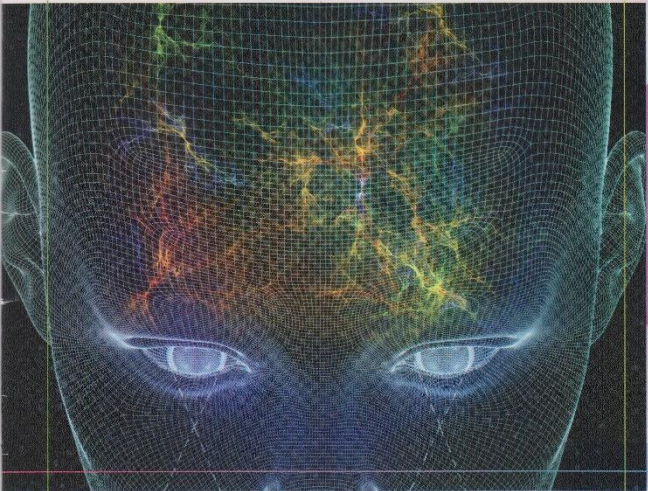


# Regreso al futuro con Benzodiazepinas?

OPTOGENETICA



PUBLICACION TRASLACIONAL

ESTRES  
doc

INFORMACION CIENTIFICA GADOR



SIMPOSIO GADOR

## Impacto Clínico de la Modulación de las Vías Gabaérgicas en la Psicofarmacología de Hoy

*"...Concordamos con que forman parte indispensable del arsenal terapéutico pero debemos usarlas con indicaciones precisas sabiendo su mecanismo de acción, sus indicaciones, su tiempo de uso, su retiro y las diferencias entre las diferentes moléculas de la familia."*

Andrea M. López Mato

### Encuentro con Expertos

#### Presidencia Académica:

Prof. Luis M. Zieher

#### Presidencia Científica:

Prof. Andrea M. López Mato

#### Dr. Jorge Medina:

"Modulación Farmacológica de la transmisión GABAérgica".

#### Dr. Julio Moizesowicz:

"Historia del uso e indicaciones de las benzodiazepinas"

#### Dra. Andrea Márquez López Mato:

Alprazolam vs Clonazepam: "Tan iguales o tan distintas?"

*"En la actualidad, hay un reconocimiento general que, con una evaluación clínica cuidadosa para descartar problemas de adicción preexistentes y monitoreo estricto de los efectos cognitivos y psicomotores, sobre todo en individuos mayores, las benzodiazepinas son seguras y altamente efectivas..."*

PETER ROY-BYRNE, M.D. Tratamiento de pacientes con ansiedad social que no responden al tratamiento: Regreso al futuro con benzodiazepinas  
Am J Psychiatry Edición Argentina, 2014 Vol. 5, Nro. 2

La publicación de esta entrevista a los integrantes del panel de expertos invitados, reproduce en forma coloquial los conceptos más destacados de este interesante Simposio Científico.

Gador agradece a todos los Profesores participantes del mismo y muy especialmente a su Presidencia por la colaboración brindada para la edición del mismo.



Pasemos a la clínica para darle utilidad a lo que aprendimos. Creo que eso es el fundamento de la disertación del Prof. Moizeszowicz.

(Ex Profesor Adjunto de Salud Mental, UBA; Autor de los Primeros Libros de Psicofarmacología Práctica en la Argentina: "Psicofarmacología Psicodinámica I, II, III y IV"; "Psicofármacos en Geriatría"; "Psicofarmacología y Territorio Freudiano"; "Actualizaciones en Psicofarmacología Psicodinámica IV"; www.julimoizeszowicz.com.ar)

### ¿Desde hace cuánto se utilizan las benzodiacepinas?

Las benzodiacepinas (BZ) se utilizan en Medicina desde 1960 cuando se comercializó el clordiazepóxido (primera de las numerosas benzodiacepinas sintetizadas por Leo Sternbach, 1908-2005).

### Siempre se afirmó que las BZ son de utilidad para los síntomas de la neurosis, ¿sigue vigente esta aseveración, después de más de 50 años de su uso?

Las benzodiacepinas se utilizan para tratamiento de la angustia y la ansiedad. Ambas son síntomas de la neurosis, definidas por Cullen en 1769 como "... aquellos trastornos sensoriales y motores causados por enfermedades del sistema nervioso". En 1889, Charcot llamó Gran Neurosis a la Histeria, a la que definió como "... que en ciertas regiones cerebrales son sede de una actividad anormal y, determinados circuitos parecen encontrarse transitoriamente bloqueados por una especie de parálisis funcional...".

### ¿Cuál es la relación entre la neurosis y la angustia o la ansiedad?

Fue un discípulo de Charcot, Sigmund Freud (1895), quién acuñó los términos (anxiety, angst, angoisse) para señalar que es la "... sensación producida por la acumulación de un estímulo endógeno diverso..." como excitación no representada y señal en el circuito psíquico que discrimina el peligro y favorece el uso de medidas apropiadas.

La angustia es el principal síntoma de la neurosis, deriva del latín, que significa estrechez y pasó al idioma alemán como Angst, que tiende a denotar "estrechez de garganta u opresión visceral". En inglés se utiliza el término anxiety, que denota un desasosiego psíquico como estado de temor o amenaza respecto del cual no es posible precisar el objeto que lo provoca o con miedo dirigido a un objeto o causa que lo provoca, y con "susto", que es el efecto producido por un peligro que no se conocía, y que por lo tanto encuentra al sujeto sin preparación.

**El DSM-5 define la ansiedad como aprensiones y preocupaciones psíquicas excesivas (anticipación aprensiva) con dificultad para controlar la preocupación. Puede estar acompañada de inquietud o sensación de estar atrapado, fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular, alteraciones del sueño, etc.**

## LA RELACION ENTRE LA NEUROSIS Y LA ANGSTIA O LA ANSIEDAD

La angustia es el síntoma principal de la neurosis y siempre debe ser tratada.

"La neurosis está caracterizada por una exagerada y ansiosa preocupación por sí mismo que puede llegar al pánico y que se asocia comúnmente con síntomas somáticos.

A diferencia de la neurosis fóbica, la ansiedad puede presentarse bajo cualquier circunstancia y no estar circunscrita a situaciones u objetos específicos.

Este trastorno debe distinguirse del miedo o temor normal que se experimenta en situaciones realmente peligrosas"

### ¿Son síntomas siempre internos, productos de nuestra mente o consecuencia de trastornos somáticos?

El DSM-5 agrupa los trastornos de ansiedad de acuerdo a los síntomas. Los mismos pueden ser producto de los pensamientos o de los estímulos somáticos que se procesan a través del aparato mental.

- Pánico (300.01)
- Ansiedad Generalizada (300.02)
- Ansiedad Social (300.23)
- Agorafobia (300.22)
- Trastornos de Síntomas Somáticos (300.82);
- Trastornos de Ansiedad por Enfermedad (300.7);
- Trastornos de Conversión (300.11)

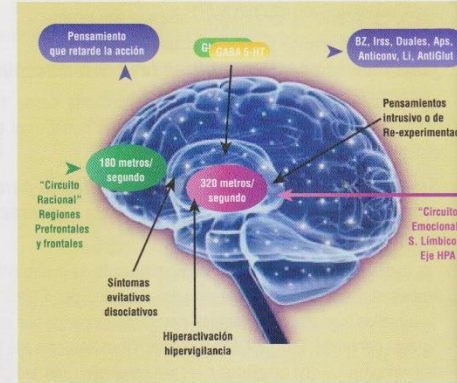
### ¿La angustia es por la preocupación de futuros acontecimientos?

Ese temor al futuro produce, por ejemplo, al hombre de acción que tiene excesiva ambición, **agresividad, impaciencia por lograr sus objetivos**, con historia de enfermedades psicosomáticas e impacto en la salud cardiovascular, llamadas "Personalidad de tipo A"; o aquellos/as con deseos de buscar nuevas sensaciones que conducen a conductas desinhibidas con riesgos innecesarios (ej. saltos al vacío, Sensation Seeking Behavior) o querer encontrar la búsqueda de emociones sin riesgos para sí o terceros (ej. compulsión al juego, *Emotion Seeking Behavior*).

Las respuesta frente a los síntomas de angustia fueron y siguen siendo estudiadas por diferentes líneas de investigación: 1) respuesta glucocorticoidea (estrés, por Hans Selye); 2) cargas alostáticas, que incluye al síndrome metabólico, hipertensión arterial, etc. (estabilidad a través del cambio, por Bruce McEwen) y los cambios adaptativos para retornar al nivel de vida anterior (resiliencia y memoria genética, por Eric Kandel).

El sistema límbico, analiza a través de diferentes estructuras cerebrales los estímulos externos o internos que se reciben. La Amígdala se caracteriza por responder a estímulos positivos y negativos y a las "caras temerosas" y el Núcleo Accumbens reacciona frente a la respuesta a las recompensas, como el dinero y las "caras felices". Ambas transmiten ese

procesamiento a la corteza prefrontal para el análisis de cada situación en particular (a través de la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria o inhibitoria serotoninérgica o gabaérgica).



### ¿Estos cambios de los trastornos de ansiedad son observables con los nuevos métodos de estudio?

En la actualidad, a través de la Resonancia Magnética Nuclear Funcional (RMNf) es posible observar las reacciones emocionales a través del comportamiento de ondas cerebrales en cada región cerebral analizando sus frecuencias, amplitudes y fases. Cada región cerebral responde con un patrón de ondas, para que otros lóbulos cerebrales las integren generando otra secuencia de ondas. Luego de sincronizarse en otras áreas cerebrales generan ondas diferentes que no son simplemente la sumatoria del análisis de cada región. Así por ejemplo si se muestran a los pacientes diferentes expresiones faciales que denoten la neutralidad, la alegría o el temor y se exhiben a las mismas durante la realización de la RMNf a individuos que tienen antecedentes familiares de depresión y se los compara con los que no presentan antecedentes depresivos la amígdala y el núcleo accumbens se activan sólo en los que tiene antecedentes familiares de depresión. Ello confirma que el procesamiento a través del aparato límbico es de alguna forma inconsciente (¿automático?), para luego enviar la información a la corteza prefrontal que determinará la acción a desarrollar.



### ¿Estas imágenes pueden predecir la acción de los fármacos?

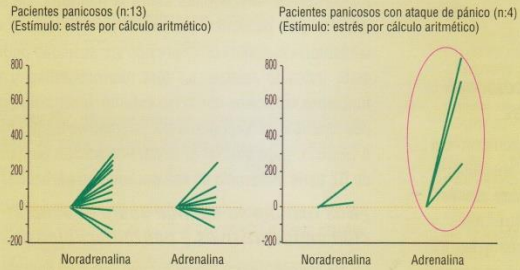
Los estudios de investigación han demostrado que cuando se activa la corteza cingulada existe una predisposición favorable de obtener una buena respuesta a los psicofármacos y la activación de la amígdala y el cuerpo estriado pueden evidenciar una mala respuesta psicofarmacológica. Sin embargo, es todavía difícil tener un correlato para la clínica diaria.

### ¿Existe alguna evidencia actual del antiguo dicho "te podés morir de un susto"?

Hasta hace poco tiempo atrás "morirse de miedo" era sólo un dicho popular. En la actualidad se ha podido demostrar un síndrome de miocardiopatía aquinética por emoción aguda (*Takotsubo cardiomyopathy*). Es una miocardiopatía por estrés, llamada también "corazón roto". Se debe a una hipoquinesia miocárdica que tiene similares características al del infarto. El 85% de los 19 pacientes estudiados presentó síntomas con carga alostática, sin antecedentes coronarios, pero el 50% de ellos, tenían, entre 1 y 12 hs. previas, un estrés por la pérdida de un ser querido. Entonces hoy "una noticia puede hacer morir de miedo".

### Variación de concentración de catecolaminas en pacientes psicóticos

Determinaciones por cateterismo cardíaco (ng/min)

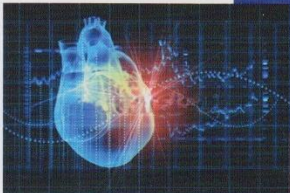


"En pacientes psicóticos se libera adrenalina en el miocardio..."

Wilkinson D et al. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:511-520.

### ¿Se alteran los neurotransmisores en pacientes psicóticos?

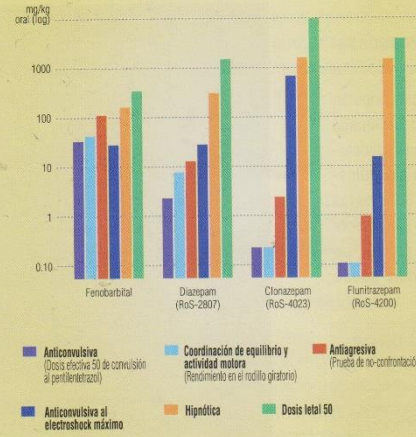
Sí, se ha podido demostrar que además de alterarse los neurotransmisores cerebrales, existe en pacientes con pánico un aumento de adrenalina y noradrenalina miocárdica, lo cual justifican los síntomas de dolor coronario y esofágico y las sensaciones de opresión retroesternal.



## EL CORAZÓN PUEDE REACCIONAR ANTE EL MIEDO

Hasta hace poco tiempo atrás "morirse de miedo" era sólo un dicho. En la actualidad se ha podido demostrar un síndrome de miocardiopatía aquinética por emoción aguda (*Takotsubo cardiomyopathy*). Es una miocardiopatía por estrés, llamada también "corazón roto" y se debe a una hipoquinesia miocárdica que tiene características similares al infarto. El 85% de los pacientes estudiados presentó síntomas con cargas alostáticas sin antecedentes coronarios, pero el 50% entre 1 y 12 hs previas tuvo un estrés por la pérdida de un ser querido. Ese concepto hoy en día se ha modificado, una noticia "puede hacer morir de miedo".

### Potencia de las acciones de benzodiazepinas en roedores



### ¿Qué diferencias tienen las benzodiazepinas con los demás tranquilizantes?

Las acciones de las BZ se producen por aumento del GABA que provocan efectos sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivos, miorelajantes, hipnóforos, amnésicos y desinhibidoras de conductas estresantes y acciones anti-agresivas. Cuando se compara las BZ con fenobarbital, se observa que las BZ, ya en pequeñas dosis, se consiguen efectos anticonvulsivos y con bajos efectos tóxicos.

### ¿Es buena la combinación de benzodiazepinas y antidepressivos en los trastornos de ansiedad?

Esta combinación es muy frecuente. A través del tiempo se comprobó que la combinación de antidepressivos IRSS ó IRSS-NA con benzodiazepinas disminuían los efectos adversos de los antidepressivos, los abandonos del tratamiento y se obtenía una notoria mejoría, es decir en realidad las BZ funcionan como "potenciadores" de los antidepressivos. Esta combinación continúa vigente en la actualidad aún para los trastornos de ansiedad social resistente como lo

comprobó un reciente estudio que abarcó a 400 pacientes que evidenció que la combinación era de mayor eficacia en los pacientes que no respondían a la sertralina o venlafaxina en forma individual.

Los meta-análisis demuestran que la terapia cognitivo conductual es un tratamiento óptimo para la reducción de la ansiedad combinados con psicofármacos. El alprazolam y el clonazepam son las benzodiazepinas más usadas en los últimos 50 años.

### Nos deja claro la indicación, pero con la literatura sobre deterioro cognitivo, ¿deberíamos hacer un estudio específico a los pacientes antes de administrarles benzodiazepinas?

No siempre es necesario, los últimos estudios realizados con pacientes en los que se administró BZ y se los siguió durante 10 años con estudios neucognitivos, revelan pocas alteraciones sobre la memoria. De ser necesario en pacientes que muestren alteraciones de la memoria reciente con depresión y/o ansiedad podría estar indicado realizar un test neurocognitivo y de funciones corticales con o sin estudio de neuroimágenes (ejemplo, la tomografía por emisión de fotón único o SPECT), para evaluar si la administración posterior de BZ tiene incidencia en ese paciente en particular.

### ¿Nos resume su opinión sobre la asociación antidepressivos y benzodiazepinas?

La asociación de ambos es de uso habitual y a través de los años ha demostrado que las BZ son ansiolíticos eficaces solos o combinados con antidepressivos; tienen un alto margen de seguridad; son bien conocidas con una gran cantidad de datos clínicos y toxicológicos sin tener a largo plazo efectos negativos; en los casos del tratamiento a largo plazo la revisión periódica del paciente es recomendable.

### Se asocia a los trastornos de ansiedad con patologías leves y de buen pronóstico, ¿coincide?

No es así. Los trastornos de ansiedad son crónicos con una baja tasa de recuperación, altas probabilidades de recurrencia; implicando las comorbilidades un incremento de su recurrencia. Por eso la ansiedad,



siempre debe ser tratada. Si bien la depresión mayor es la entidad psiquiátrica que tiene más recurrencia, le siguen muy de cerca el pánico con agorafobia y la ansiedad social.

### ¿Entonces las benzodiazepinas deben usarse en los trastornos de ansiedad?

Obvio que sí, las benzodiazepinas son útiles para tratar los trastornos de ansiedad. El uso combinado previene la aparición de los efectos ansiogénicos de los antidepresivos (fundamentalmente de los IRSS/IRSS-NA) y el tratamiento a largo plazo no implica adicción, ya que no es necesario el aumento de las dosis para continuar con los efectos terapéuticos alcanzados.

### ¿Alguna recomendación?

Sí, claro, como en todos los tratamientos; en adultos mayores se debe vigilar el consumo de alcohol y los niveles cognitivos, dado el efecto potenciador amnésico de las benzodiazepinas en especial con las de acción corta y con mayor frecuencia en el sexo femenino.

### Gracias Dr. Moizeszowicz. Nos aclaró perfectamente la indicación y el uso de las benzodiazepinas.

Bellantuono C., et al: "Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview"; *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35 (1): 3-8.

Boeuf-Cazou O., et al: "Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort"; *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (10): 1045-1052.

Bruce E.S., et al: "Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia?"; *American J Psychiatry* 2003; 160: 1432-1438.

Deckersbach T., et al: "Memory dysfunction in panic disorder: an investigation of the role of chronic benzodiazepine use"; *Depress Anxiety* 2011; 28 (11): 999-1007.

Enato E., et al: "The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis"; *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33 (1): 46-48.

Goddard J., et al: "Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder"; *Archives G Psychiatry* 2001; 58: 681-686.

Moizeszowicz J., et al: "Utilidad de la diferenciación de benzodiazepinas en el tratamiento de la ansiedad"; *Prensa Médica Argentina* 1976; 63: 339-342.

Moizeszowicz J.: "Tendencias del tratamiento del estrés en la vulnerabilidad actual"; <http://julio.moizeszowicz.com.ar/PDF-PUBLICACIONES/200310CongrPsiquiatriaAAPTenddelTratamientoDelEstrés.pdf>

Moizeszowicz J.: "Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas"; Editorial Paidós 1998; [http://julio.moizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA\\_PSI-CODINAMICA\\_IV.pdf](http://julio.moizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA_PSI-CODINAMICA_IV.pdf)

Offidani E., et al: "Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis"; *Psychother Psychosom* 2013; 82 (6): 355-362.

Pollack M. H., et al: "A Double-Blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder"; *American J Psychiatry* 2014; 171: 44-53.

Rodríguez M.L., et al: "Enhancing a declarative memory in humans: the effect of clonazepam on reconsolidation"; *Neuropharmacology* 2013; 64: 432-442.

Sirdifield C., et al: "General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis"; *BMC Fam Pract* 2013; 14: 191.

Smith A., et al: "Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study"; *American J Psychiatry* 1998; 155:1339-1345.

Weinstock M., et al: "The long-term behavioral consequences of prenatal stress"; *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2008; 32: 1073-1086.

Wilkinson R. et al: "Sympathetic activity in patients with panic disorder"; *Archives G Psychiatry* 1998; 55: 511-520

Willems I.A., et al: "Tolerance to benzodiazepine among long-term users in primary care"; *Fam Pract* 2013; 30 (4): 404-410.

Wittstein T., et al: "Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress"; *N England J Medicine* 2005; 352: 539-548.

