  (tr. de sínt. neurológicos funcionales)

ANGUSTIA ó ANSIEDAD…

…sin aprensiones y preocupaciones psíquicas por futuros sucesos…

"Hombre de acción":
excesiva ambición, agresividad, impaciencia.

¿Historia de enfermedades psicosomáticas: insuficiencia coronaria, trast. cardiovasculares?

- **Personalidad Tipo "A"**

Rosenman, Friedman:
"A predictive study of coronary heart disease" JAMA, 1964.

ANGUSTIA ó ANSIEDAD…

…con aprensiones a sentir acoso, persecución, molestia de manera persistente con intrusiones o comunicaciones reiteradas realizadas por un conocido/a, que implica repetido contacto visual o físico, que produce miedo...

¿Preocupación excesiva por síntomas que acechan?

- *Bullying (acoso escolar)*
- *Mobbing (acoso laboral)*
- *Stalking (acoso social)*
- *Burn out médico*

ANGUSTIA ó ANSIEDAD…

…con deseos de buscar nuevas ***sensaciones…:***

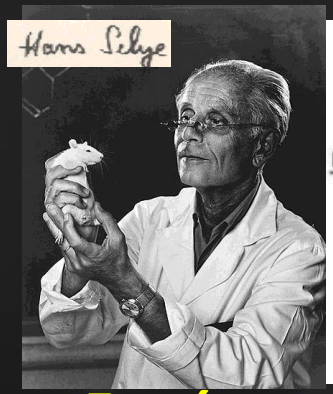
Sensation Seeking Behavior

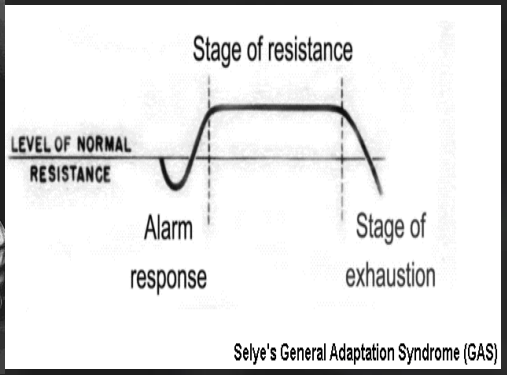
(conductas desinhibidas con riesgos innecesarios)

…con deseos de buscar ***nuevos placeres o emocionaes…:***

Emotion Seeking Behavior

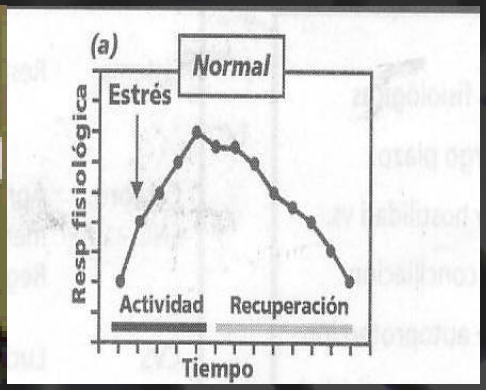
(conductas sin riesgos para sí o terceros)





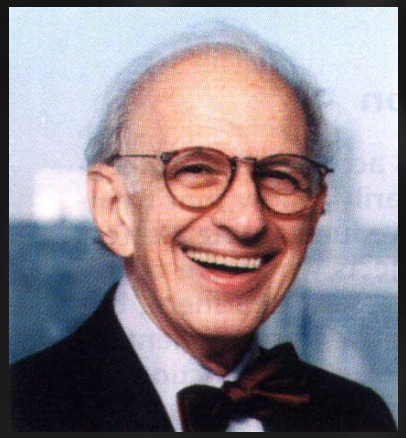
Estrés *(glucocorticoides)*

(síndrome general de adaptación)



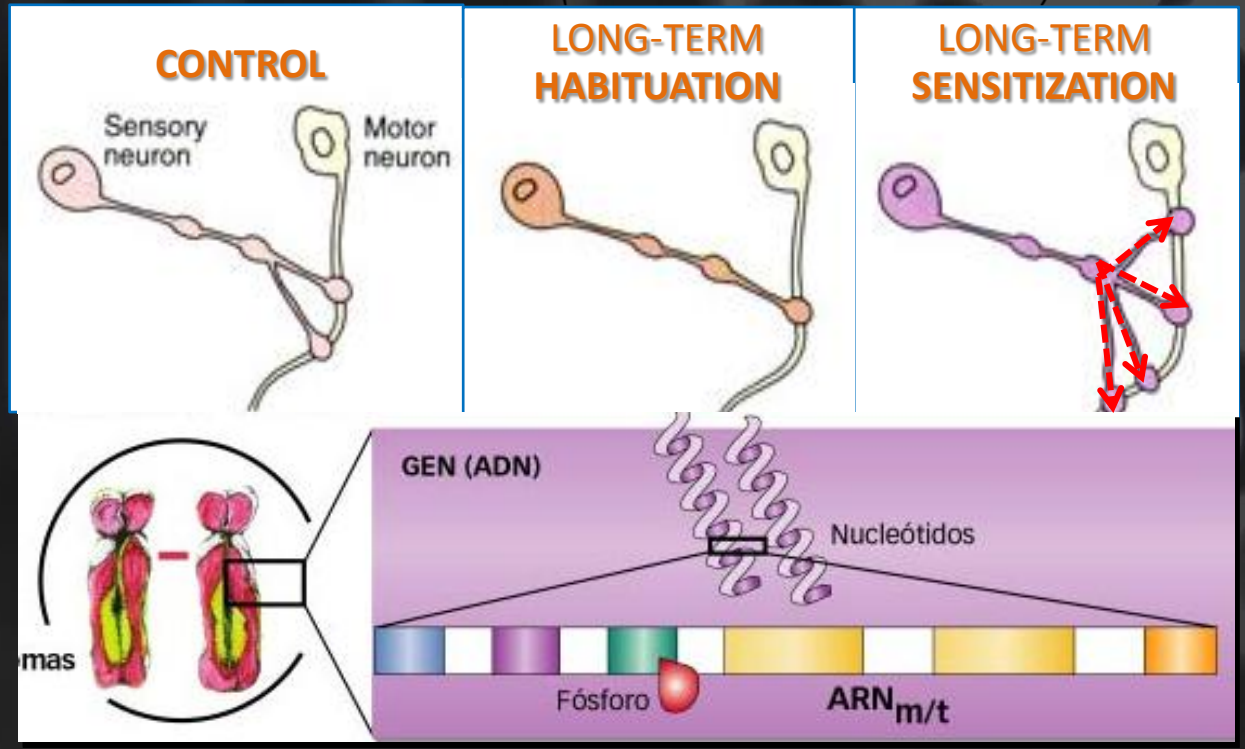
Cargas alostáticas *(sind. metab, HPA, etc.)*

(estabilidad a través del cambio)



ERIC KANDEL

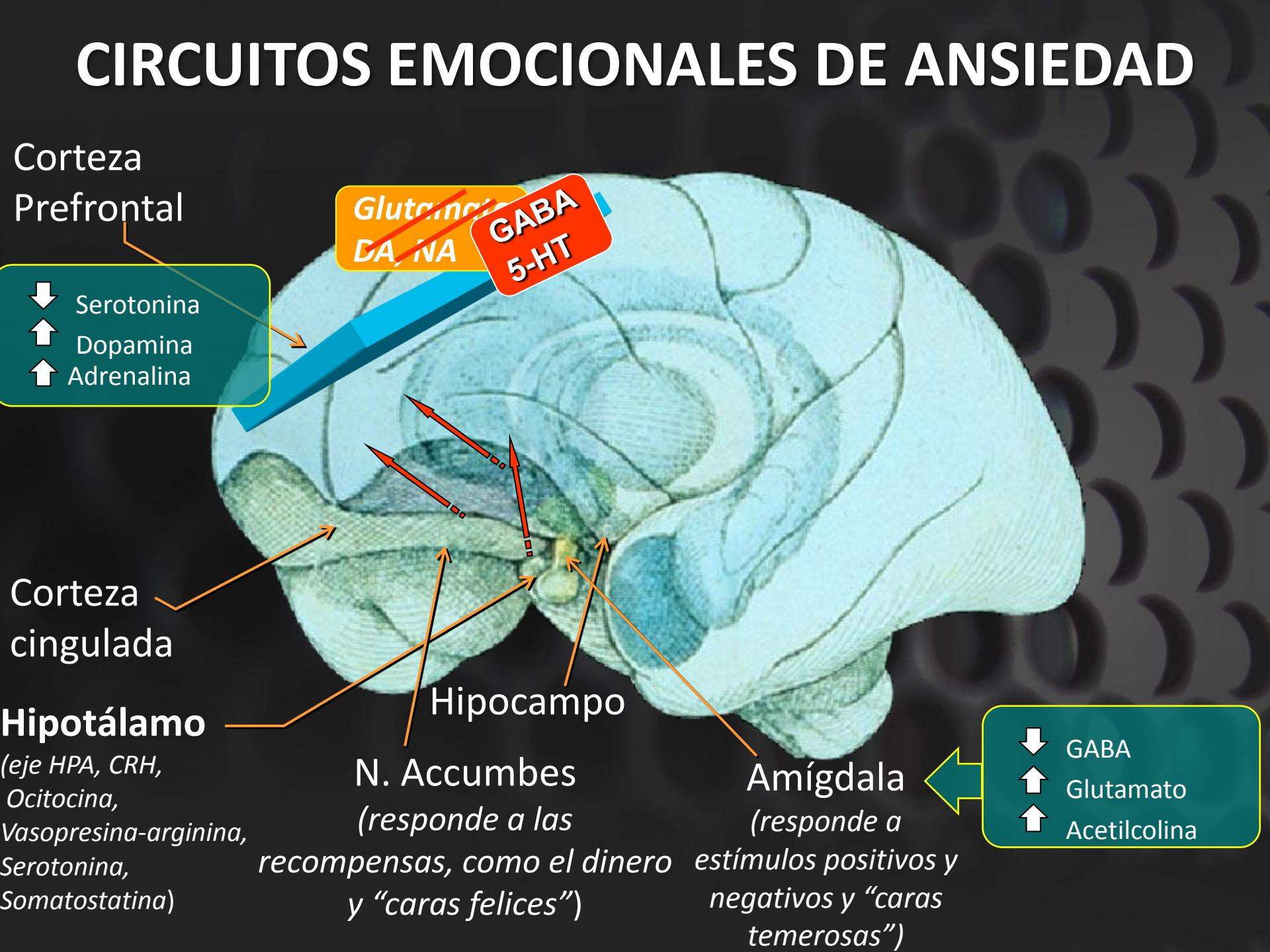
Nobel Medicina 2000



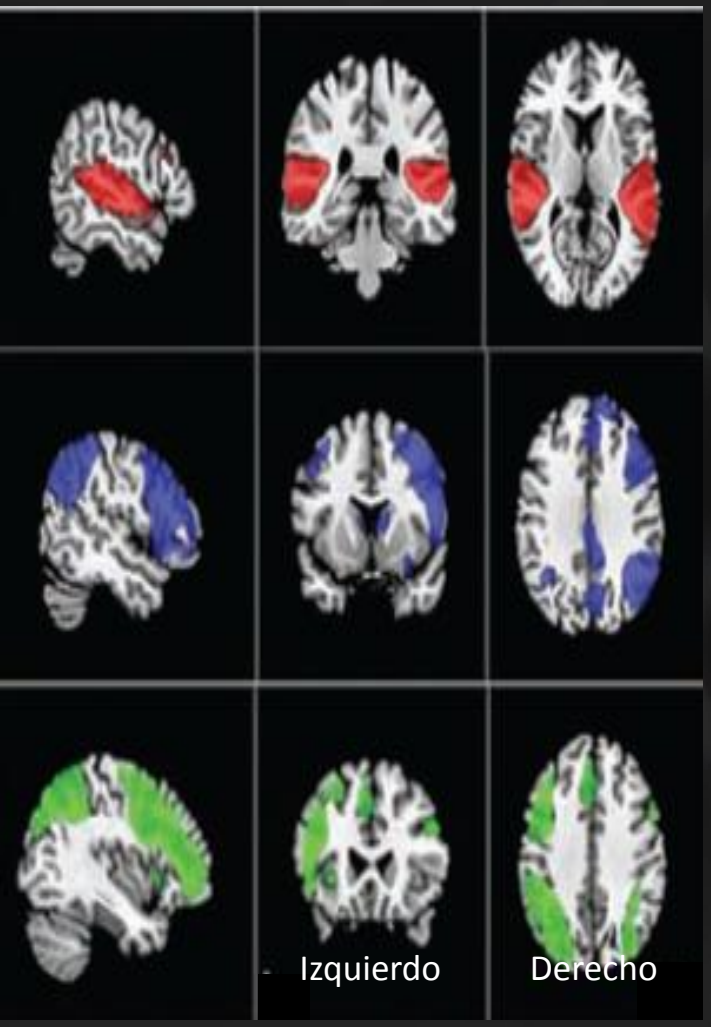
Resiliencia *(memoria genética)*

(Adaptarse y volver a nivel anterior)

CIRCUITOS EMOCIONALES DE ANSIEDAD



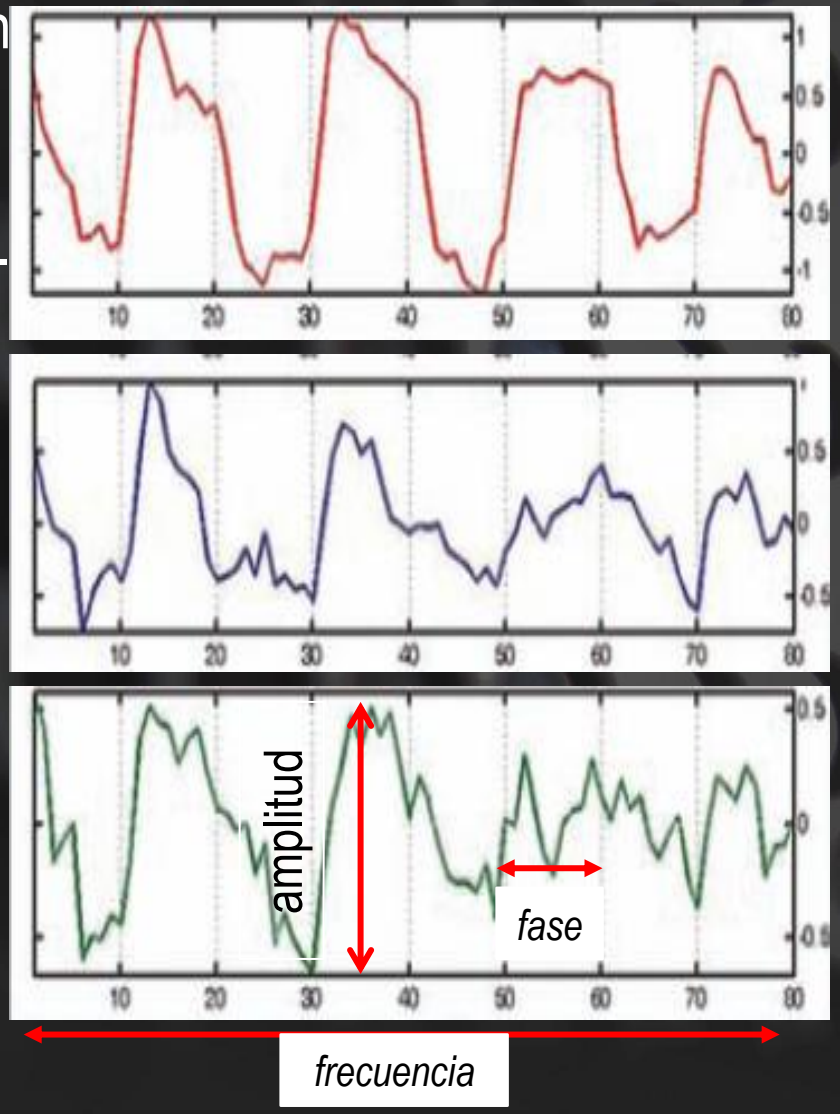
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR funcional
(ej.: normal c/estimulación auditiva)



Sincronización temporal bilateral de ambos fronto - parietales

Fronto-parietal derecho

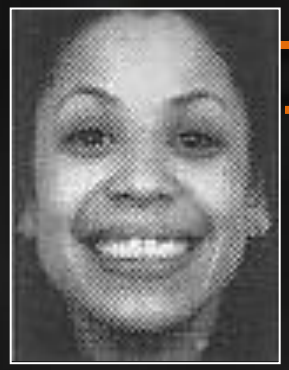
Fronto-parietal izquierdo

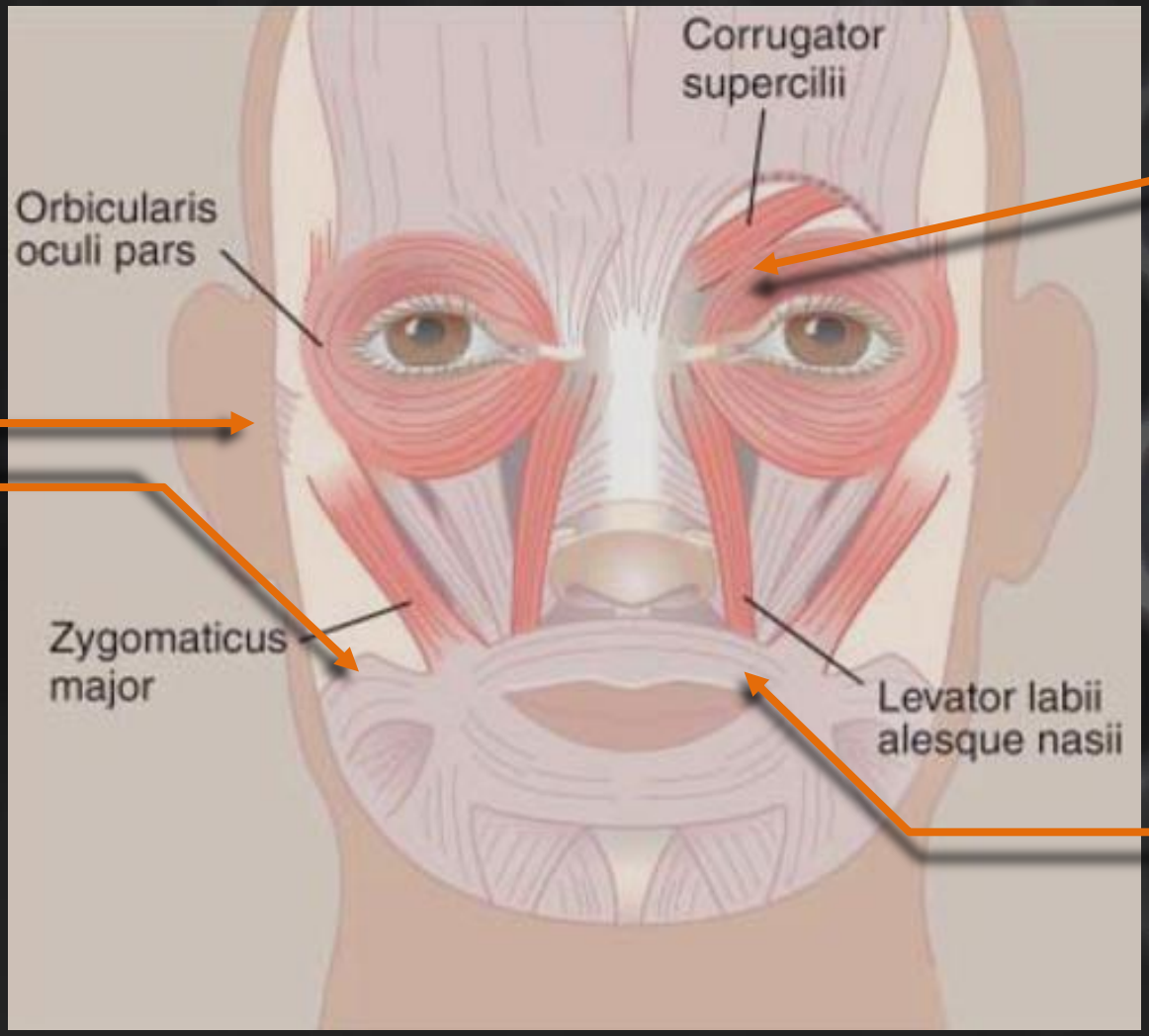


Iglesia Vayá M.: "Conectividad cerebral…";www.nitcr.org/C. de excelencia Imagen Biomédica, Barcelona, 2013

Músculos de las expresiones faciales

SONRISA



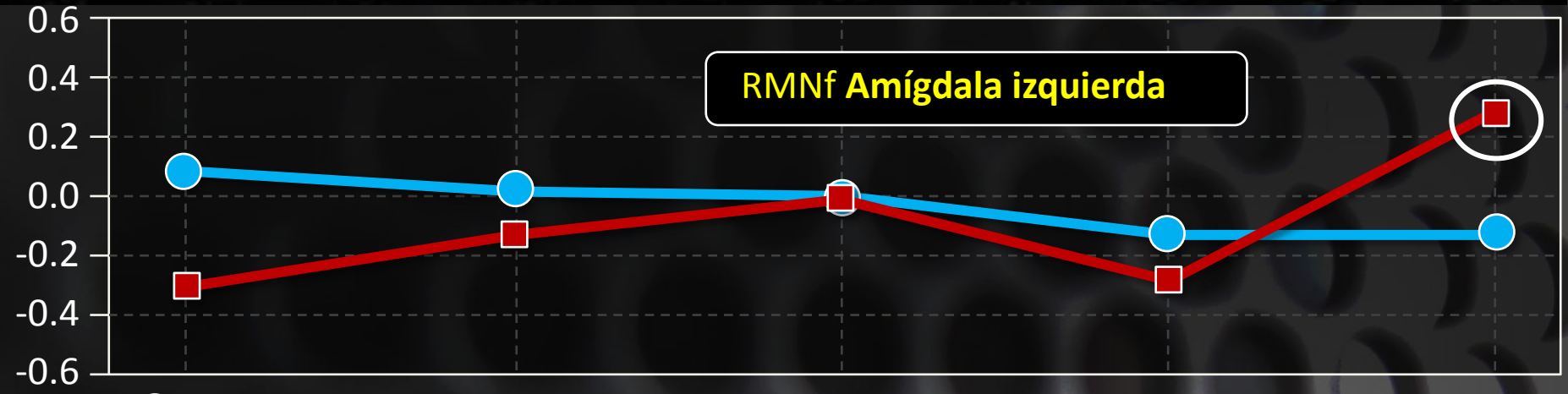


IRA:
Fruncimiento de la entreceja

Mueca de disgusto

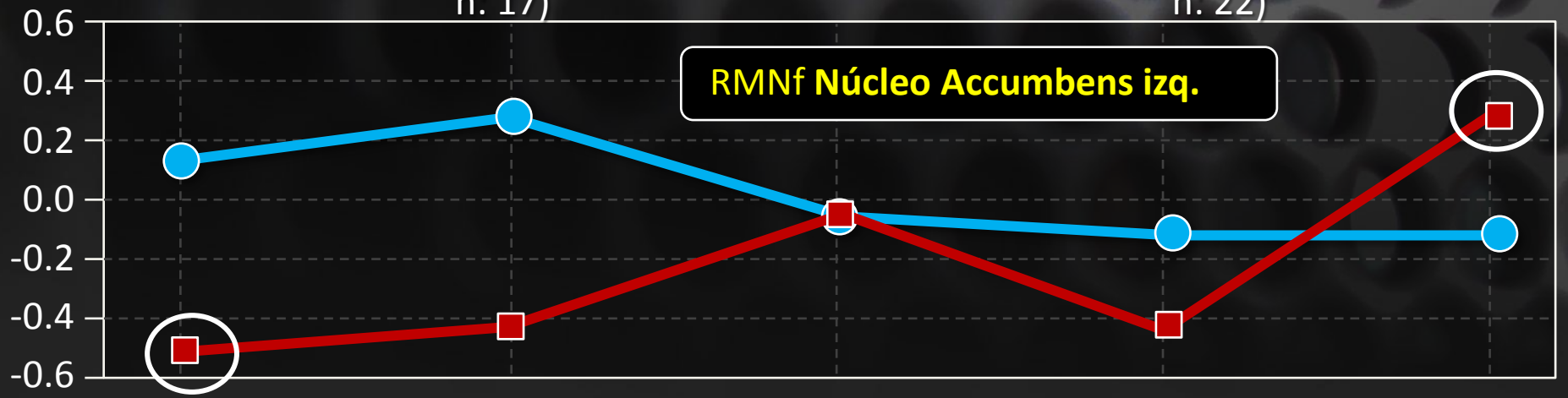
Embodying Emotion
Paula M. Niedenthal*
18 MAY 2007 VOL 316 SCIENCE www.sciencemag.org

FELICIDAD INDIFERENCIA TEMOR



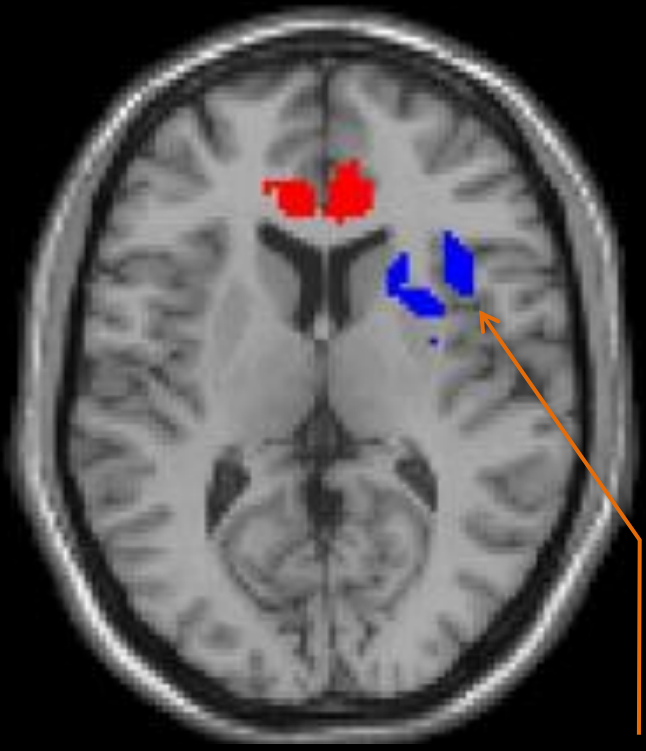
Bajo riesgo (sin padres depresivos n: 17)

Alto riesgo (con padres depresivos) n: 22)



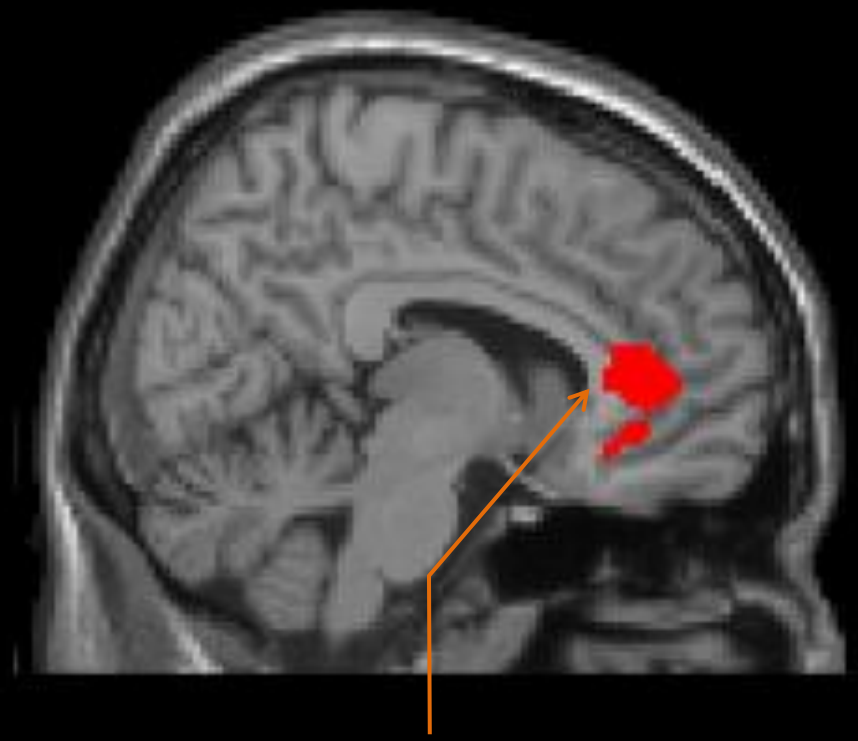
Monk CS: "Amigdala and nucleus accumbes activation to emotional facial…"; American J Psychaitry 2008; 165: 90-98

RESPUESTA A PSICOFÁRMACOS *(RMNf)*



Activación de la amígdala derecha, estriado y corteza cingulada:

Predicción de mala respuesta



Activación de corteza cingulada:

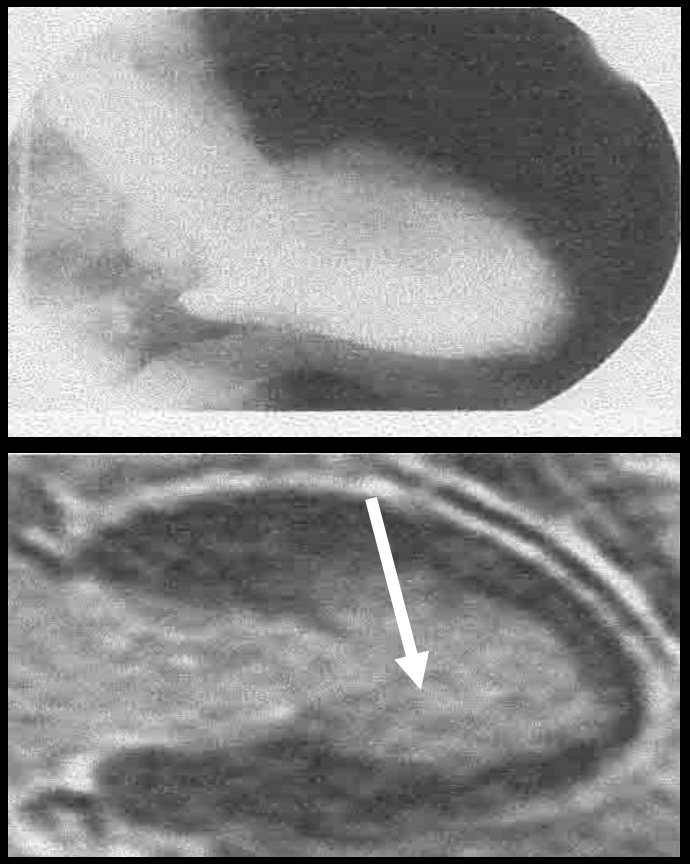
Predicción de buena respuesta

Fu C.: "Predictive neural biomarkers of clinical response in depression …" Neurobiology of Disease 2013; (52) 75–83

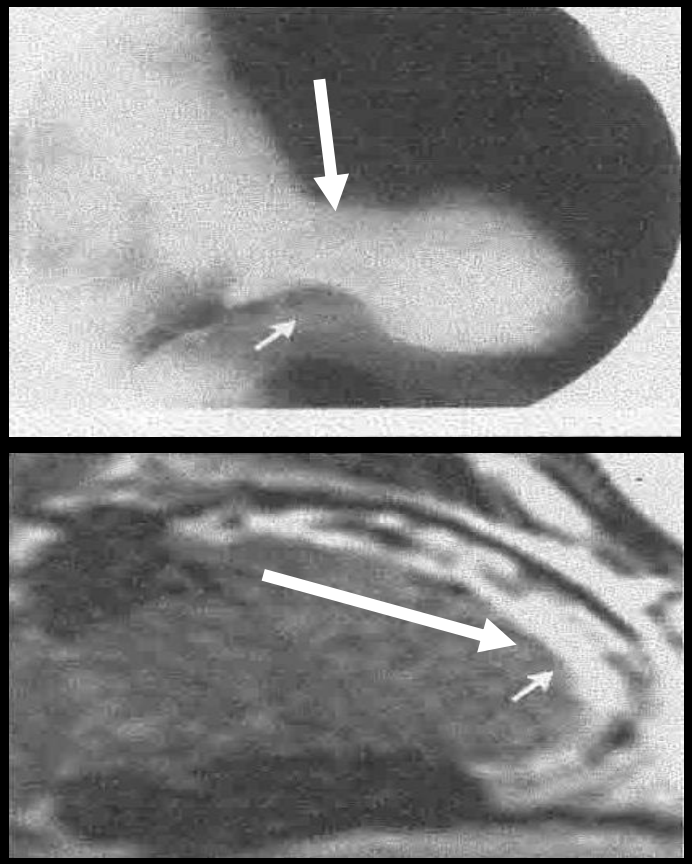
"Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress" Wittstein, Thiemann, et . al. New England j Medicine 2005; 352: 539-548

Miocarditis con insuficiencia cardíaca por emoción aguda (n: 19)

(Síndrome del corazón roto, takotsubo cardiomyopathy)

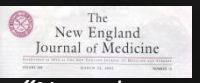


RMN con Akinesia miocárdica

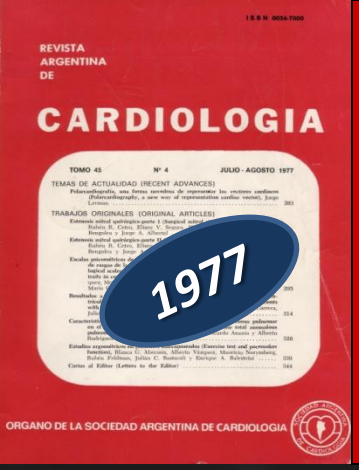


RMN con necrosis de IAM (control)

Horas post evento	Sexo-Edad	Riesgo MIOCARDIOPÁTICO	Tipo de ESTRESOR EMOCIONAL antes del evento
12	F 62	HPA, Tabaquismo	***Muerte de la madre***
1	F 63	HPA, Colesterol	Accidente de auto
4	F 48	HPA, Tabaquismo, Colesterol	Reunión sorpresa
2	F 60	HPA	Reunión sorpresa
5	F 66	HPA, Historia familiar	***Muerte del padre***
6	F 77	HPA, Historia familiar	***Muerte del marido***
2	F 52	Tabaco	***Muerte de un amigo***
5	F 52	HPA	***Muerte del padre***
1	F 32	Colesterol, Historia familiar	***Muerte de la madre***
1	F 61	Colesterol	Miedo a un proc.
2	F 66	Tabaquismo	Discusión
1	F 87	HPA, Colesterol, Diabetes	***Muerte de un amigo***
2	M 69	HPA. Colesterol	Declaración en un juzgado
2	F 50	Ninguno	Miedo a morir ahogado
1	F 71	Ninguno	Miedo a hablar en público
2	F 76	HPA, Tabaquismo, Diabetes,	***Muerte del marido***
2	F 65	HPA, Tabaquismo, Colesterol,	Asalto a mano armada
3	F 27	Ninguno	Noticia trágica
6	F 71	HPA	***Muerte de un hijo***

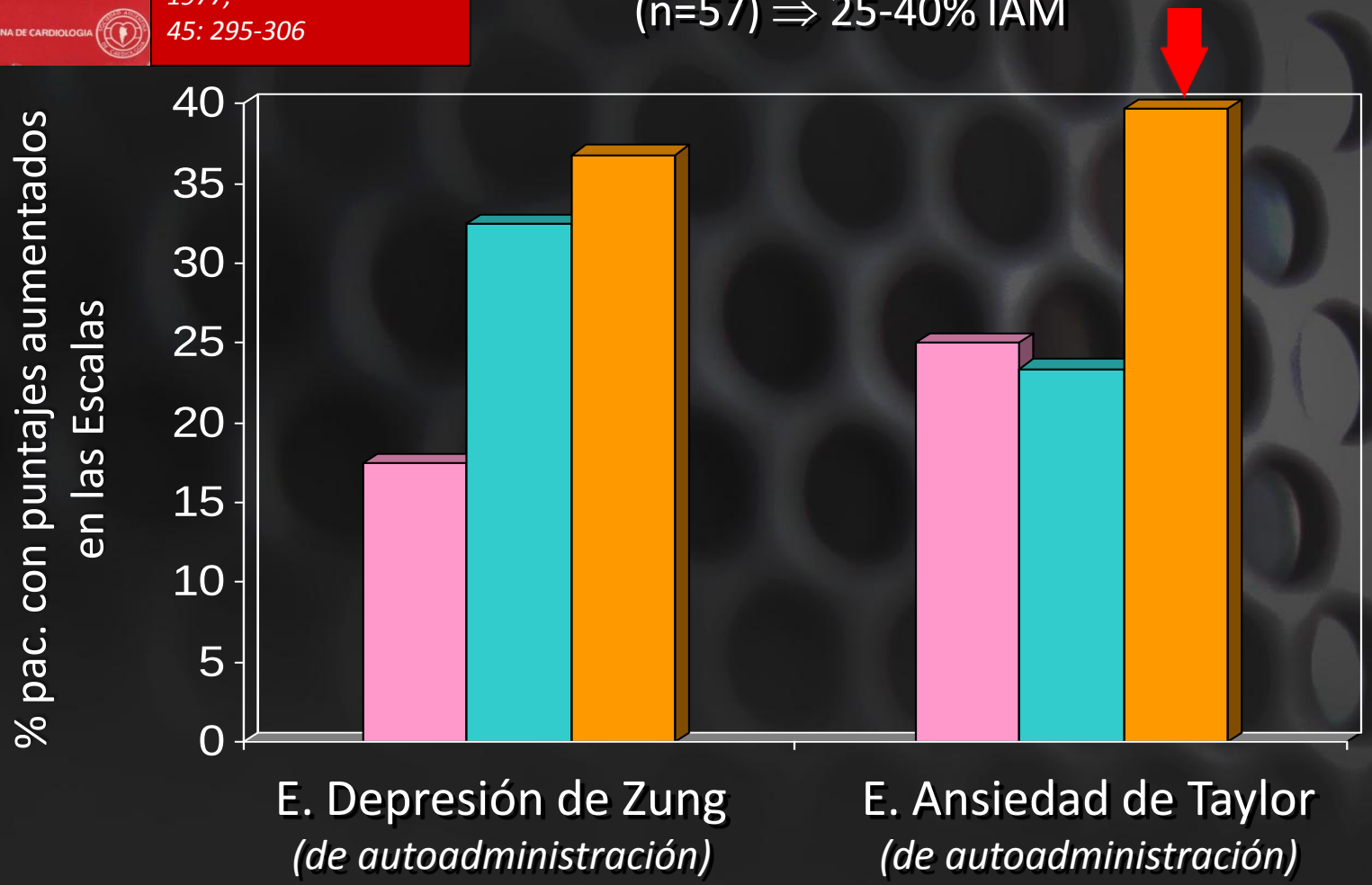


"Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress" Wittstein, Thiemann, et . al. 2005; 352: 539-548



"Escalas psicométricas de automedición y técnicas Proyectivas de la personalidad del enfermo *coronario"* *Aptecar, Vazquez, Moizeszowicz 1977, 45: 295-306*

- Controles (n=40)
- Coronarios estables (n=77)
- Coronarios inestables (n=57) ⇒ 25-40% IAM



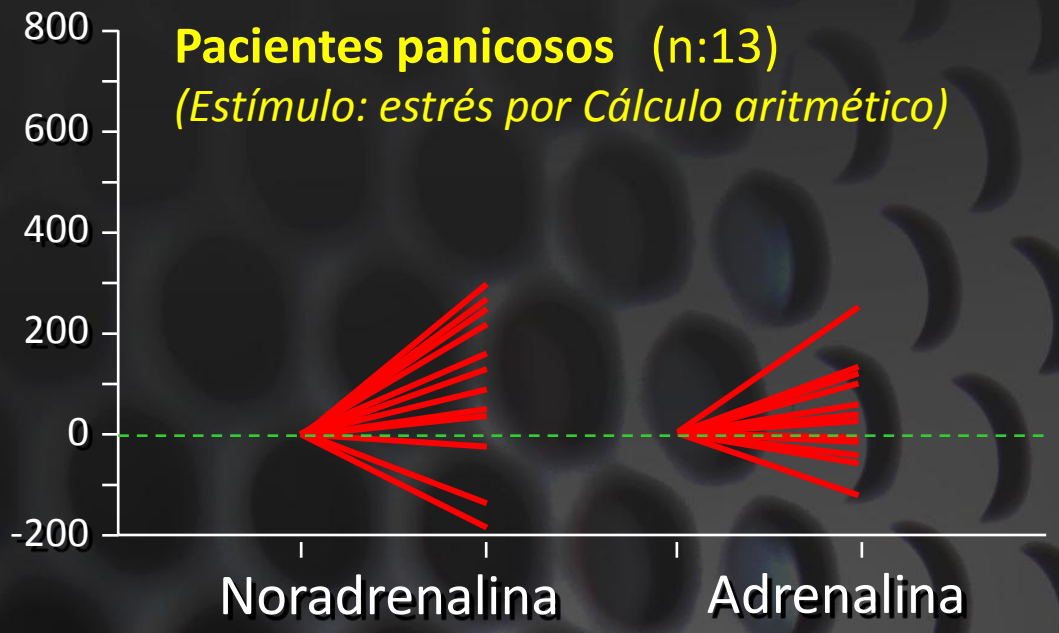
VARIACIÓN DE CONCENTRACIÓN DE CATECOLAMINAS EN PACIENTES PANICOSOS

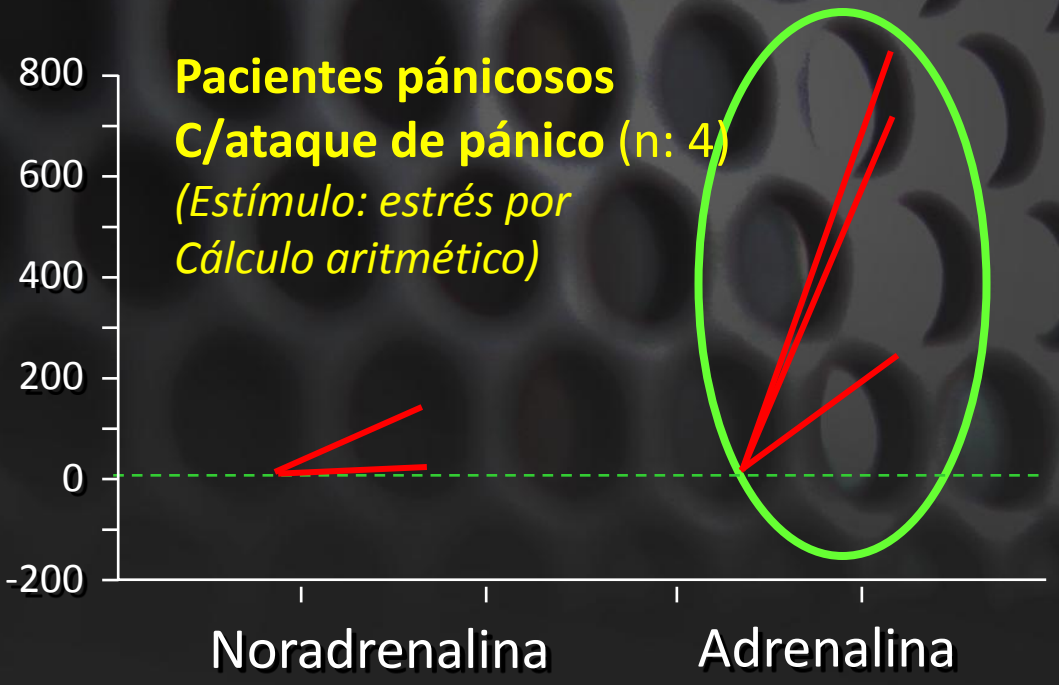
Determinaciones por cateterismo cardíaco (ng/min)

ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY

"Sympathetic activity In patients with panic …"Wilkinson et. al, Arch G Psyquiatry 1998; 55: 511-520

…en pacientes panicosos se libera adrenalina en el miocardio…"





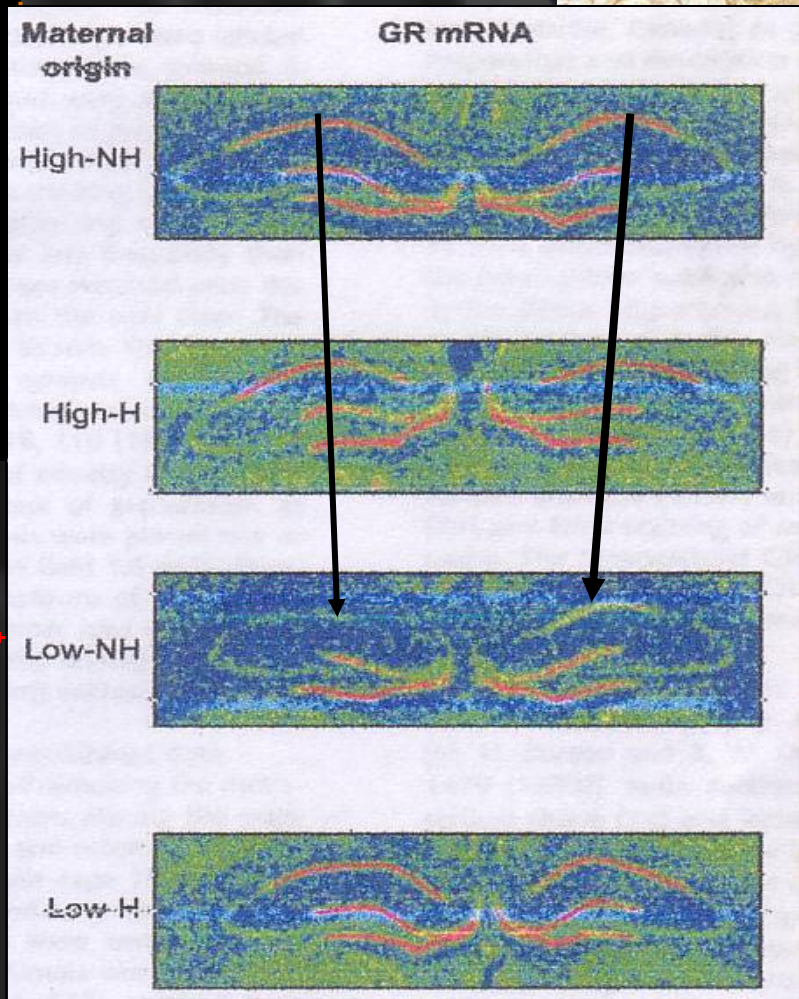
EPIGENÉTICA: TRANSMISIÓN NO GENÓMICA DE CONDUCTA ADQUIRIDA

"Nongenomic Transmission Across generations of maternal behaviors…"
Meaney et al 1999; 286: 1155-1158

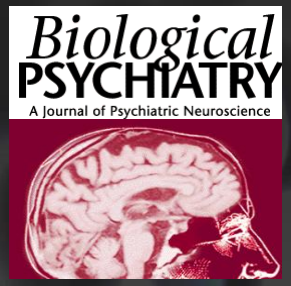
Roedores que recibieron nulo maternaje (carentes de lamidos y acicalamientos al nacer), cuando son madres adultas repiten las conductas aprendidas:

No cuidan a sus crías y sus hijas desarrollan alteraciones genéticas.

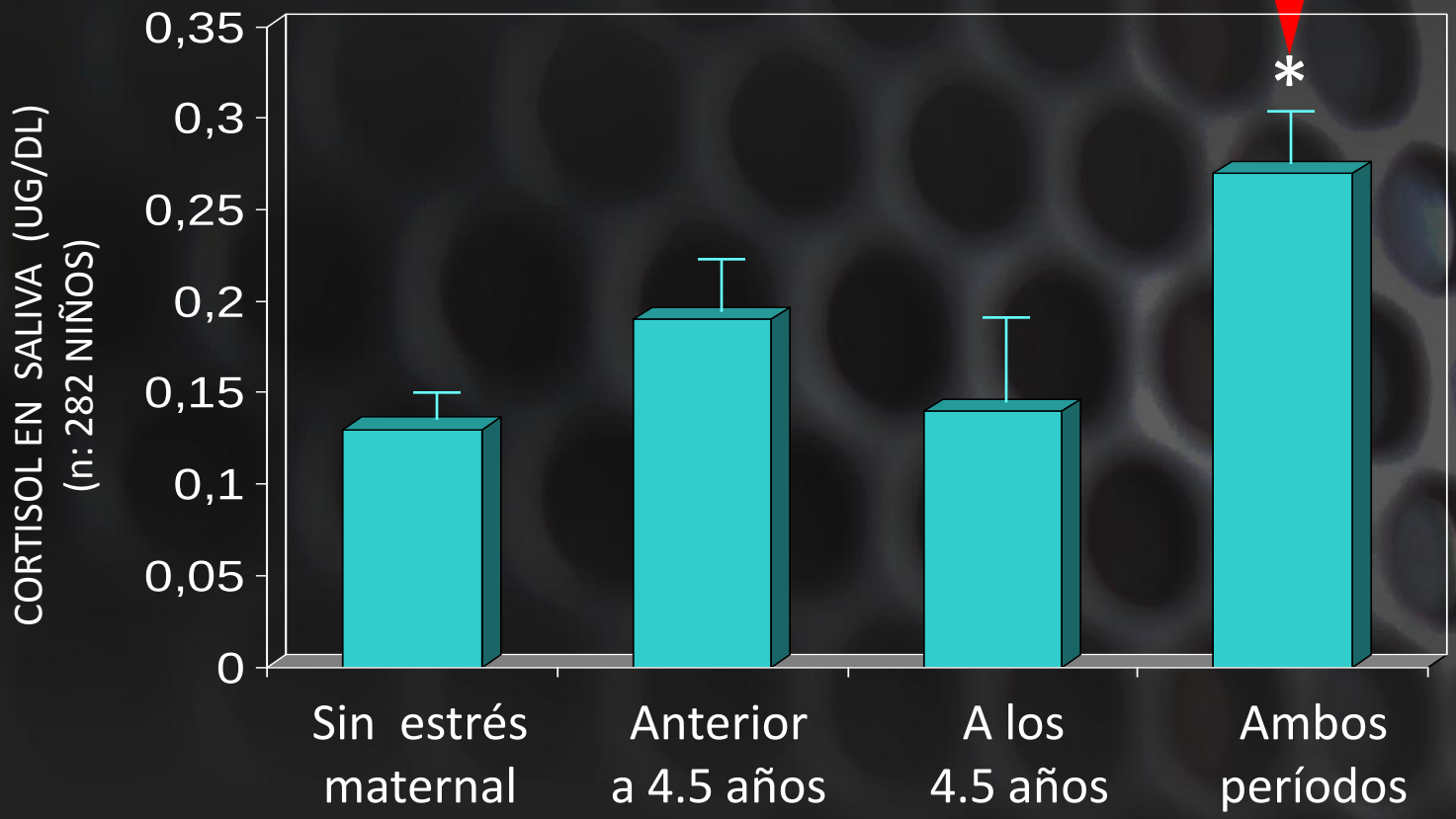
- **Receptores glucocorticoides** (GR- mRNA en hipocampo dorsal)
- **Factor de liberador de ACTH** (CRH-mRNA en el núcleo paraventricular del hipotálamo)



NIVELES DE CORTISOL EN NIÑOS CON EXPOSICIÓN AL ESTRÉS MATERNAL (n: 453 madres)



"Maternal Stress Beginning In infancy…" Essex et. Al. 2002; 52:776



*Diferencia significativa entre sin/con estrés maternal

ESCALAS DE ESTRÉS MATERNAL: (DEPRESIÓN, IRA, CRISIS DE PAREJA Y/O ECONÓMICA, SOBRECARGA EMOCIONAL MATERNAL)

Comorbilidad entre Depresión y Trastornos de Ansiedad

Pacientes, a lo largo de la vida, con **Depresión Mayor** reportaron:

- Ansiedad: 58,0 %
- Fobia social: 27,1 %
- TAG: 17,2 %
- Agorafobia: 16,3 %
- Pánico: 9,9 %

Pacientes, a lo largo de la vida, con:

- TAG: 47,8 %
- Pánico: 40,8 %
- Agorafobia: 33,3 %
- Ansiedad: 29,5 %
- Fobia social: 29,4 %

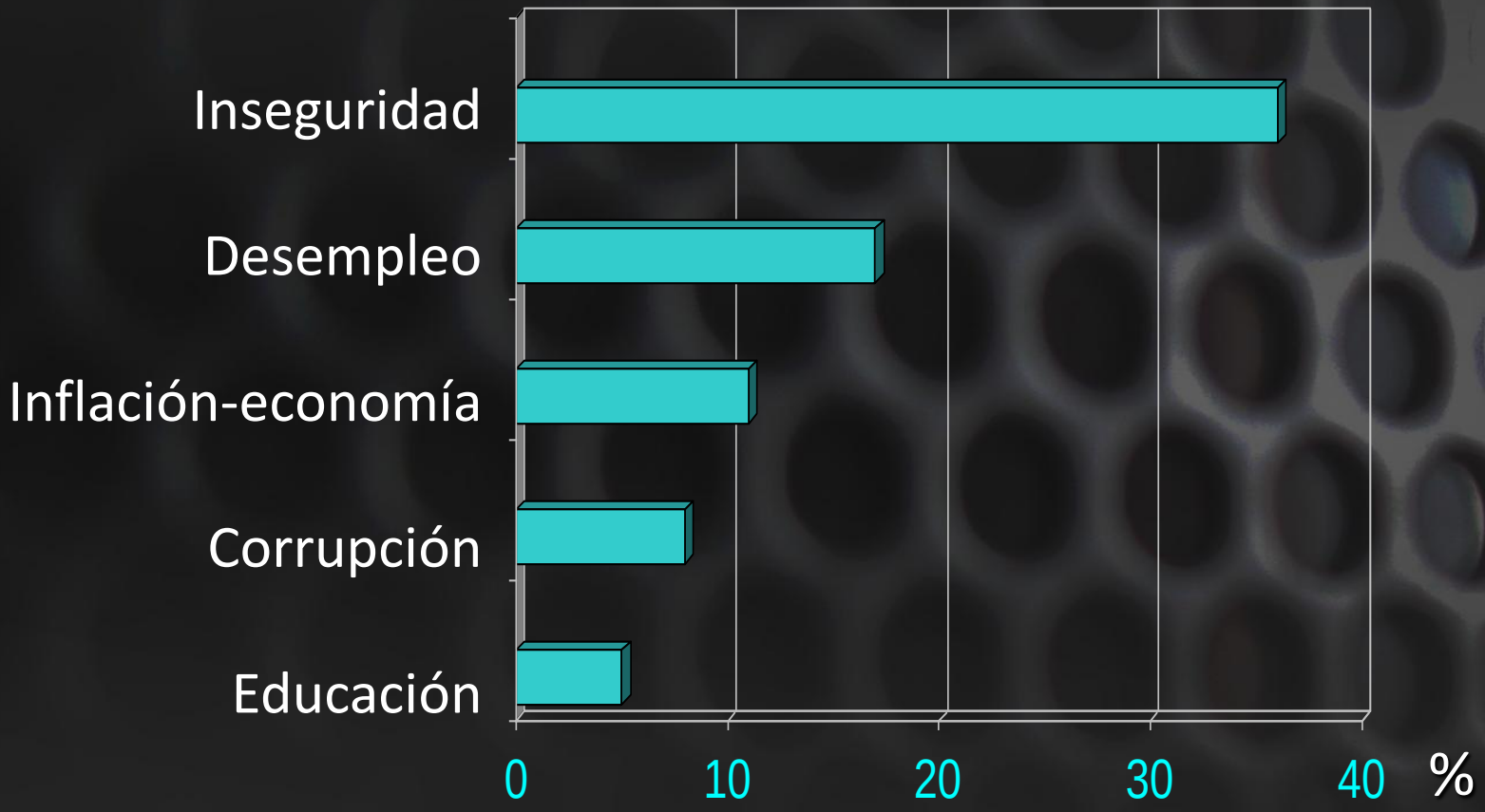
Reportaron **Depresión Mayor**

Kessler: British J. Pscyhiatry 1996, 168: 17-30.

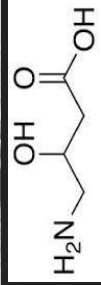
¿¿ANGUSTIA Ó ANSIEDAD…??

"Principales preocupaciones en Argentina" *(20.204 encuestados, año 2013)*

(http://www.infobae.com/2013/11/02/1520861-la-inseguridad-y-la-inflacion-son-las-principales-preocupaciones-los-argentinos)



Eugene Roberts



Three abstracts related to GABA were submitted to the conference of the American Society of Biological Chemists, and published in the proceedings.

GABA

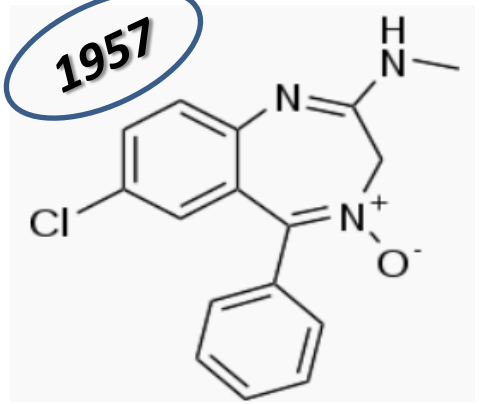
γ-Aminobutyric acid in brain. EUGENE ROBERTS and SAM FRANKEL (introduced by C. CARRUTHERS). *Division of Cancer Research, Washington Univ., St. Louis, Mo.*

BENZODIAZEPINAS

Leo Sternbach
1908-2005

Clordiazepóxido

1957



PRELIMINARY COMMUNICATIONS

METHAMINODIAZEPOXIDE

Titus H. Harris, M.D., Galveston, Texas

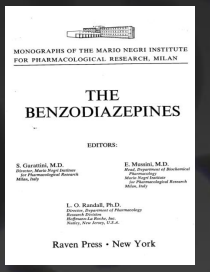
JAMA Marzo, 1960 Vol 172, No. 11

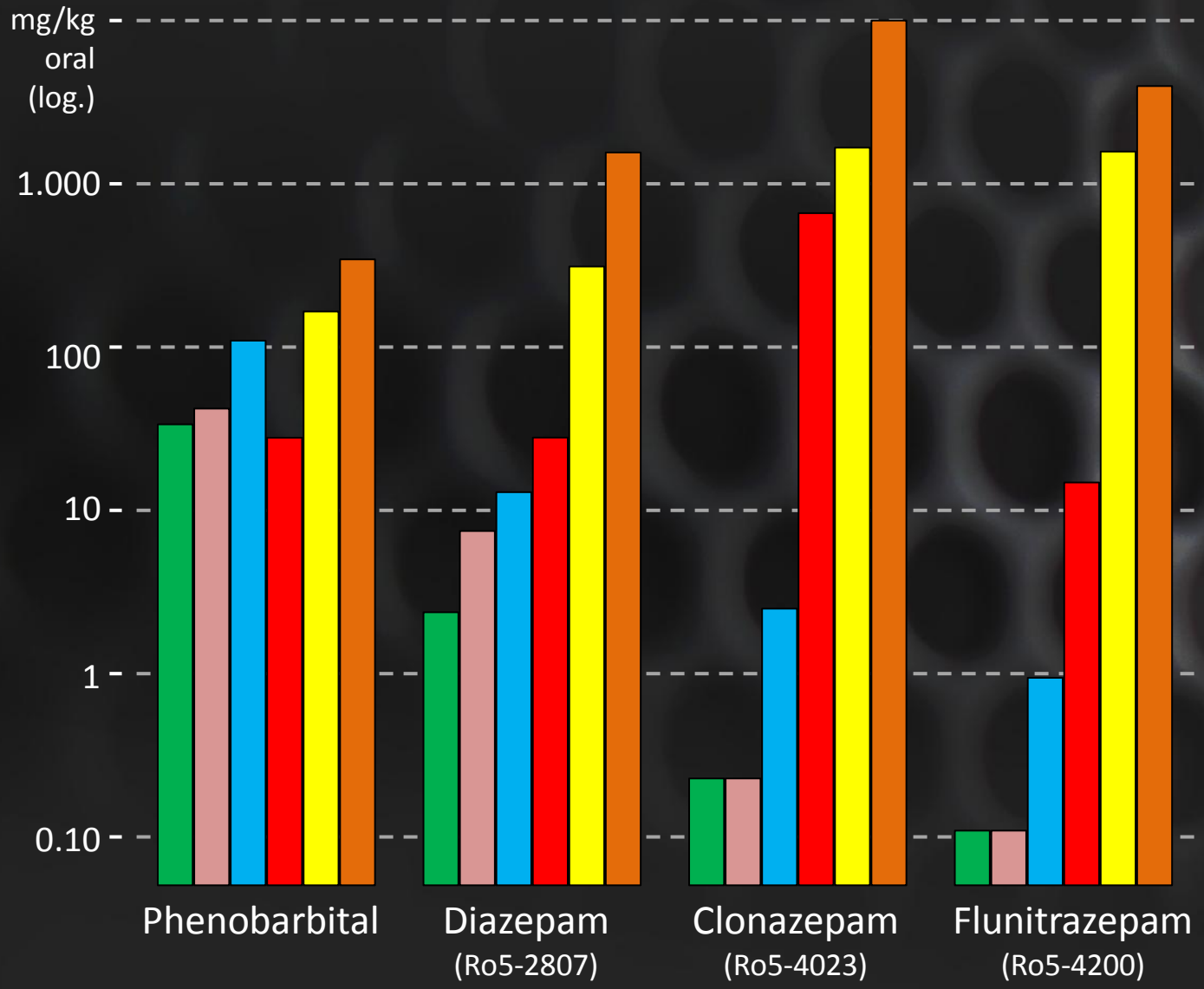
Ro 5-0690:

"La sustancia posee efectos hipnóticos y sedantes en los ratones, similares a los del meprobamato. En los gatos es dos veces más potente en lo relativo a la relajación muscular y diez veces más potente en el bloqueo del reflejo muscular flexor..."

1960

POTENCIA DE LAS ACCIONES DE BENZODIAZEPINAS EN ROEDORES





Anticonvulsiva *(Dosis Efectiva 50 de convulsión al pentilentetrazol)*

Coordinación de equilibrio y actividad motora *(Rendimiento en el rodillo giratorio)*

Antiagresiva *(Prueba de no-confrontación)*

Anticonvulsiva al electroshock máximo

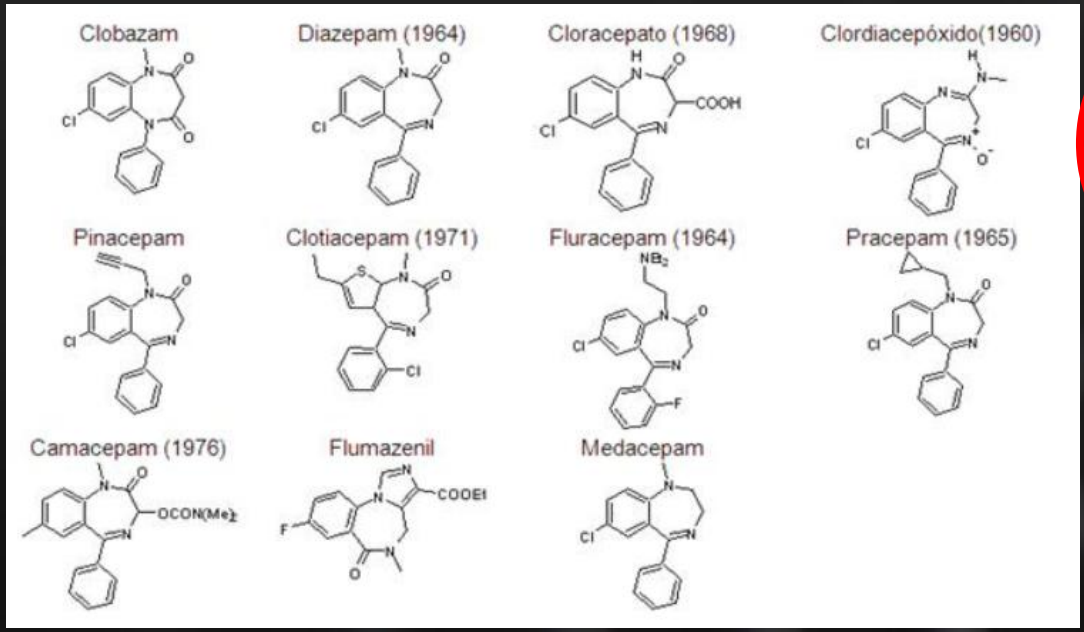
Hipnótica

Dosis Letal 50

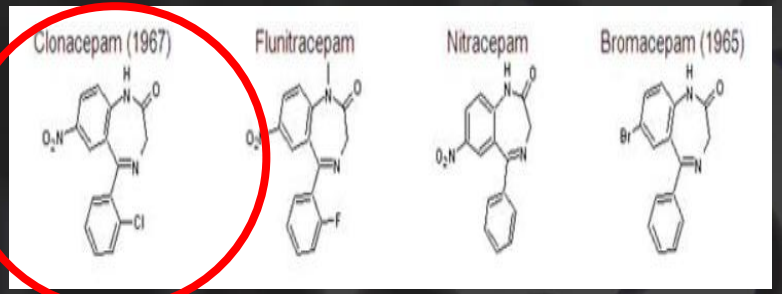
ACCIONES CLÍNICAS EN HUMANOS DE LAS BENZODIAZEPINAS

Acciones clínicas	Receptor GABA
Sedante	Corteza, hipotálamo
Ansiolítica	Amígdala Hipocampo
Anticonvulsiva	Corteza
Miorrelajante	SRA
Hipnófora	SRA
Amnésica	SRA, hipocampo
Acción deshinibidora de conductas estresantes	Corteza
Acción anti-agresiva	Corteza

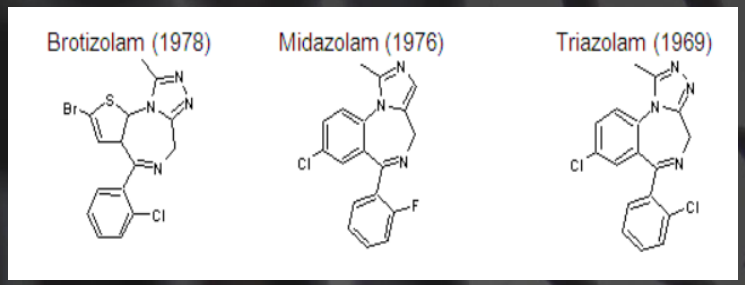
BZD de eliminación larga (40-200 hs)



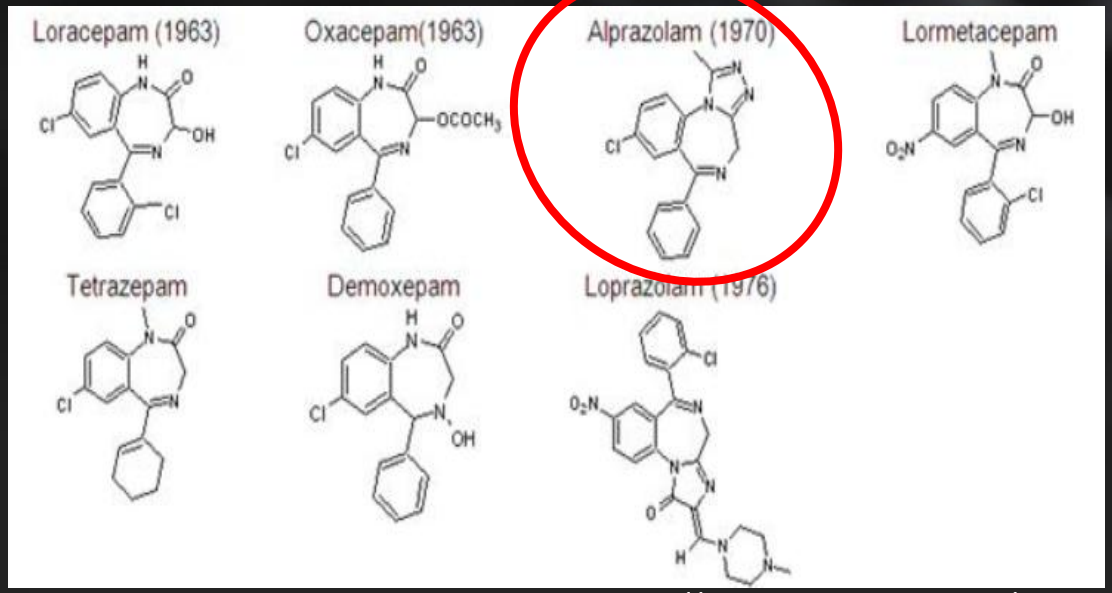
BZD de eliminac. intermedia (20-40hs)

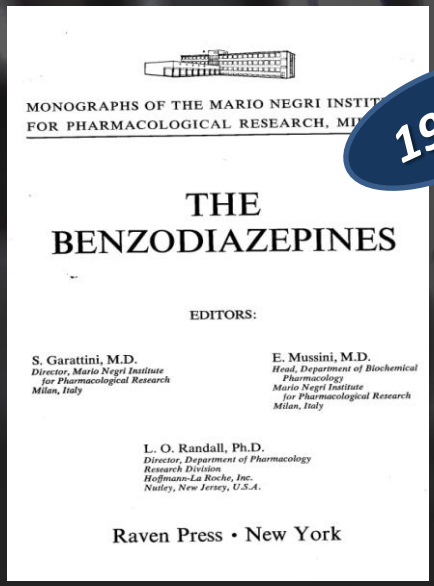


BZD de eliminac. ultracorta (1-1,5 hs)



BZD de eliminación corta (5-20 hs)





http://www.monografias.com/trabajos96/sintesis-benzodiacepinas/sintesis-benzodiacepinas.shtml

Garattini
Mussini
Randall

THE BENZODIAZEPINES

Raven Press

MONOGRAPHS OF THE MARIO NEGRI INSTITUTE FOR PHARMACOLOGICAL RESEARCH, MILAN

THE BENZODIAZEPINES

EDITORS:

S. Garattini, M.D.
Director, Mario Negri Institute for Pharmacological Research Milan, Italy

E. Mussini, M.D.
Head, Department of Biochemical Pharmacology Mario Negri Institute for Pharmacological Research Milan, Italy

L. O. Randall, Ph.D.
Director, Department of Pharmacology Research Division Hoffmann-La Roche, Inc. Nutley, New Jersey, U.S.A.

1973

Raven Press • New York

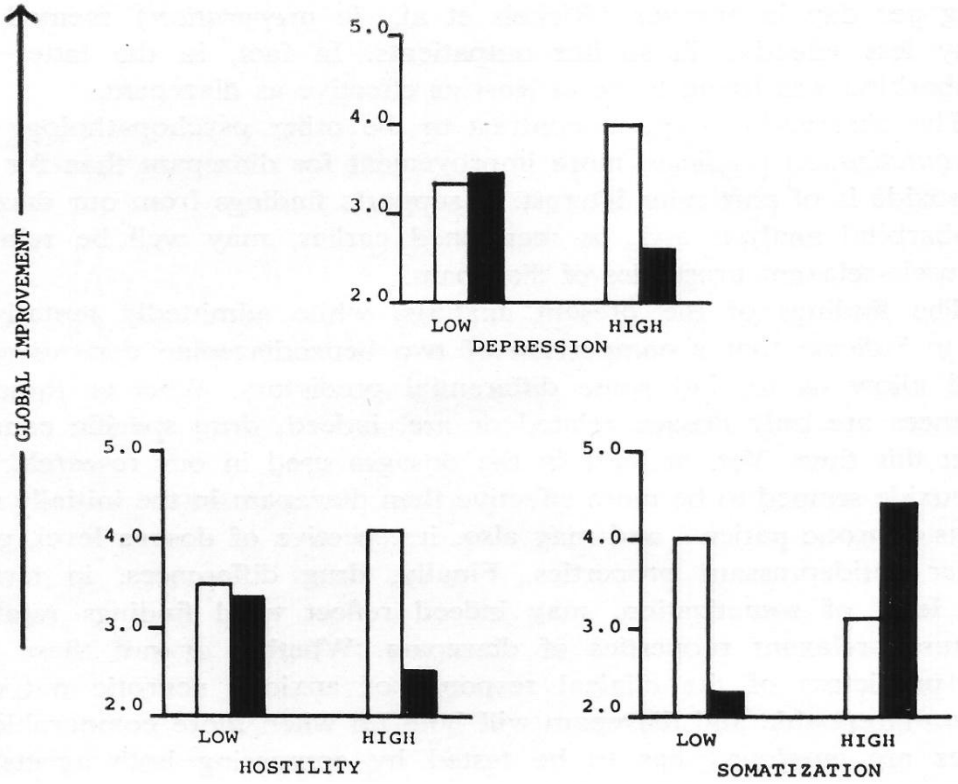
The Benzodiazepines, Raven Press, New York © 1973

PREDICTORS OF RESPONSE TO BENZODIAZEPINES IN ANXIOUS OUTPATIENTS

Karl Rickels

Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, and Philadelphia General Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

MEJORÍA



□ Clordiazepóxido (n: 111)

■ Diazepan (n: 118)

1976

La Prensa Médica Argentina

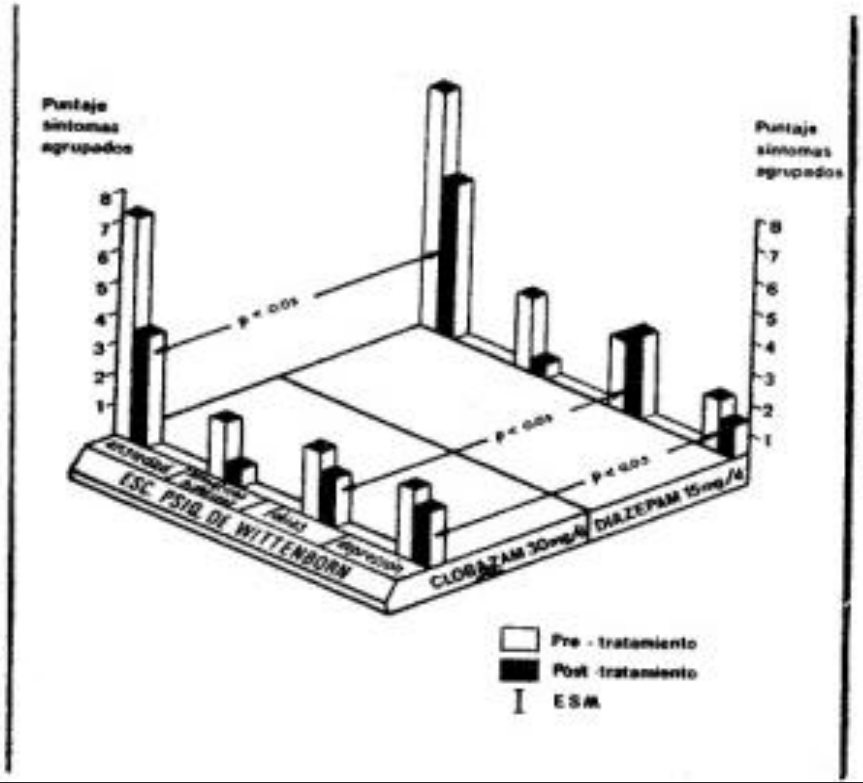
Vol. 63 Núm. 9 Año 1976

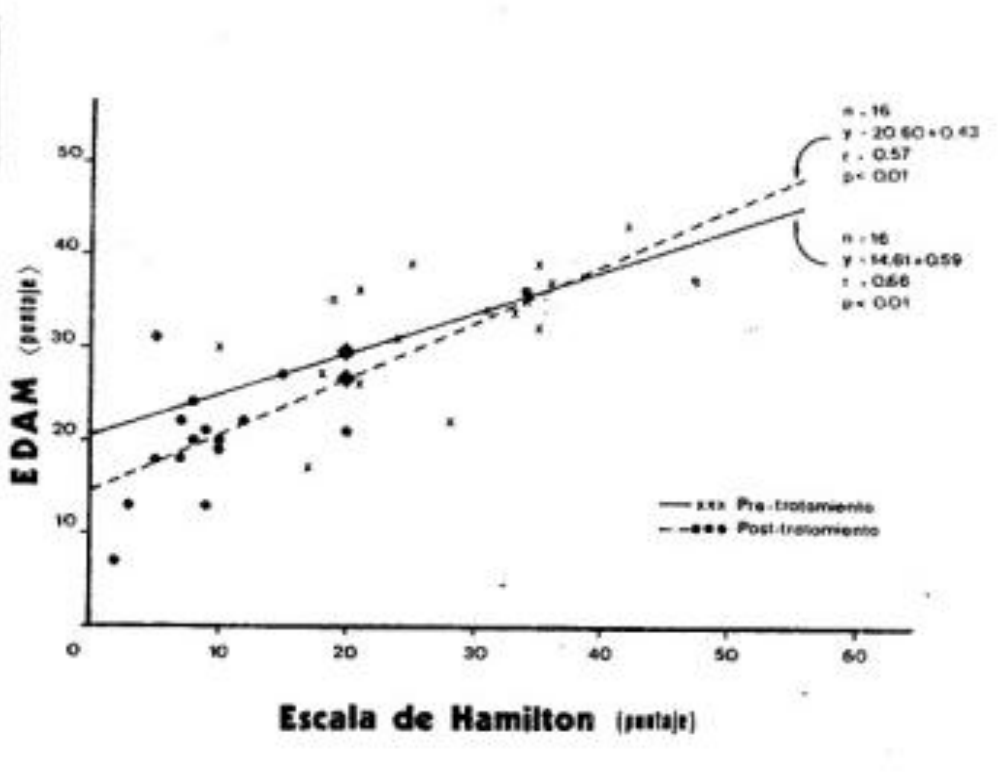
Utilidad de la diferenciación de benzodiacepinas en el tratamiento de la ansiedad

HERBERT CHAPPA
Docente Autorizado, Psicología Médica. Facultad de Medicina, Universidad de La Plata.

JULIO MOIZESZOWICZ
Servicio 26, Hospital Neuropsiquiátrico Nacional "José T. Borda". Buenos Aires. Azcuénaga 663, Buenos Aires.

FIG. 3: *Puntajes promedio y error estándar (ESM) de síntomas agrupados en 4 ítems de la escala psiquiátrica de Wittenborn.*
FIG. 4: *Análisis de correlación entre las escalas de Hamilton (clasificación médica) y de ansiedad manifiesta (EDAM, de autoinforme) en 16 pacientes neuróticos tratados con clobazam.*





METANÁLISIS DE LA COMBINACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS CON BENZODIAZEPINAS

(Base Cochrane)

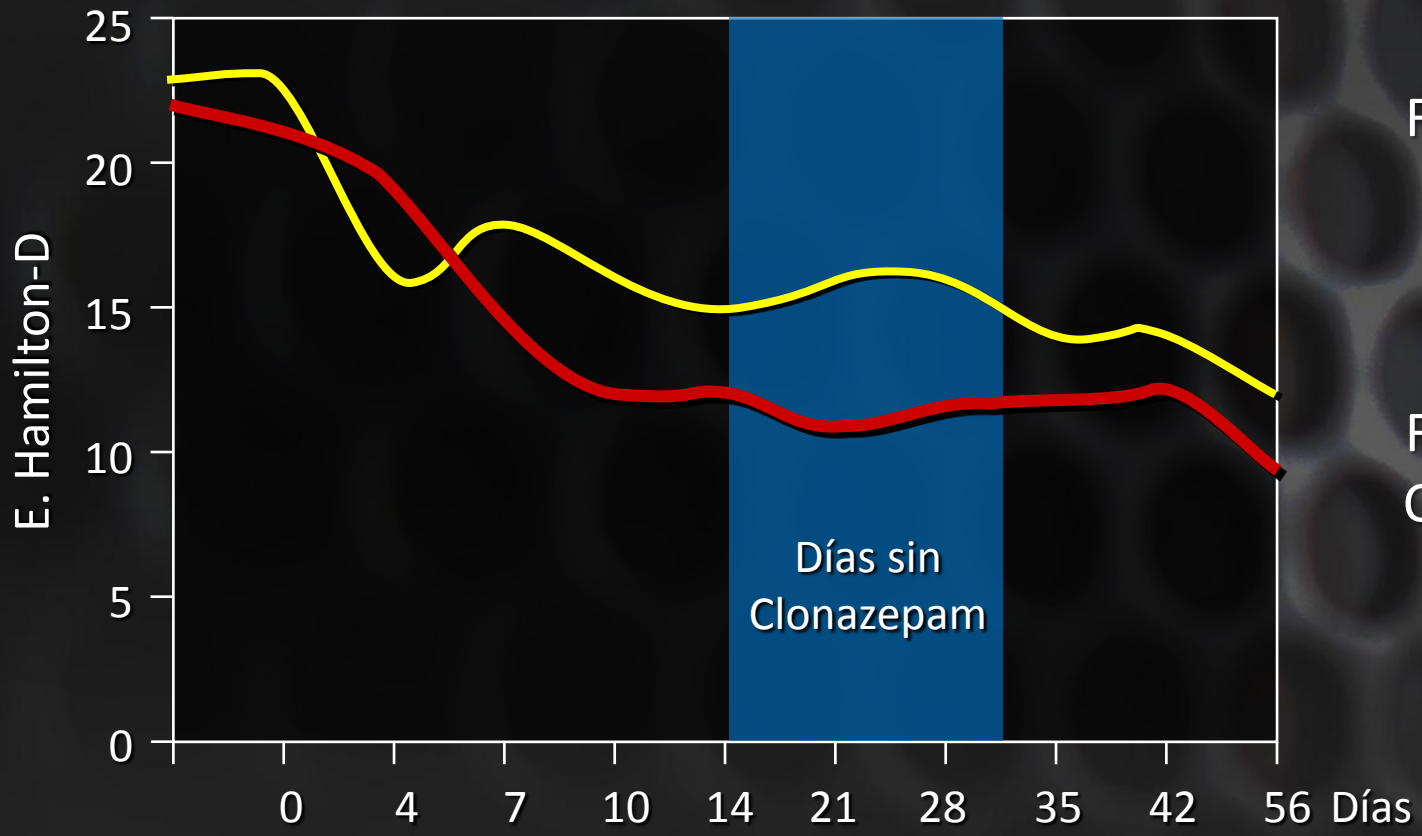
- 976 pacientes
- Sólo AD o combinados
- AD: Tricíclicos, fluoxetina, mianserina
- BZ: Triazolam, alprazolam, diazepam, clonazepam, hipnóticos
- 8 semanas
- EVALUACIÓN: Mejoría de la depresión, abandono de tratamientos

EVALUACIÓN	AD	AD + BZ
Abandonos del tratamiento	33 %	22 %
Abandonos por efectos adversos	14 %	7 %
Mejoría de la depresión (<50% a la 4º semana)	37 %	52 %

"Review: antidepressants plus benzodiazepines lead to fewer dropouts and less depression severity at weeks in mayor depression". Furukawa, Streiner et al 2001, 4: 45-46

MAYOR EFICACIA DE LA COMBINACION DE IRSS + BZ EN LA DM

1998



"Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam In the treatment of depression: a double-blind study"
Smith, American J Psyquiatry 1998, 155:1339-1345

A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Augmentation and Switch Strategies for Refractory Social Anxiety Disorder

2014

Mark H. Pollack, M.D.

Michael Van Ameringen, M.D.

Naomi M. Simon, M.D., M.Sc.

John W. Worthington, M.D.

Elizabeth A. Hoge, M.D.

Aparna Keshaviah, Sc.M.

Murray B. Stein, M.D., M.P.H.

Objective: Most patients remain symptomatic after an initial intervention with approved treatments for generalized social anxiety disorder. This randomized controlled trial provides systematic, prospectively derived data on the relative benefits of "next-step" pharmacotherapies to improve outcomes for individuals with generalized social anxiety disorder who remain symptomatic after initial treatment.

Method: This three site, 12-week, double-blind randomized controlled trial compared the relative benefits of three strategies for patients remaining symptomatic (Liebowitz Social Anxiety Scale [LSAS] score >50) after a 10-week trial of sertraline alone: the addition of up to 3.0 mg/day of clonazepam (sertraline plus clonazepam), a switch to up to 225 mg/day of venlafaxine, or prolonged sertraline treatment with placebo (sertraline plus placebo).

Results: A total of 397 participants received at least one dose of sertraline; 181 nonresponders (LSAS score >50) at week 10 were randomly assigned to sertraline plus clonazepam, switch to venlafaxine, or sertraline plus placebo. Overall, 21% of patients achieved remission (LSAS score ≤30) at the endpoint, and 27% of patients assigned to sertraline plus clonazepam achieved remission compared with patients assigned to sertraline plus placebo (17%) or venlafaxine (19%), but the differences did not reach significance. Sertraline plus clonazepam was associated with a significantly greater drop in LSAS severity (p=0.020) and disability (p=0.0028) compared with sertraline plus placebo; no significant differences were observed on these parameters between venlafaxine and either sertraline plus placebo or sertraline plus clonazepam. In supplemental analysis, the overall response rate (LSAS score ≤50) was 46%, including a significantly greater proportion of patients in the sertraline plus clonazepam group (56%) compared with the sertraline plus placebo group responding (36%; p=0.027); differences did not reach significance between venlafaxine and sertraline plus placebo or sertraline plus clonazepam.

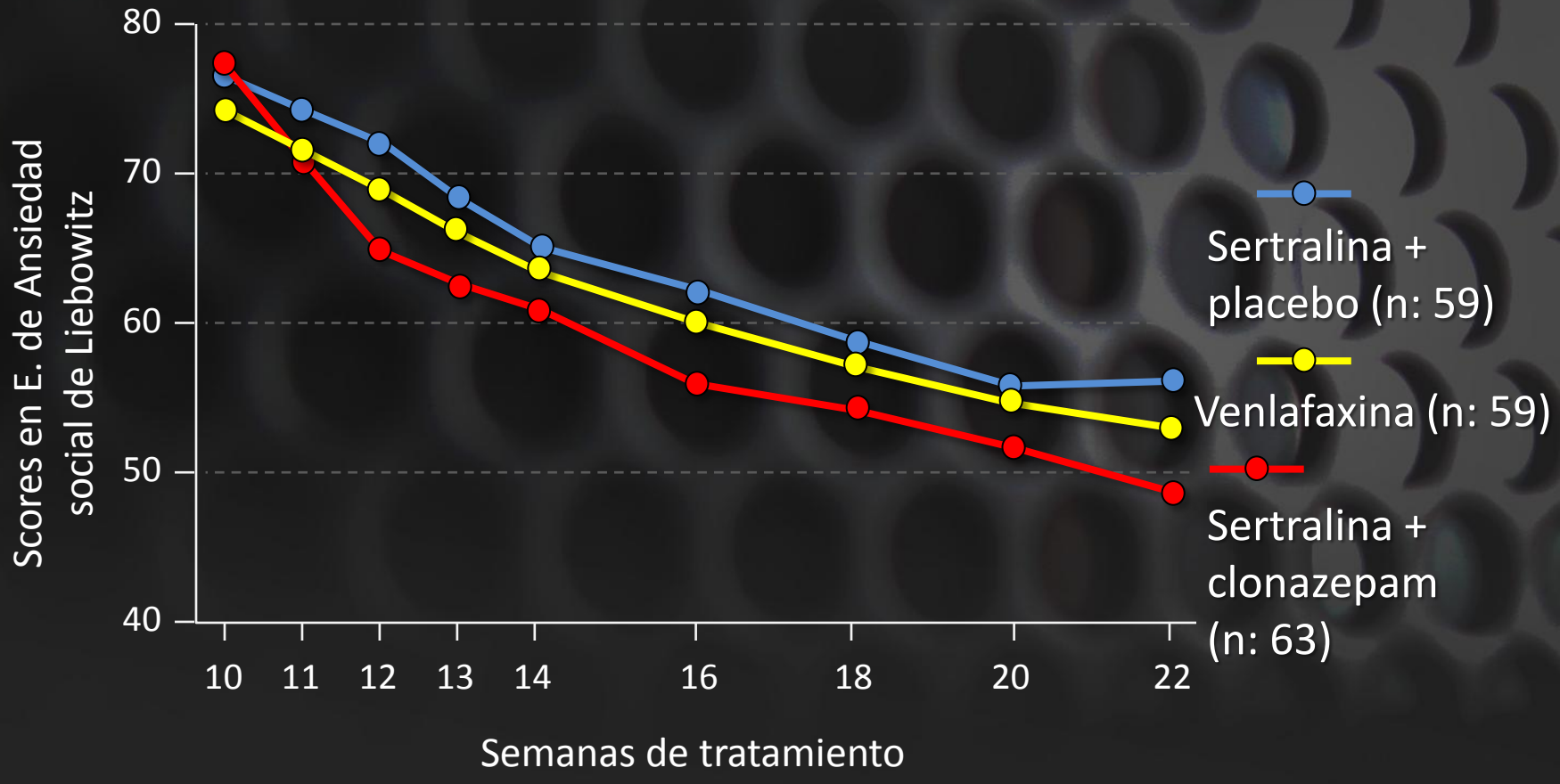
Conclusions: The findings suggest that the clonazepam augmentation strategy provides relative benefits for sertraline nonresponders in social anxiety disorder.

(Am J Psychiatry 2014; 171:44–53)

Pollack,
Am J Psych 2014
171: 44-53

ANSIEDAD SOCIAL

POTENCIACIÓN CON BZ EN PACIENTES REFRACTARIOS A ANTIDEPRESIVOS *(n: 367)*



ELSEVIER

Journal of Affective Disorders 88 (2005) 27–45

JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS

www.elsevier.com/locate/jad

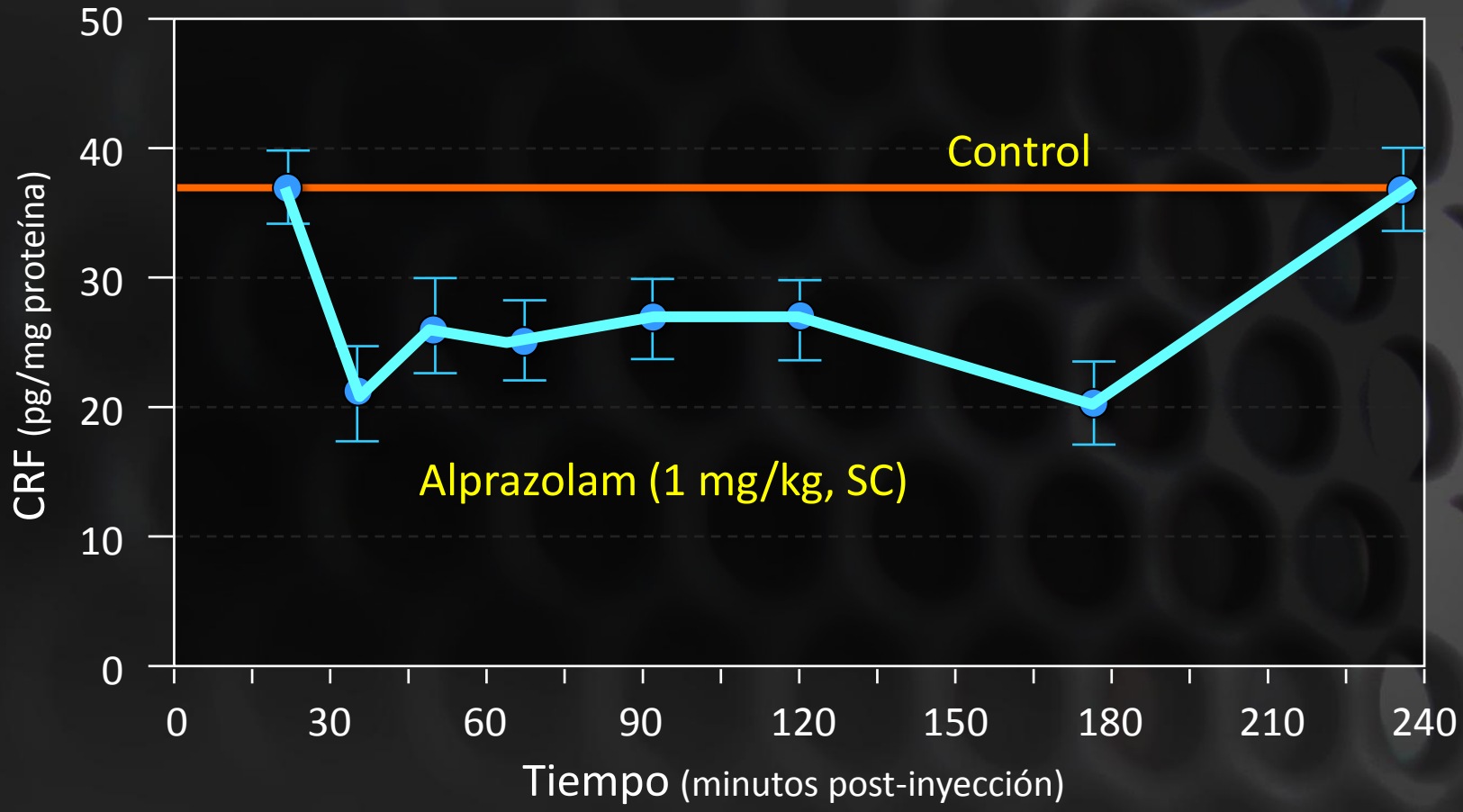
Research report

A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia

Kristin Mitte

… la terapia cognitivo-conductual resulta un tratamiento efectivo para la reducción de la ansiedad (n: 3.551)… la combinación con psicofármacos resultó ser mas efectiva (n: 7.725) … las mejores drogas estudiadas fueron la s BZD y los antidepresivos…

DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL CRH EN EL *LOCUS COERULEUS* EN ROEDORES TRATADAS CON ALPRAZOLAM



"Chronic administration of the Triazolobenzodiazpine Alprazolam…, Skelton K; Nemeroff D.: J Neuroscience 2000; 20: 1240-1248

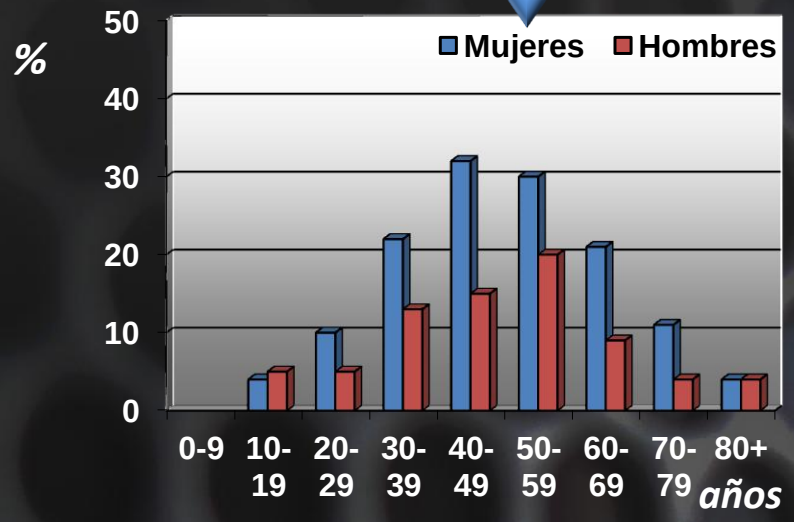
Margaret Chase Smith Policy Center
THE UNIVERSITY OF MAINE

Memorial University of Newfoundland
Faculty of Medicine

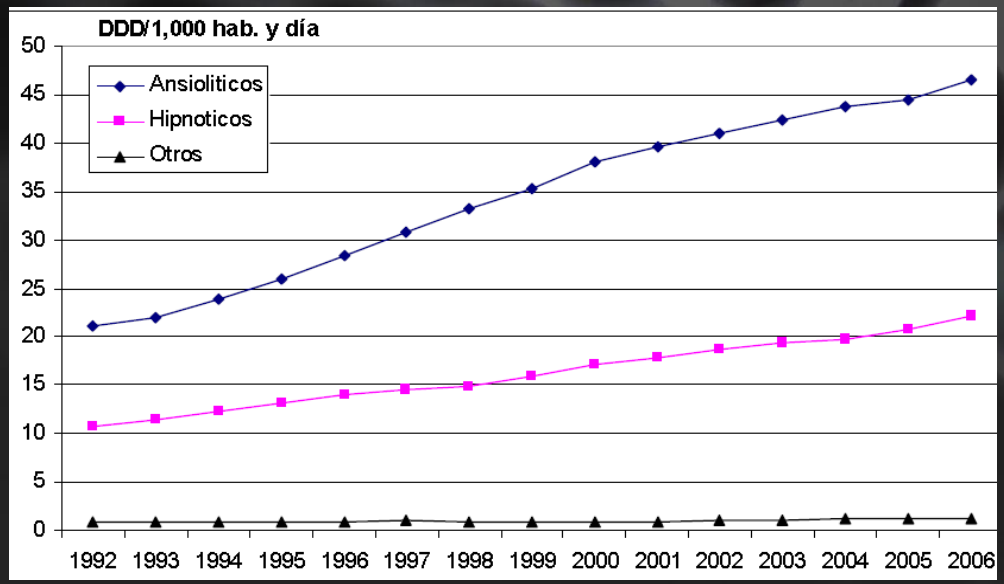
Epidemiology of Benzodiazepine Prescribing and Use

Marcella H. Sorg, Gerry Mugford

CANADÁ n: 250.000
En 100.000 visitas:
Alprazolam 34%
Clonazepam 18%
BZ solas 23%
En combninación 77 %
Con alcohol 28%



ESPAÑA
Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en el Sistema de Salud de España



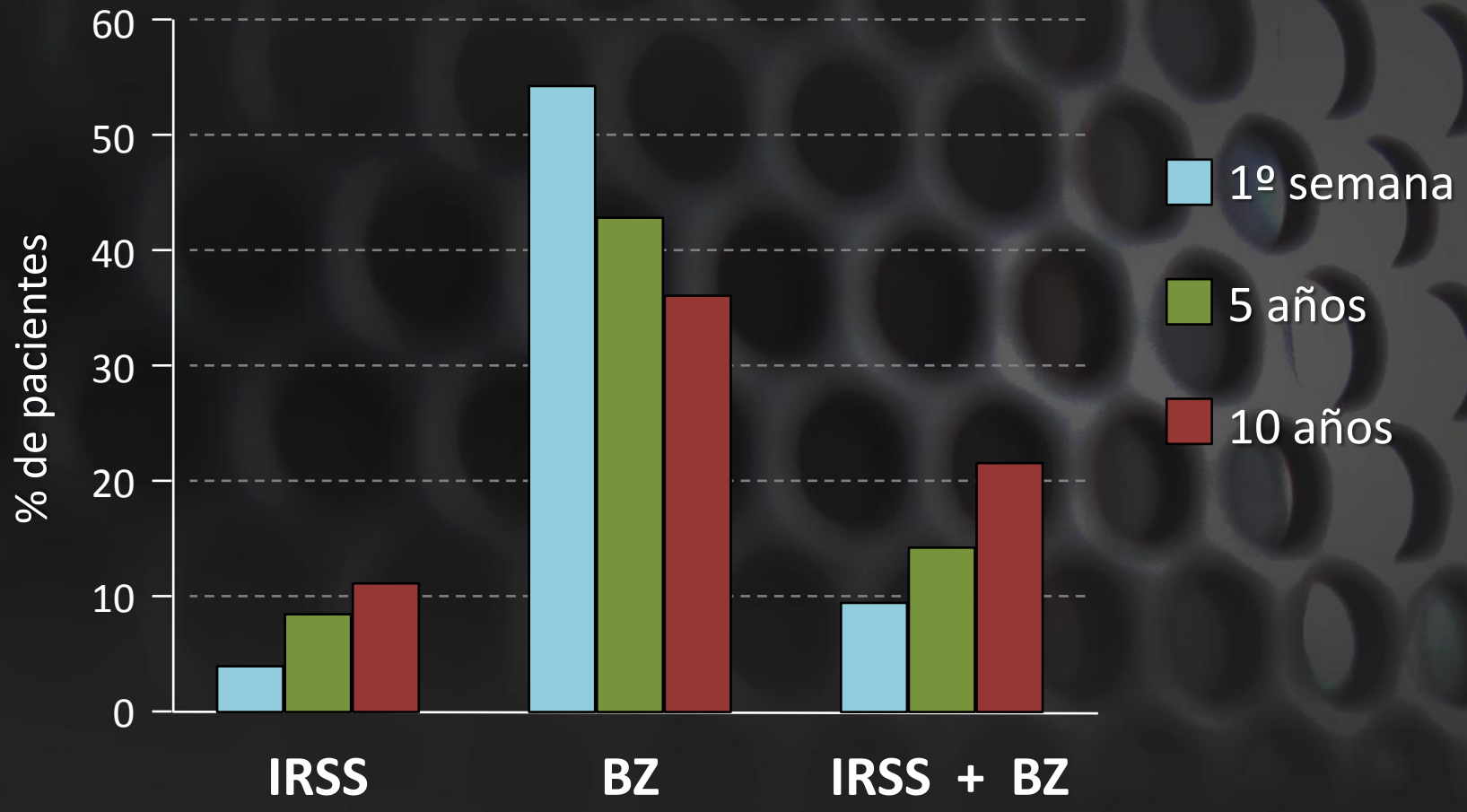
TENDENCIAS DE TRATAMIENTO EN LA ANSIEDAD

(Harvard/Brown Anxiety Research Proyect, 1989-2001)

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

"Are Benzodiazepines still the medicaction of choice for …",
Bruce y col. 2003; 160: 1432-1438

443 pacientes



Ej. *Test de memoria audioverbal de André Rey (RAVLT),* luego de 10 años de BZ

Se le lee al paciente una lista de 12 palabras desconexas entre sí, 5 veces, y se le pide:

1. Recuerdo libre inmediato (a corto plazo)
2. Recuerdo libre diferido (después de 20 minutos)
3. Reconocimiento de las palabras (a los 20 minutos debe reconocer las palabras en una planilla mezcladas con otras).

Cazou. Europ J Cl Pharmacology 2011; 67: 1045-1052

Eur J Clin Pharmacol (2011) 67:1045–1052
DOI 10.1007/s00228-011-1047-y

2011

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort

Olivia Boeuf-Cazou · Bienvenu Bongue · David Ansiau · Jean-Claude Marquié · Maryse Lapeyre-Mestre

Vieillissement, Santé, Travail
(Envejecimineto, Salud, Trabajo)

Received: 28 September 2010 / Accepted: 29 March 2011 / Published onlin
© Springer-Verlag 2011

Abstract
Purpose Results from a number of studies have suggested a relationship between cognitive alteration and benzodiazepine use in the elderly. The aim of this study was to determine the impact of benzodiazepine use on cognitive functions in a young adult population.
Methods This study included 1,019 French salaried workers from the VISAT (Aging, Health and Work) cohort whose objective was to determine the long-term impact of working conditions on health and aging. Data were collected during interviews by occupational physicians in 1996, 2001 and 2006. Cognitive function was assessed using five cognitive tests (immediate free recall test, delayed free recall test, recognition test, Digit Symbol Substitution Subtest and visual search speed test). Cognitive scores obtained after a 10-year follow-up were investigated among three categories of benzodiazepine users, namely, non-users, occasional users and long-term users, using analysis of covariance models

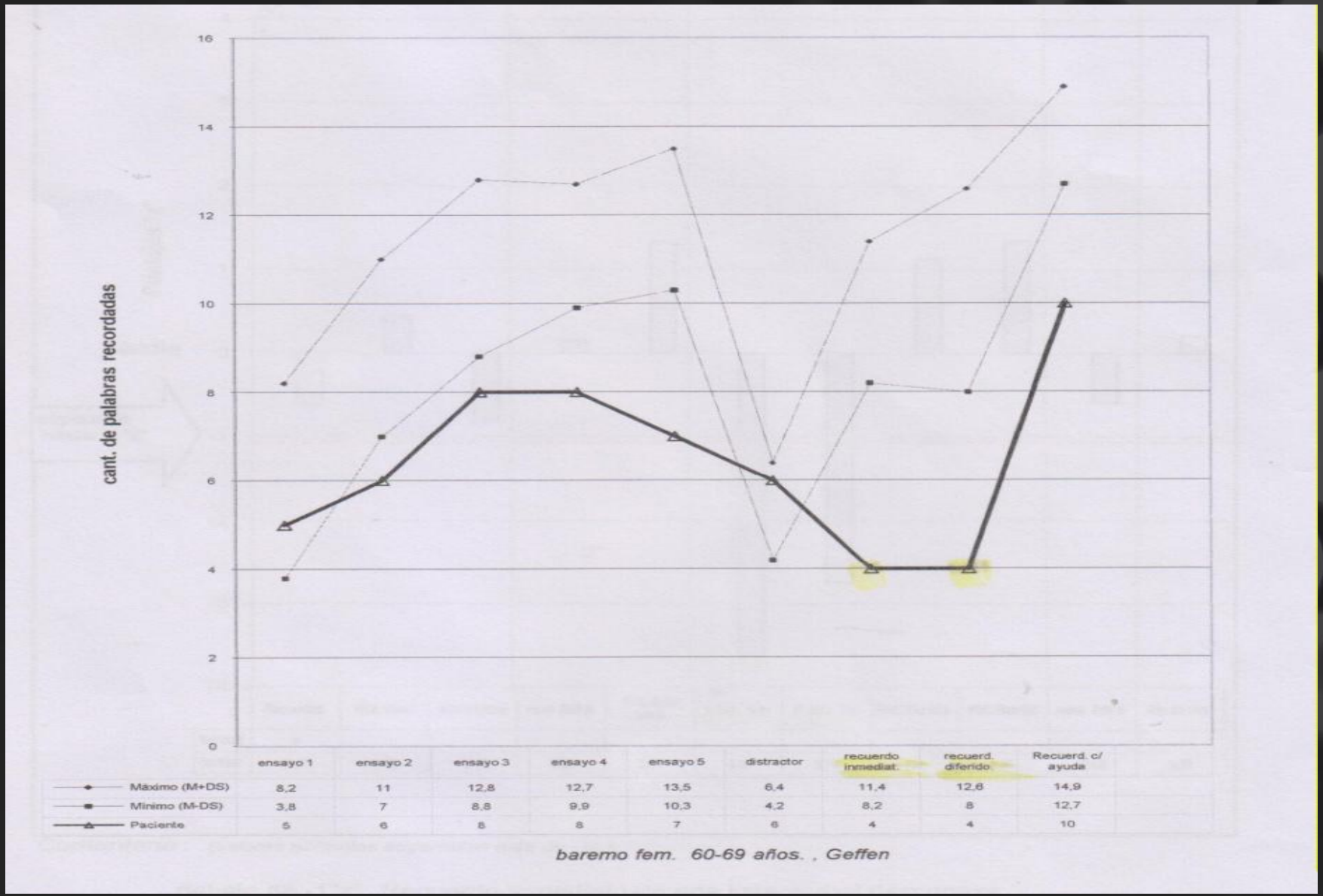
"…. de 1.019 afiliados de VISAT seguidos durante 10 años con estudios neurocognitivos sólo revelaron leves alteraciones en la memoria en el largo plazo en mujeres…"

PRUEBAS COGNITIVAS DESPUÉS DE 10 AÑOS DEL USO DE BENZODIAZEPINAS

Cazou. Europ J Cl Pharmacology 2011; 67: 1045-1052

Ej.: paciente depresivo con tr. en la memoria

(Test de memoria audioverbal de André Rey, RAVLT)



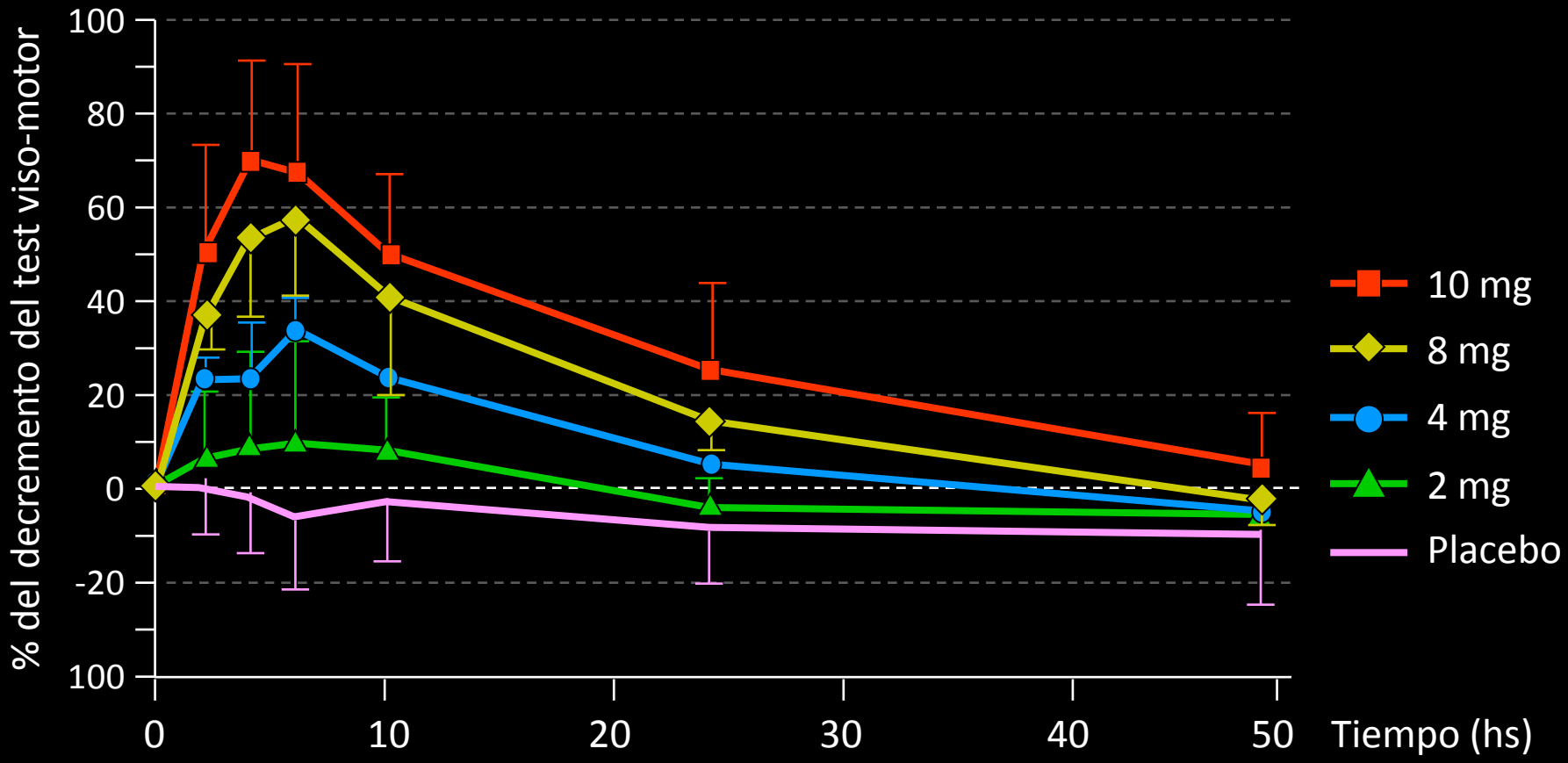
	ensayo 1	ensayo 2	ensayo 3	ensayo 4	ensayo 5	distractor	recuerdo inmediat.	recuerd. diferido	Recuerd. c/ ayuda
Máximo (M+DS)	8,2	11	12,8	12,7	13,5	6,4	11,4	12,6	14,9
Mínimo (M-DS)	3,8	7	8,8	9,9	10,3	4,2	8,2	8	12,7
Paciente	5	6	8	8	7	6	4	4	10

baremo fem. 60-69 años. , Geffen

COGNICIÓN Y BZ SEGÚN LAS DOSIS

ALPRAZOLAM VS. PLACEBO (n: 25)

"Pharmacokinetics and Psychomotor Performance Wright et. al. 1997; 37:321



Review *Trends in Pharmacological Sciences November 2012, Vol. 33, No. 11*

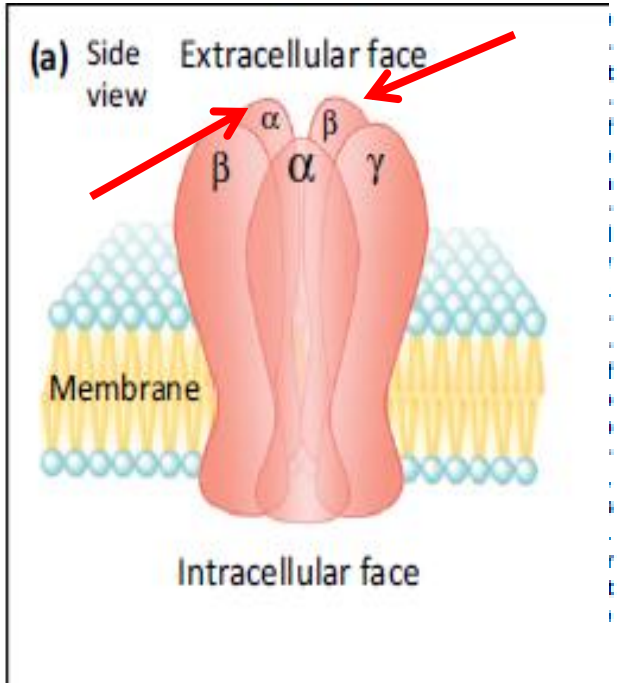
Feature Review

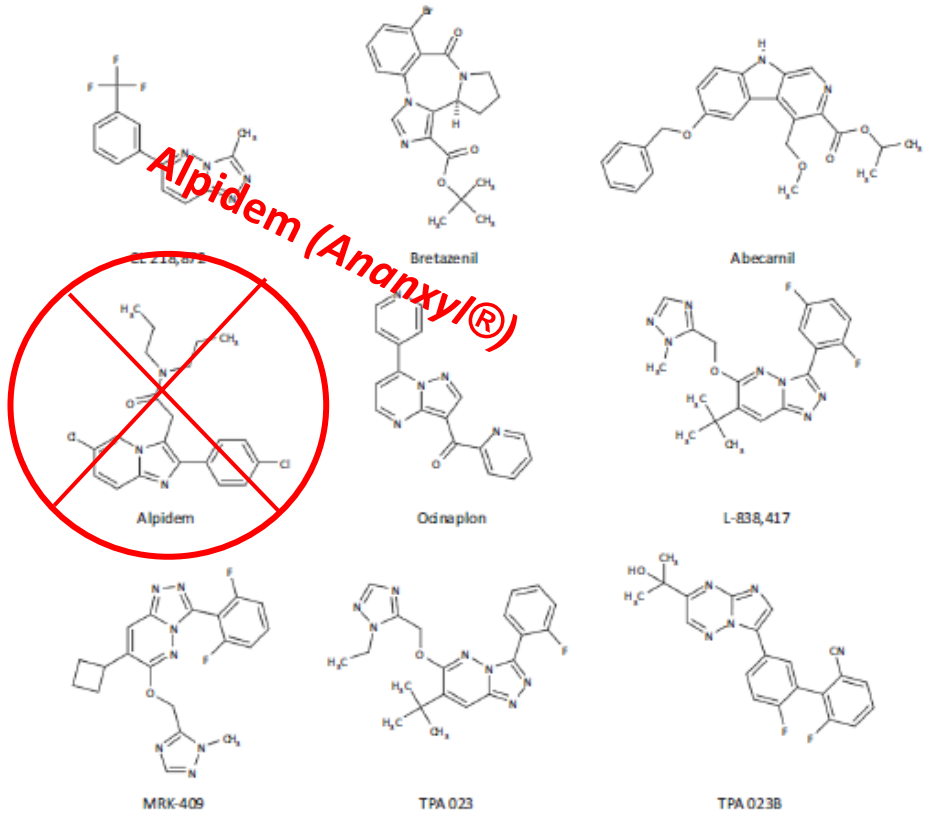
Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail

2012

Phil Skolnick

Division of Pharmacotherapies and Medical Consequences of Drug Abuse, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, 6001 Executive Boulevard, Suite 4123, Bethesda, MD 20892, USA





2011

MOTHERISK ROUNDS

The Fetal Safety of Benzodiazepines: An Updated Meta-analysis

Ehijie Enato, PhD,[1,2] Myla Moretti, MSc,[1] Gideon Koren, MD[1]

[1]The Motherisk Program, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Hospital for Sick Children, Toronto ON

[2]Department of Clinical Pharmacy, University of Benin, Nigeria

Abstract

Benzodiazepines are commonly used by women of reproductive age, and hence many pregnant women are exposed to them. An updated meta-analysis of their fetal safety synthesized nine studies with over one million pregnancies, yielding an odds ratio of 1.07 (95% CI 0.91 to 1.25). While benzodiazepines do not appear to increase teratogenic risk in general, case–controls suggest a twofold increased risk of oral cleft.

Résumé

Les benzodiazépines sont fréquemment utilisées par les femmes en âge de procréer; ainsi, bon nombre de femmes enceintes y sont exposées. Une méta-analyse mise à jour de leur innocuité fœtale a synthétisé neuf études portant sur plus d'un million de grossesses, ce qui a permis de constater un rapport de cotes de 1,07 (IC à 95 %, 0,91 – 1,25). Bien que les benzodiazépines ne semblent pas accroître le risque tératogène en général, des études cas-témoins semblent indiquer une hausse du risque de fente orale de l'ordre du double.

J Obstet Gynaecol Can 2011;33(1):46–48

INTRODUCTION

Benzodiazepines are widely used by women of reproductive age for a variety of indications, including anxiety disorders and sleep disturbances. Because one half of all pregnancies are unplanned,[1] large numbers of women in early pregnancy inadvertently expose their fetuses to these sedative-hypnotic drugs. Moreover, in Motherisk we are commonly asked to counsel pregnant women who feel their use of prescribed benzodiazepines is important for their health and well-being.

To address the fetal safety of benzodiazepine we conducted in 1998 a systematic review and meta-analysis of all cohort

Key Words: Benzodiazepine, teratogenicity, malformation risk

"…de 1.000.000 de embarazadas 4.342 embarazos con BZ durante el 1er. Trimestre no incrementaron el riesgo teratogénico (los casos de labio leporino son descritos como "case reports")…"

THE JOURNAL OF
CLINICAL PSYCHIATRY

VOLUME 63 SEPTEMBER 2002 NUMBER 9

2002

Don't Ask, Don't Tell, but Benzodiazepines Are Still the Leading Treatments for Anxiety Disorder

Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D.

Issue: *Despite their limitations, benzodiazepines are still frequently used along with serotonergic antidepressants for the treatment of anxiety disorders. Prescribi*

Psychotherapy and Psychosomatics

Psychother Psychosom 2013;82:351–352
DOI: 10.1159/000353502

Received: June 5, 2013
Accepted: June 6, 2013
Published online: September 20, 2013

2013

Should Benzodiazepines Be Replaced by Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders? Fact or Fiction?

"...Pese a sus limitaciones, las BZ se usan de manera frecuente sólas o asociadas a los IRSS para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Su uso no solo es empírico, derivado de su utilidad terapéutica clínica sino de una neurobiología racional..."

Commentary

Benzod
A recor

David S Baldwin[1], Katherine Aitchison[2], Alan Bateson[3], H Valerie Curran[4], Simon Davies[5], Brian Leonard[6], David J Nutt[7], David N Stephens[8] and Sue Wilson[7]

27(11) 967–971
© The Author(s) 2013
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881113503509
jop.sagepub.com
SAGE

Abstract

Over the last decade there have been further developments in our knowledge of the risks and benefits of benzodiazepines, and of the risks and benefits of alternatives to benzodiazepines. Representatives drawn from the Psychopharmacology Special Interest Group of the Royal College of Psychiatrists and the British Association for Psychopharmacology together examined these developments, and have provided this joint statement with recommendations for clinical practice. The working group was mindful of widespread concerns about benzodiazepines and related anxiolytic and hypnotic drugs. The group believes that whenever benzodiazepines are prescribed, the potential for dependence or other harmful effects must be considered. However, the group also believes that the risks of dependence associated with long-term use should be balanced against the benefits that in many cases follow from the short or intermittent use of benzodiazepines and the risk of the underlying conditions for which treatment is being provided.

Received: April 22, 2013
...epted after revision: May 23, 2013
...online: September 20, 2013

2013

Efficacy and Tolerability of Benzodiazepines versus Antidepressants in Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis

Emanuela Offidani[a] Jenny Guidi[a] Elena Tomba[a] Giovanni Andrea Fava[a, b]

[a]Affective Disorder Program, Department of Psychology, University of Bologna, Bologna, Italy;
[b]Department of Psychiatry, State University of New York at Buffalo, Buffalo, N.Y., USA

Influence of Psychiatric Comorbidity on Recovery and Recurrence in Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, and Panic Disorder: A 12-Year Prospective Study

Steven E. Bruce, Ph.D.

Kimberly A. Yonkers, M.D.

Michael W. Otto, Ph.D.

Jane L. Eisen, M.D.

Risa B. Weisberg, Ph.D.

Maria Pagano, Ph.D.

M. Tracie Shea, Ph.D.

Martin B. Keller, M.D.

Objective: The authors sought to observe the long-term clinical course of anxiety disorders over 12 years and to examine the influence of comorbid psychiatric disorders on recovery from or recurrence of panic disorder, generalized anxiety disorder, and social phobia.

Method: Data were drawn from the Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program, a prospective, naturalistic, longitudinal, multicenter study of adults with a current or past history of anxiety disorders. Probabilities of recovery and recurrence were calculated by using standard survival analysis methods. Proportional hazards regression analyses with time-varying covariates were conducted to determine risk ratios for possible comorbid psychiatric predictors of recovery and recurrence.

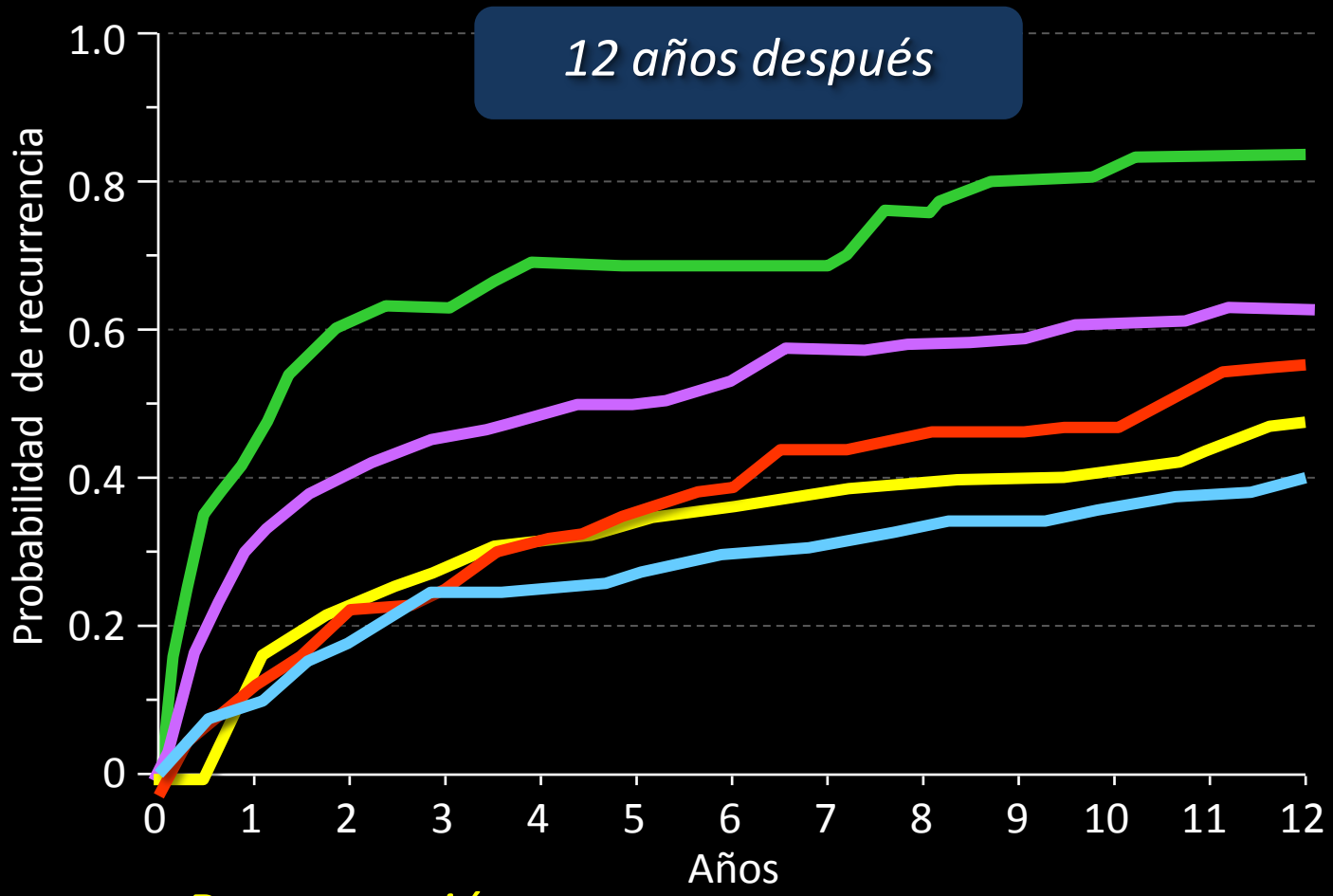
Results: Survival analyses revealed an overall chronic course for the majority of the anxiety disorders. Social phobia had

"... los trastornos de ansiedad son crónicos, con una baja tasa de recuperación, altas probabilidades de recurrencia, siendo la comorbilidades un incremento de sus recurrencias ..."

(Am J Psychiatry 2005; 162:1179–1187)

RECURRENCIA DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD

(n: 711, incluye a recuperados de su inicio y a la comorbilidad de depresión)



Recuperación: sin síntomas molestos 8 semanas consecutivas

Recurrencia: síntomas 6 meses después de la recuperación

"Influence of psychiatric Comorbidity on recovery…", Bruce y col. American J Psych 2005; 162: 1179-1187

TRATAMIENTO CON BZ

Conclusiones

1. Los estudios del N° de prescripciones y de metanálisis han demostrado que las BZ siguen siendo fármacos de eficacia y utilidad en el tratamiento de los tr. de ansiedad.

2. El uso combinado de BZ + Ad previene la aparición de los efectos ansiogénicos de los IRSS y disminuye los abandonos del tratamiento.

3. El tratamiento en el largo plazo no ocasiona necesidad de aumento de dosis (efecto no-adictivo).

4. En adultos mayores se debe vigilar la ingesta de alcohol, la presencia de trastornos cognitivos leves de la edad, dado el efecto potenciador amnésico de las BZ *(en especial las de acción corta, en el sexo femenino).*