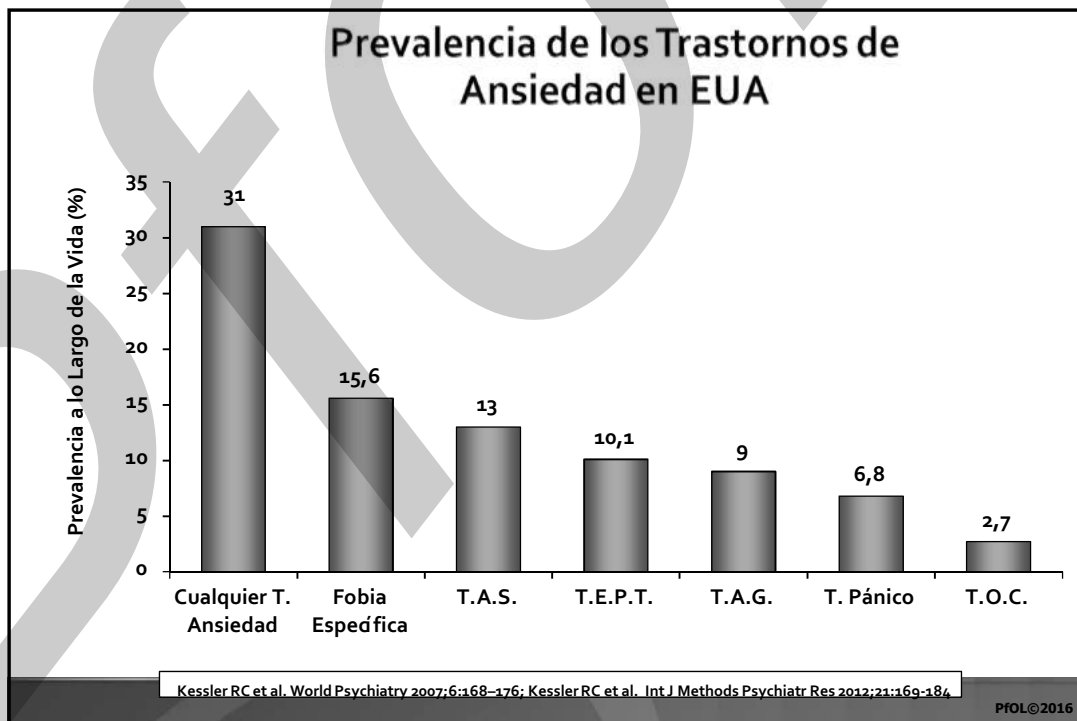


Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)  
U.P.B., Medellín, Colombia  
Universidad CES, Medellín, Colombia

## Neurobiología y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad



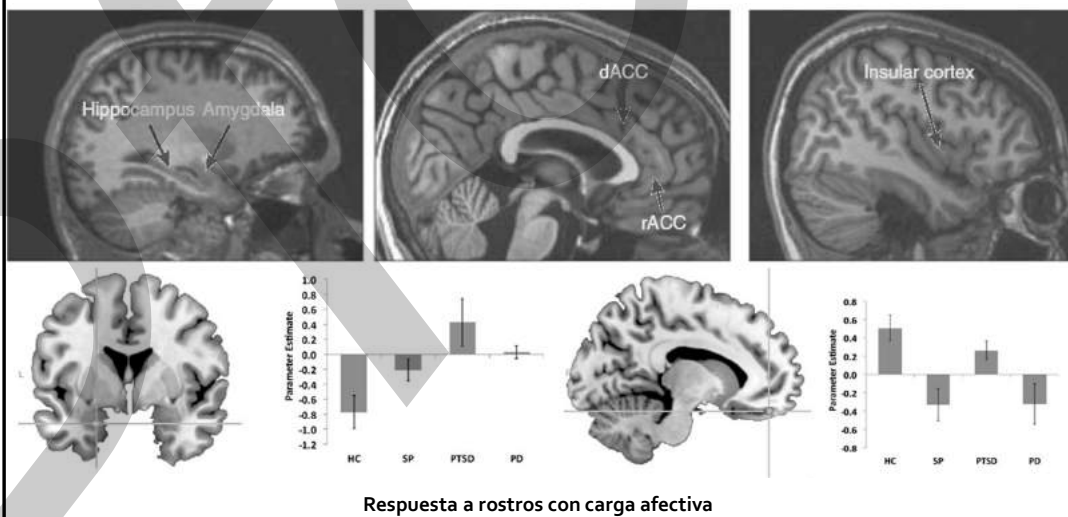
## Hallazgos Genéticos en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Hallazgo	TEPT	T. Pánico	F. social	TOC	TAG
Heredabilidad (%)	30-40	30-40	20-40	45-65	32
Familiares vs. Controles (frecuencia)	↑	7 v.	↑	5-7 v.	↑
Genes	SLC6A4 (SERT), DRD2, SLC6A3 (DAT1), CRF-R1, FKBP5 (↓ GR resp.)	COMT, AdeR2A, CCK-RB, MAO-A, HTR2A [SLC6A4, AVP1-RB, CRF-R1]	NET, ADRB1, COMT, [CRF, SERT]	SLC1A1 (EAAT3), [SERT, HTR1D, HTR2A, HTR2C, DRD4, COMT, MAO-A, BDNF]	[MAO-A, SERT]

Martin EI et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891; Grados M & Wilcox HC. Expert Rev Neurother 2007;7:967-980; Pitman RK et al. Nat Rev Neurosci 2012;13:769-787

PfOL©2016

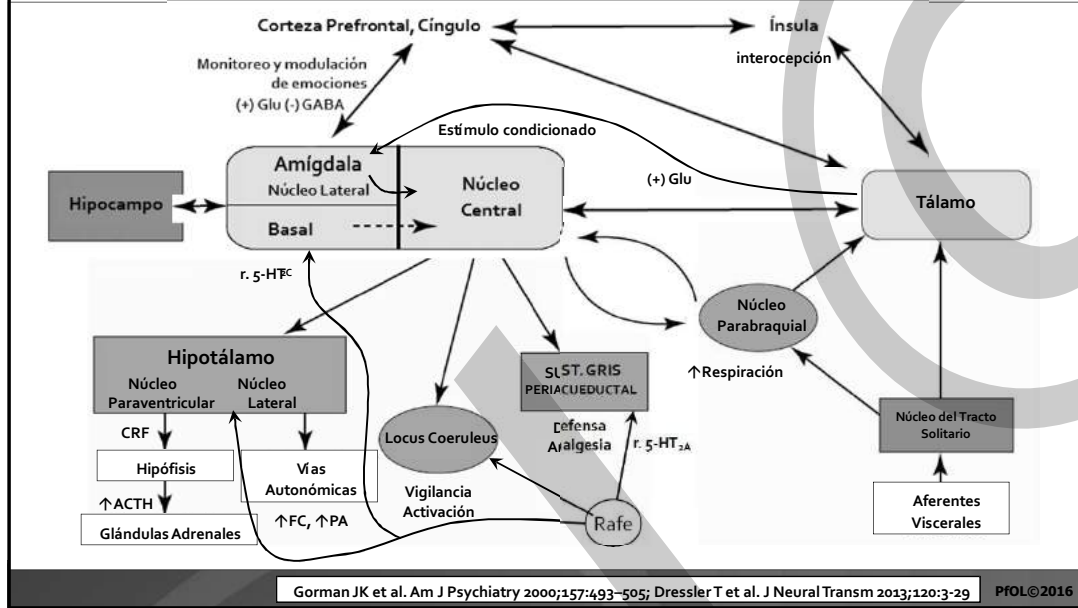
## Estructuras Cerebrales Activadas en Pacientes con Trastornos de Ansiedad



Shin LM & Liberzon J. Neuropsychopharmacology 2010;35:169-191; Killgore WDS et al. Depress Anxiety 2014;31:150-159

PfOL©2016

## Los Trastornos de Ansiedad Dependen de una Red Cerebral Anormalmente Sensible



## Hallazgos de Imagenología Funcional en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

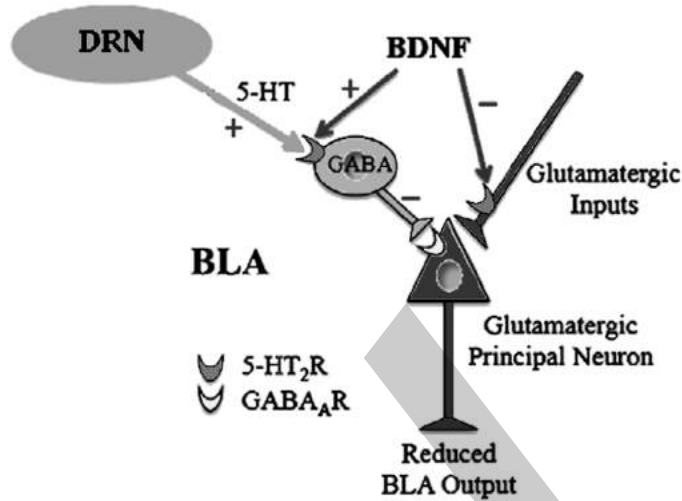
Región cerebral	TEPT (sin E)	TEPT (con E)	T. Pánico	TAS	TOC	TAG
Hipocampo	↓	↑	↑	↑		
Amígdala	↑	↑	↑	↑	↑	↑
CPF VentroMedial	↓		↑	↓	↑	↑
Cingulo anterior	↓	↑	↑		↑	
Tálamo	↓		↑	↑	↑	↑
Orbitofrontal	↓		↑	↑	↑	↑
Ínsula		↑	↑	↑	↑	↑
Cingulo rostral	↓					↑
Caudado/striatum					↑	

Estudios con PET, SPECT y/o RMf

Etkin A & Wager TD. Am J Psychiatry 2007;164:1476-1488; Martin EI et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891; Holzsneider K & Mulert C. Dialogues Clin Neurosci 2011;13:453-464; Sripada RK et al. Psychosom Med 2012;74:904-911

PFOLO©2016

## Modulación Glutamatérgica y GABAérgica por Serotonina y BDNF en Amígdala



El efecto del BDNF en receptores de serotonina es dependiente del contexto.

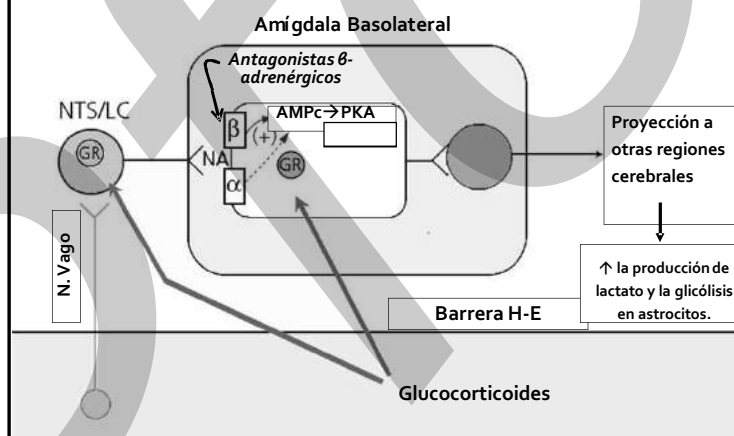
Los efectos en r.5-HT<sub>2A</sub> en neuronas glutamatérgicas de la amígdala basolateral son opuestos a los observados en hipocampo

DRN = núcleo del rafe dorsal; BLA = amígdala basolateral

D'Souza DC et al. Biol Psychiatry 2005;59:128-137; Daftary SS et al. Neuroscience 2012;224:125-134

PFOL©2016

## Interacción de Glucocorticoides con el Sistema Noradrenérgico en la Amígdala Basolateral



• Los glucocorticoides activan el sistema noradrenérgico:

1. por activación de GR en LC
2. acoplándose a los r. α1 y favoreciendo la activación de PKA por los r. β1,2.

AMPc, adenosina 3',5'-monofostato cíclico; GR, receptor de glucocorticoides; LC, locus coeruleus; NTS, núcleo del tracto solitario

Herbert J et al. J Neuroendocrinol 2006;18:393-411

PFOL©2016

### Sitios de Unión al Complejo del Ácido $\gamma$ -Aminobutírico (GABA-A)

**Subunits**  
 $\alpha$  (1-6)  
 $\beta$  (1-3)  
 $\gamma$  (1-3)  
 $\delta$   
 $\rho$  (1-2) (other?)

**Agonist:** Diazepam

**Antagonist:** Flumazenil

**Inverse Agonist:**  $\beta$  carboline carboxylates

**BZ1 ( $\omega$ 1):** efecto hipnótico-miorrelajante y amnésico.  
**BZ2 ( $\omega$ 2):** efecto ansiolítico

**Los 5 subtipos (de 12) más frecuentes:**  
 $\alpha$ 1 $\beta$ 2 $\gamma$ 2 [BZ1],  $\alpha$ 2 $\beta$ 2/3 $\gamma$ 2 [BZ2],  $\alpha$ 3 $\beta$  $\eta$ 2/3,  $\alpha$ 2 $\beta$  $\eta$ 1 y  $\alpha$ 5 $\beta$ 3 $\gamma$ 2/3

Tallman JF et al. Mechanism Of Action Of Anxiolytics. Neuropsychopharmacology: 5th Generation of Progress: 993  
 PFOI©2016

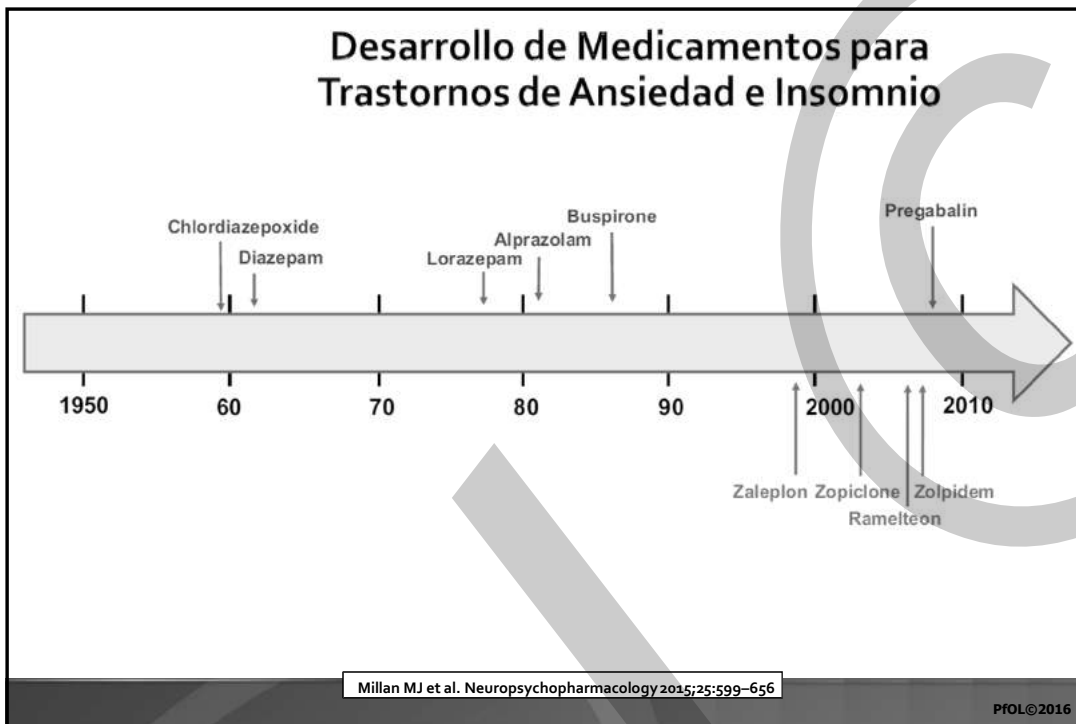
### Funcionamiento Neuroquímico en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Molécula	TEPT	T. Pánico	F. social	TOC	TAG
GABA	↓	↓		↓	↓
Glutamato	↑	↑	↑	↑	↑
Dopamina	↑		↓	↓	
Serotonina	↓	↓	↓	↓?	↓
Noradrenalina	↑	↑	↑?		
CCK		↑?			↑
CRF - cortisol	↓	↑	↑		↑?
NPY	↓				↓?

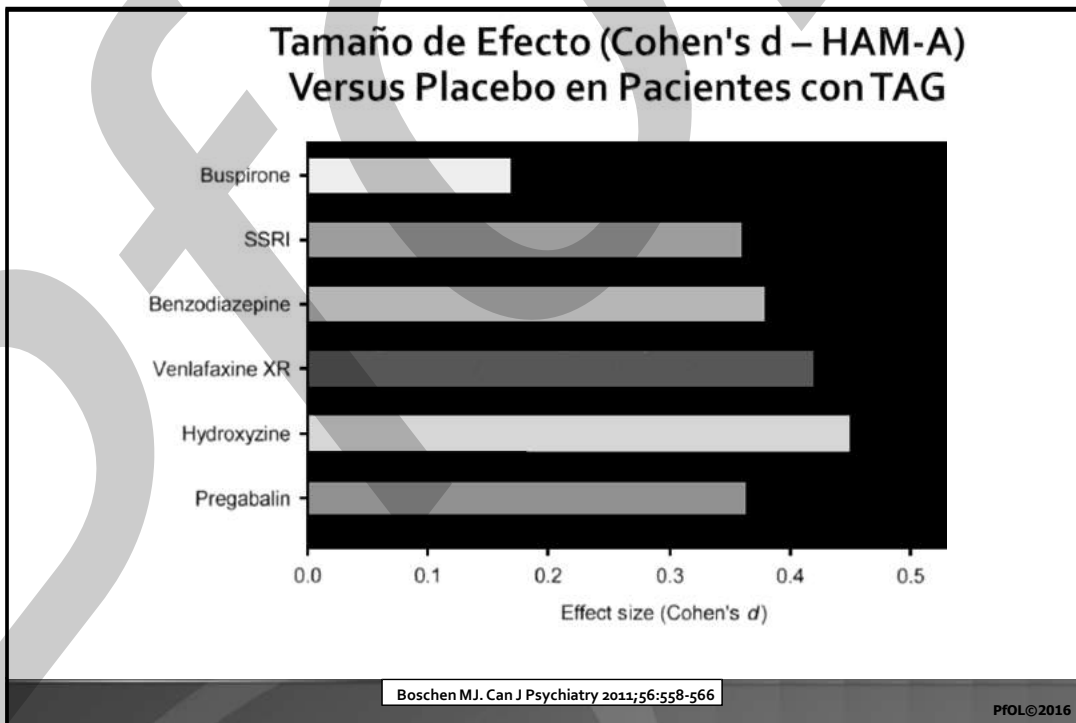
Estudios con espectroscopía RM y/o niveles en LCR

Mathew SJ et al. Am J Med Gen Part C 2008;148C:89-98; Martin EI et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891  
 PFOI©2016

## Desarrollo de Medicamentos para Trastornos de Ansiedad e Insomnio



## Tamaño de Efecto (Cohen's d – HAM-A) Versus Placebo en Pacientes con TAG



## Clasificación de las Benzodiazepinas

Potency/ Benzodiazepine	Therapeutic Indications	Approximate Dose Equivalence (mg/d)	Recommended Length of Treatment (wk)	Elimination Half-Life of Parent Compound (h)	Binding Affinity K <sub>i</sub> (nM)
Low	Very mild generalized anxiety or insomnia				
		10	16	7-30	...
		15	16	6-24	11.53
		30	5	8-24	23.50
Medium	Mild generalized anxiety or insomnia				
		7.5	16	30-60	...
		5	16	20-80	9.57
		...	...	30-100	5.58
		...	15	10-24	...
		30	4	72	...
		...	4	30-60	...
		...	13	15-35	...
High	Panic attacks, generalized anxiety disorder, insomnia, agitation, mania				
		0.5	16	6-20	4.24
		3	16	8-19	...
		0.25	16	5-30	0.51
		1	16	10-20	1.64
		0.25	2	2-5	0.47

PFOL©2016

## Medicamentos Aprobados por la FDA para Insomnio

	Nombre Comercial	Dosis Disponibles (mg)	Vida media de Eliminación aprox. (hr)	Categoría DEA
<b>Agonistas del receptor benzodiazepínico</b>				
<b><i>Benzodiazepinas de liberación inmediata</i></b>				
Estazolam	<i>Prosom</i> (Abbott)	1, 2	8-24	IV
Flurazepam	<i>Dalmane</i> (Valeant)	15, 30	48-120	IV
Quazepam	<i>Doral</i> (MedPointe/Questcor)	7.5, 15	48-120	IV
Temazepam	<i>Restoril</i> (Mallinckrodt)	7.5, 15, 22.5, 30	8-20	IV
Triazolam	<i>Halcion</i> (Pfizer)	0.125, 0.25	2-4	IV
<b><i>No benzodiazepínicos de liberación inmediata</i></b>				
Eszopiclone	<i>Lunesta</i> (Sepracor)	1, 2, 3	5-7	IV
Zopiclona	<i>Imovane</i> (sanofi-aventis)	7.5	5	IV
Zolpidem	<i>Ambien</i> (sanofi-aventis)	5, 10	1.5-2.4	IV
<b><i>No benzodiazepínicos de liberación modificada</i></b>				
Zolpidem ER	<i>Ambien CR</i> (sanofi-aventis)	6.25, 12.5	2.8-2.9	IV
<b>Agonista selectivo del receptor de melatonina</b>				
Ramelteon	<i>Rozerem</i> (Takeda)	8	1-2.6	--

PFOL©2016

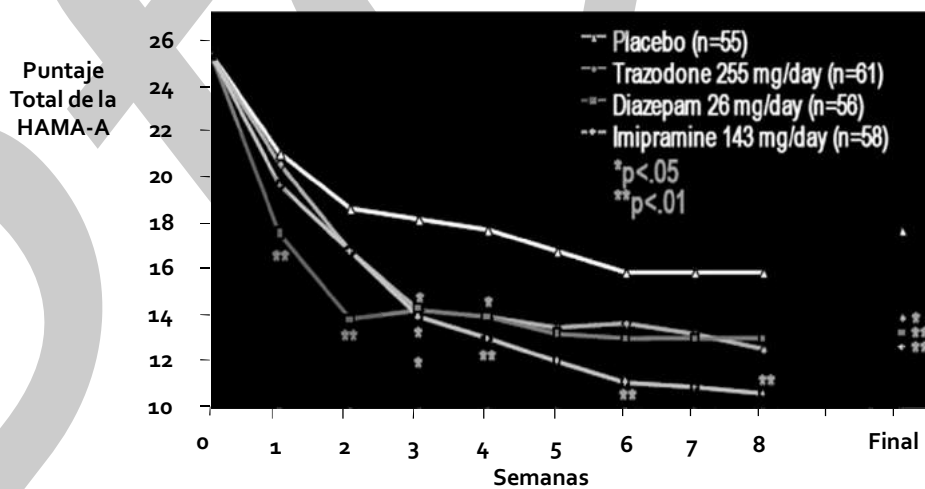
## Remisión (OR – HAM-A) en Pacientes con TAG (Meta-Análisis)

treatments and placebo	Duloxetine	Escitalopram	Fluoxetine	Paroxetine	Sertraline	Venlafaxine
Duloxetine	—	0.62 (0.29 to 1.32)	0.57 (0.28 to 1.43)	0.85 (0.5 to 1.46)	0.9 (0.43 to 1.84)	0.83 (0.64 to 1.08)
Escitalopram	1.61 (0.73 to 3.5)	—	0.72 (0.15 to 3.78)	1.38 (0.59 to 3.3)	1.43 (0.52 to 3.84)	1.31 (0.56 to 2.81)
Paroxetine	1.18 (0.68 to 2.03)	0.74 (0.32 to 1.78)	0.49 (0.11 to 2.47)	—	1.06 (0.46 to 2.42)	0.96 (0.52 to 1.64)
Venlafaxine	1.2 (0.93 to 1.56)	0.77 (0.37 to 1.7)	0.71 (0.3 to 1.64)	1.05 (0.62 to 1.9)	1.1 (0.52 to 2.33)	—
Placebo	0.53† (0.47 to 0.65)	0.34† (0.20 to 0.57)	0.24† (0.06 to 0.97)	0.45† (0.33 to 0.63)	0.78† (0.29 to 0.78)	0.45† (0.37 to 0.55)

Baldwin D et al. BMJ 2011;342:d1199

PROL©2016

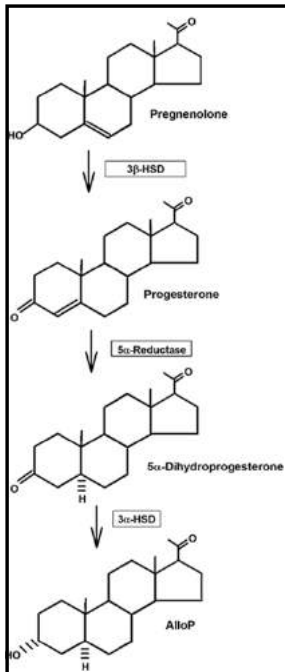
## Antidepresivos Vs. Benzodiacepinas en Ansiedad Generalizada



Rickels K et al. Arch Gen Psychiatry 1993;50:884-895

PROL©2016

## Neurosteroides y Ansiedad



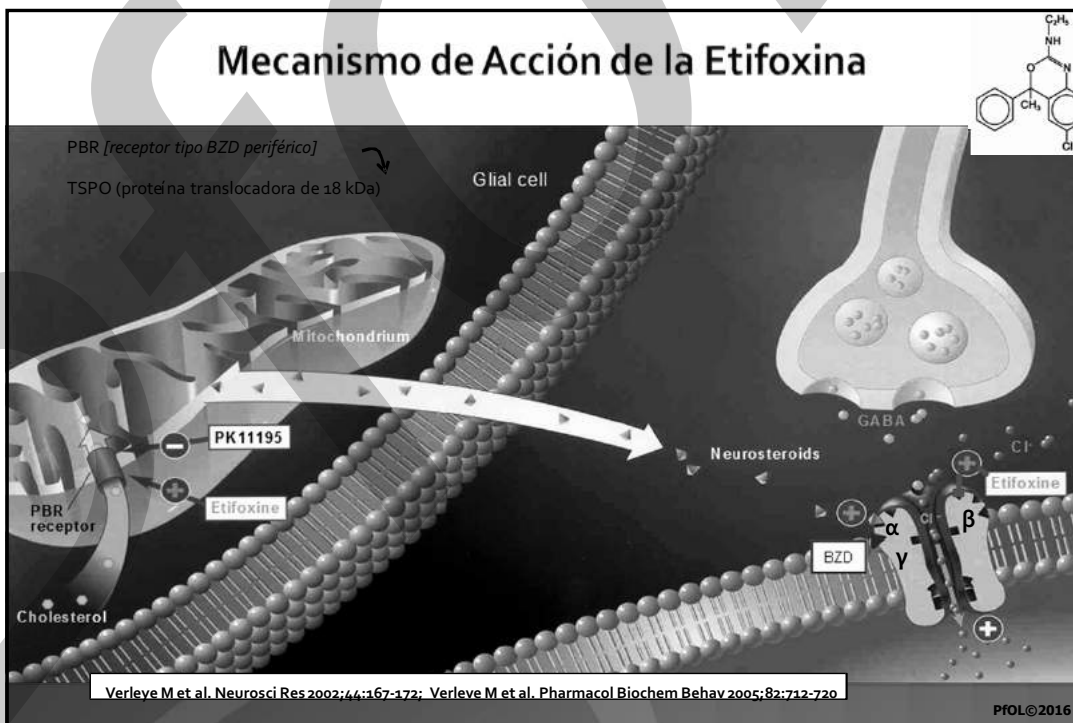
- Metabolitos de la progesterona (alopregnanolona) y la deoxicorticosterona (THDOC) → propiedades ansiolíticas.
- Sintetizados en la mitocondria de las células gliales a partir del colesterol, el cual ingresa a través de un receptor TSPO (proteína translocadora de 18 kDa)
- Los neurosteroides son potentes moduladores positivos de la transmisión GABAérgica a través de receptores ubicados en las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  (20 veces más que las BZDs o los barbitúricos)

Toriizuka K et al. Nippon Yakurigaku Zasshi 2000;115:21-28 Mehta AK, Ticku MK. Brain Res Rev 1999;29:196-217; Ugale RR et al. Brain Res. 2007 Dec 12;1184:193-201; Zorumski CF et al. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:109-122

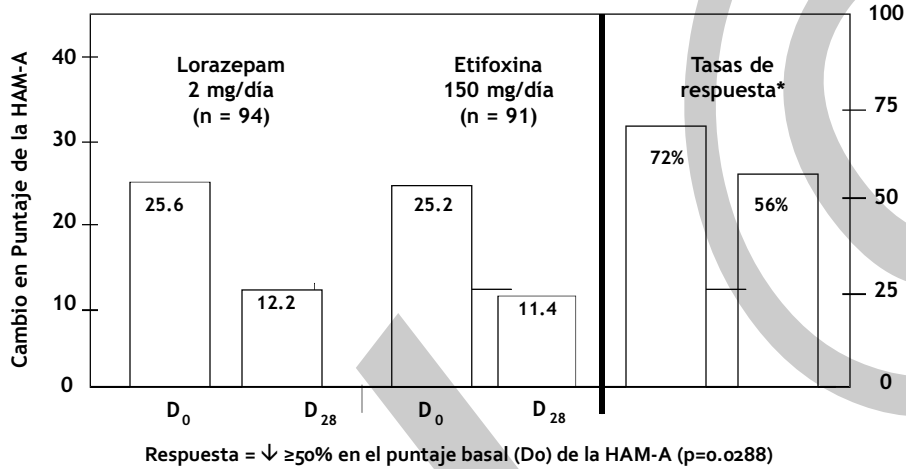
THDOC: alotetrahydrodeoxicorticosterona

PFOL©2016

## Mecanismo de Acción de la Etifoxina



## Etifoxina Versus Lorazepam en el Tratamiento de la Ansiedad Secundaria a Eventos Vitales Estresantes

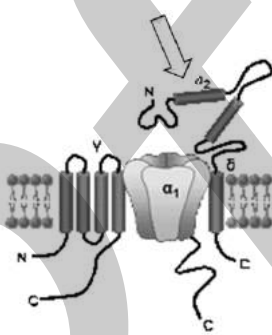


HAM-A: Escala de Hamilton para Ansiedad (severidad)

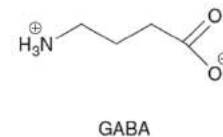
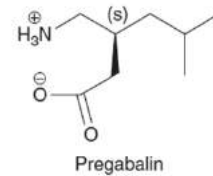
N Nguyen et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2006;21:139-149

PfOL©2016

## Mecanismo de Acción de la Pregabalina



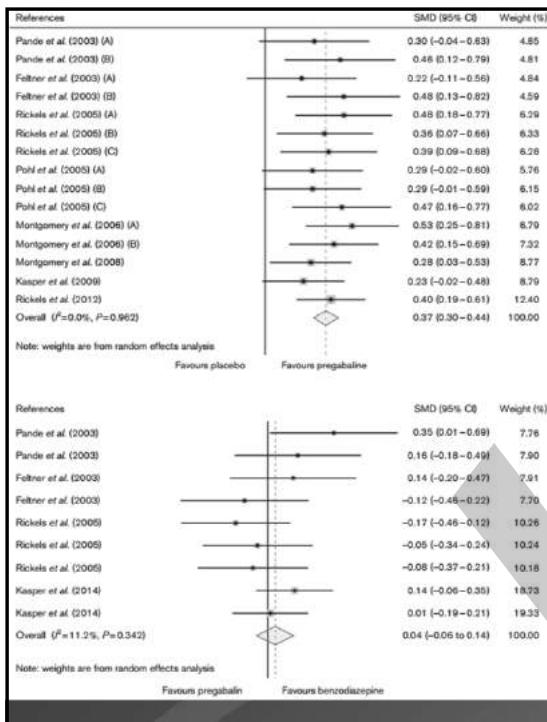
- Se une a la subunidad  $\alpha_2$ - $\delta$  tipo 1 de los canales de calcio dependientes de voltaje.
- Reduce el flujo de calcio en las terminales nerviosas e inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y sustancia P.
- 8 ECA prueban la eficacia de 150-600 mg/día (prom. 300 mg)
- Aunque es un gabapentinoide (luce como GABA) no actúa en ese complejo iónico.



Micó J-A & Prieto R. CNS Drugs 2012;26:637-648; WenselTM et al. Ann Pharmacother 2012;46:424-429

PfOL©2016

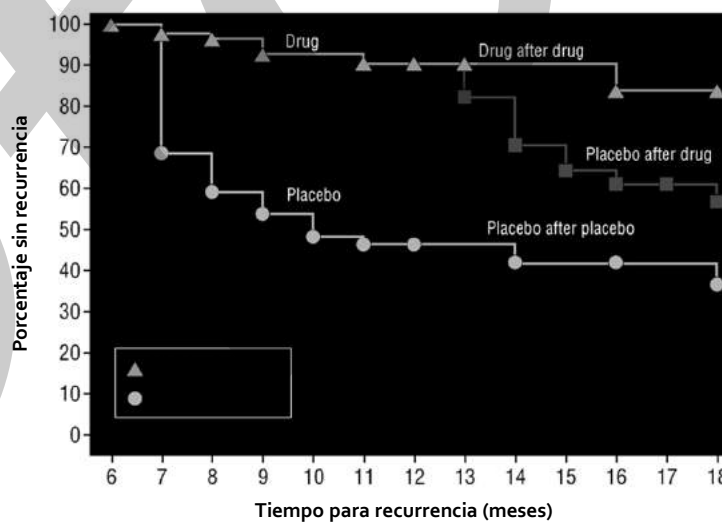
## Meta-Análisis Sobre Eficacia de la Pregabalina en Ansiedad Generalizada



Generoso MB et al. Int Clin Psychopharmacology 2017;32:49-55

PFOL©2016

## Prevención de Recurrencias con Venlafaxina en Pacientes con TAG



Rickels K et al. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1274-1281

PFOL©2016

Diagnosis	Treatment	Examples	Category of Evidence	Recommended Daily Dose for Adults
Panic disorder and agoraphobia	<u>In acute panic attacks</u>			
	Benzodiazepines	Alprazolam Lorazepam melting tablets	A B1	0.5–2 mg 1–2.5 mg
	<u>Maintenance treatment:</u>			
	SSRIs	Citalopram Escitalopram Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine Sertraline	A A A A A A	20–60 mg 10–20 mg 20–40 mg 100–300 mg 20–40 mg 50–150 mg
	TCA's	Clomipramine Imipramine	A A	75–250 mg 75–250 mg
	<u>When other treatment strategies are not effective or not tolerated:</u>			
	Benzodiazepines	Alprazolam Clonazepam Diazepam Lorazepam	A A A B1	1.5–8 mg 1–4 mg 5–20 mg 2–8 mg
	MAOI	Phenelzine	B1	45–90 mg
	SSNRI	Venlafaxine	B1	75–225 mg
	SNRI	Reboxetine	B1	4–8 mg
	NASSA	Mirtazapine	B2	45 mg
	RIMA	Moclobemide	C	300–600 mg

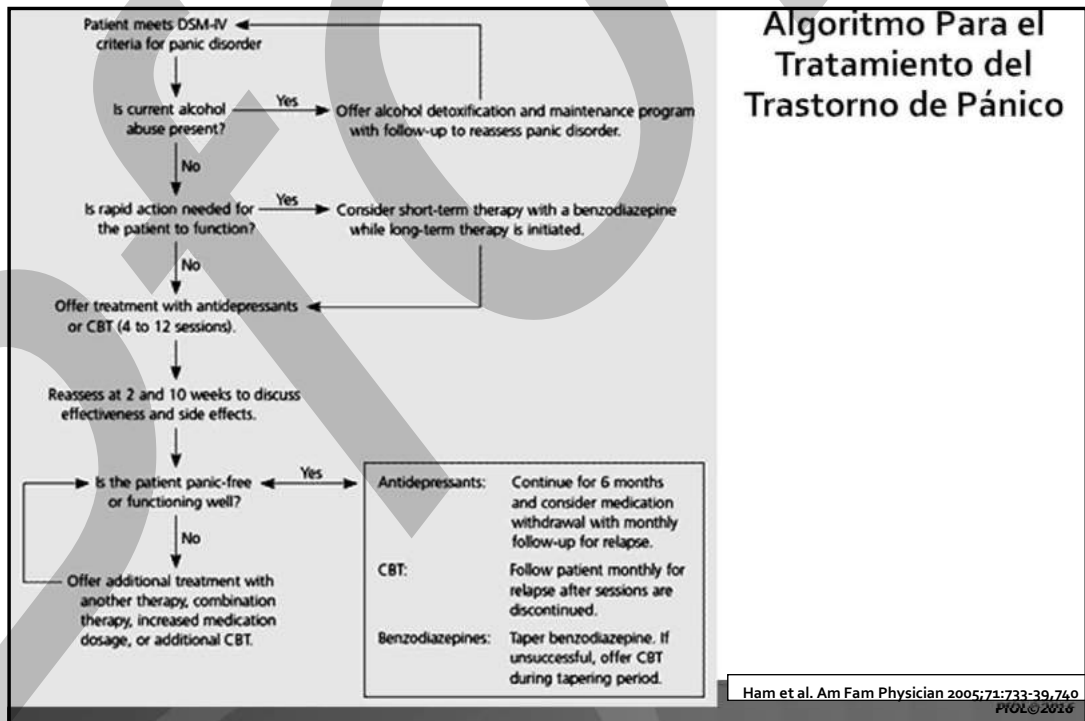
Bandelow B, Rütger E. CNS Spectr. Vol 9, No 10, 2004.

PFOL©2016

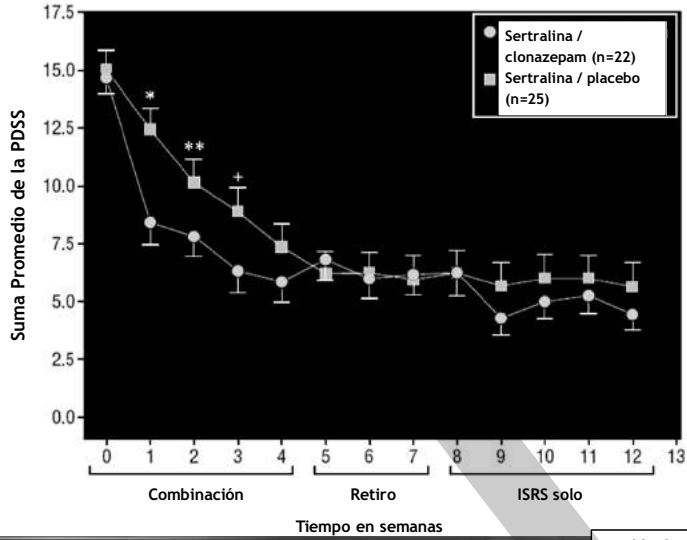
## Tratamiento del Tno de Pánico

Estas recomendaciones se basan en EDC.

Categorías:  
**A**= evidencia positiva;  
**B1**=Uno o más estudios DC aleatorizados positivos;  
**B2**=Uno o más estudios naturalísticos positivos;  
**C**=Estudios positivos en similar proporcióna estudios negativos.



### Clonazepam + ISRS en T. Pánico. Un Estudio de los Efectos de la Retirada de la Benzodiacepina



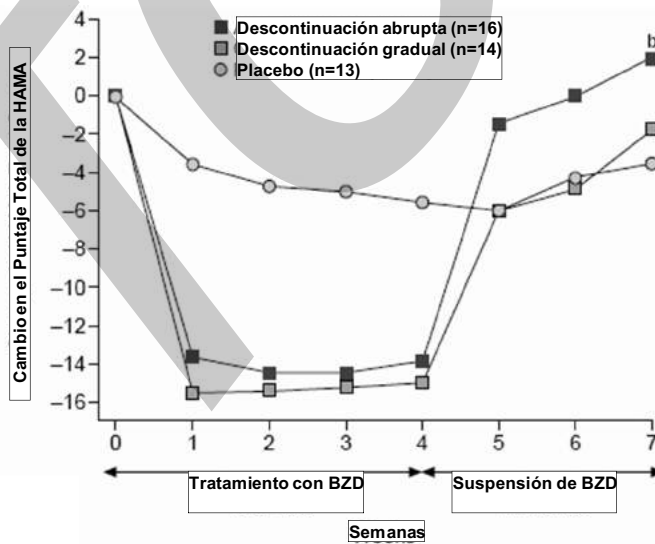
Cambio promedio en la Escala de Severidad del Trastorno de Pánico (PDSS).

\* $p < 0.004$   
 + $p < 0.08$   
 \*\* $p < 0.1$

Goddard AW et al. Arch Gen Psychiatry 2001;58:681-686

PFOL©2016

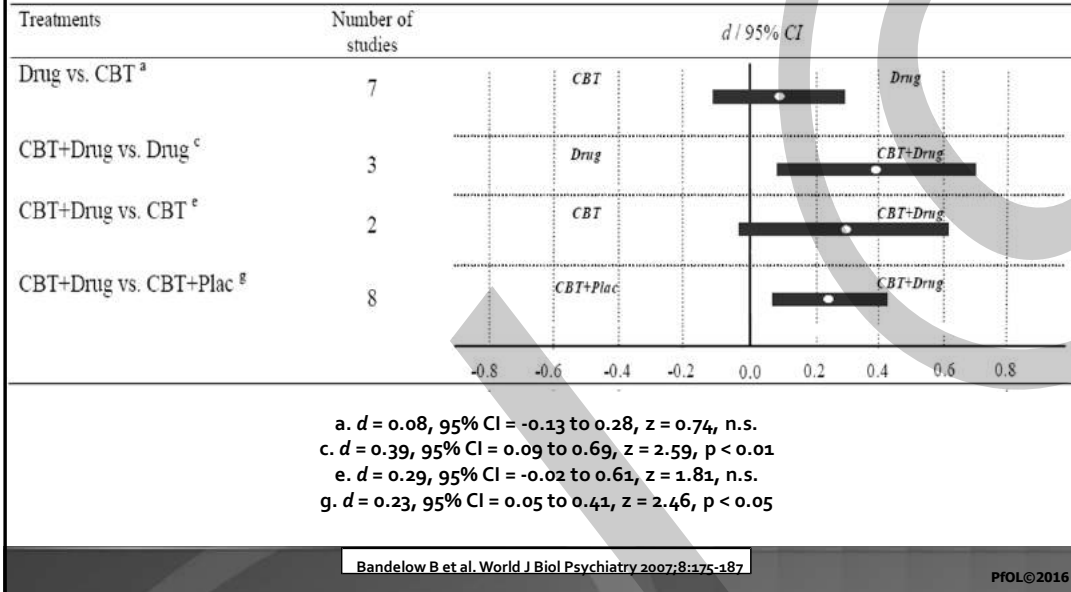
### No Siempre es Posible Descontinuar las Benzodiacepinas en Trastorno de Pánico



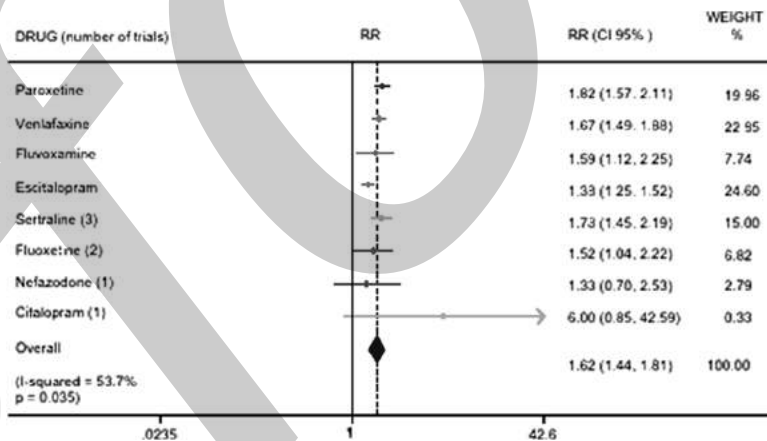
Fontaine R et al. Am J Psychiatry 1984;141:848-52

PFOL©2016

## Tratamiento del Trastorno de Pánico - TCC vs Medicamentos (Meta-Análisis)



## Farmacoterapia de la Fobia Social (Meta-Análisis)

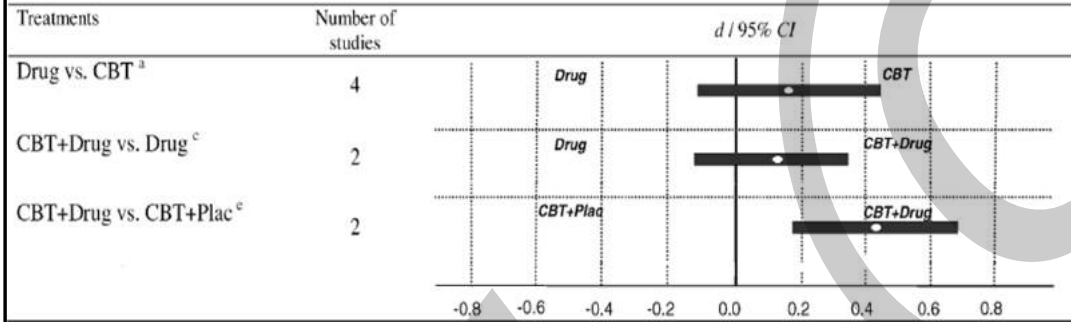


ISRSs = 0.65 (0.50;0.81) - BZDs = 1.54 (-0.03;3.32) - IMAOs = 1.02 (0.50;1.02)  
 RIMAs = 0.30 (0.00;0.6) - Gabap. = 0.78 (0.29;1.27) - Busp. = 0.02 (-0.70;0.73)

de Menezes GB et al. Psychopharmacology (Berl) 2011;215:1-11; Blanco C et al. Int J Neuropsychopharmacol 2013;16:235-249

PROL©2016

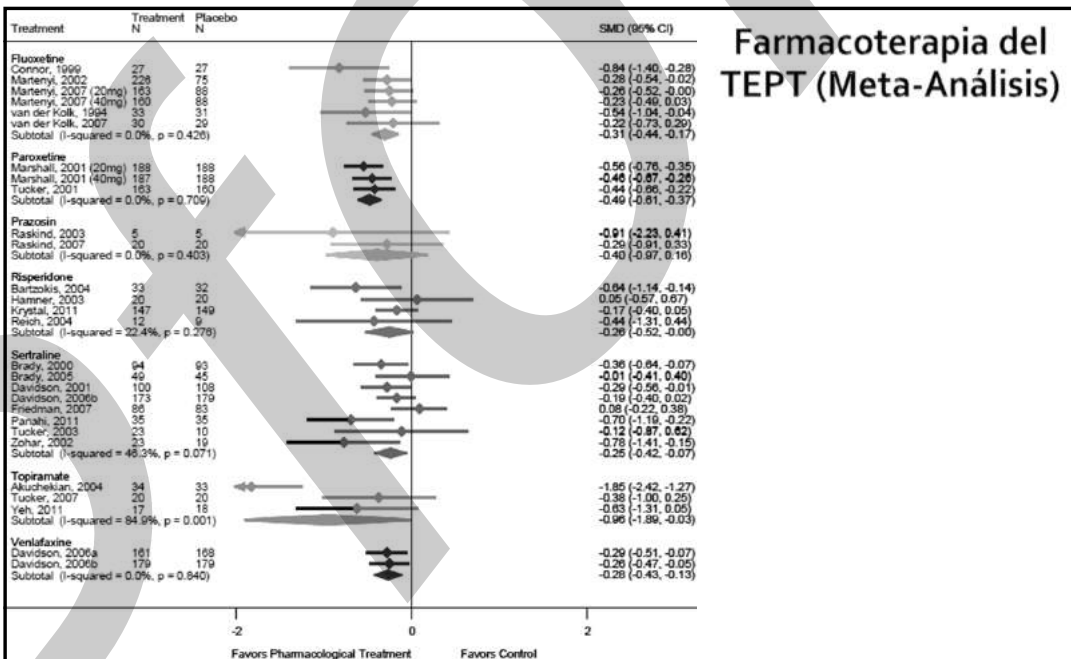
## Tratamiento la Fobia Social - TCC vs Medicamentos (Meta-Análisis)



- a.  $d = 0.15$ , 95% CI = -0.12 to 0.43,  $z = -1.09$ , n.s.  
 c.  $d = 0.12$ , 95% CI = 0.13 to 0.36,  $z = 0.93$ , n.s.  
 e.  $d = 0.42$ , 95% CI = 0.18 to 0.68,  $z = 3.42$ ,  $p < 0.01$

Bandelow B et al. World J Biol Psychiatry 2007;8:175-187

PFOL©2016



Jonas DE et al. Comparative Effectiveness Review No. 92. AHRQ Publication No. 13-EHC011-EF. Rockville, MD; April 2013

PFOL©2016

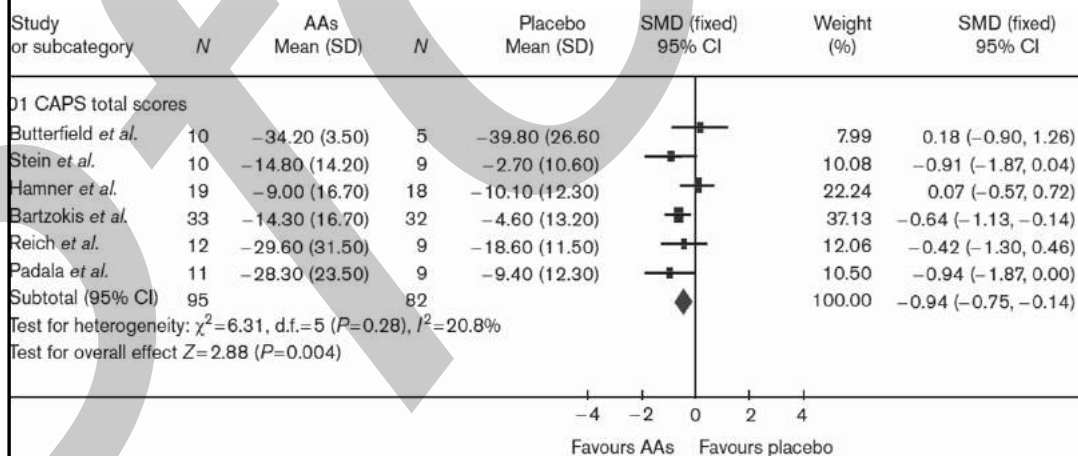
## Metanálisis de Antidepresivos vs. Placebo en TEPT – Medidas de Eficacia Primaria (CAPS) y Secundaria

Escala o sub-escala	Cambio	IC, 95%	n
Δ promedio CAPS (todos)	-5.76	-8.16 a -3.36	2507
Δ promedio CAPS (ISRS)	-5.95	-8.9 a -3.0	1907
Δ promedio CAPS (paroxetina)	-10.49	-13.87 a -7.11	940
Δ promedio CAPS (sertralina)	-3.78	-6.9 a -0.65	875
Respondedores [RR] CGI (todos)	1.49	1.28 a 1.73	1272
NNT (todos)	4.85	3.85 a 6.25	
Δ promedio re-experimentación/intrusión	-2.06	-3.02 a -1.1	1304
Δ promedio evitación	-4.06	-5.41 a -2.7	1304
Δ promedio en hiperactivación	-3.1	-4.1 a -2.1	1304

Stein DJ et al. The Cochrane Library 2008; Issue 2

PROL©2016

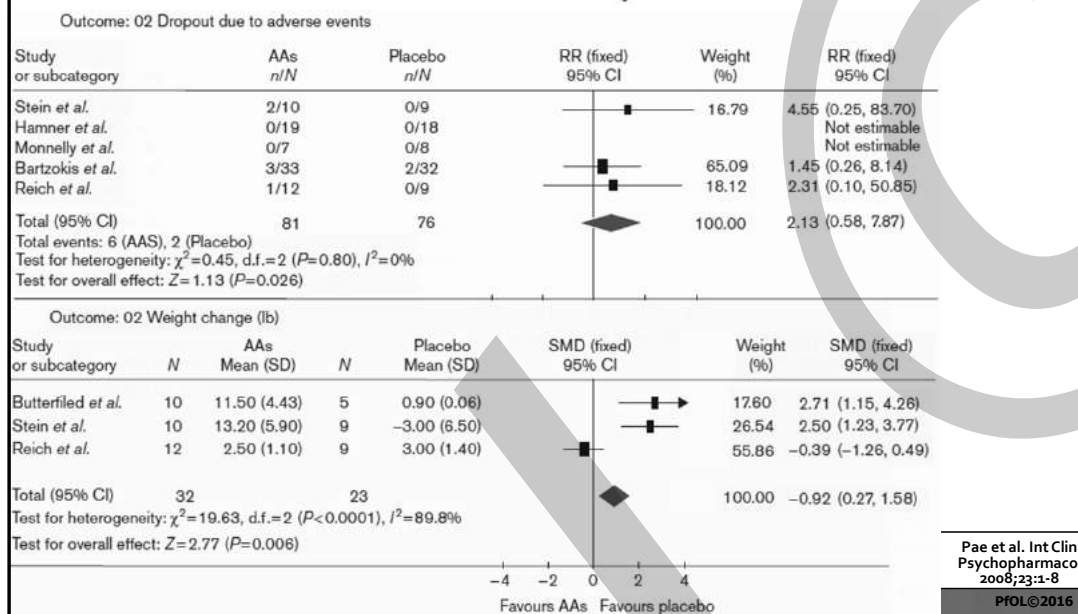
## Antipsicóticos en el Manejo del TEPT (Cambios en el Puntaje Total de la Clinician Administered PTSD Scale (CAPS))



Pae CU et al. Int Clin Psychopharmacol 2008;23:1-8

PROL©2016

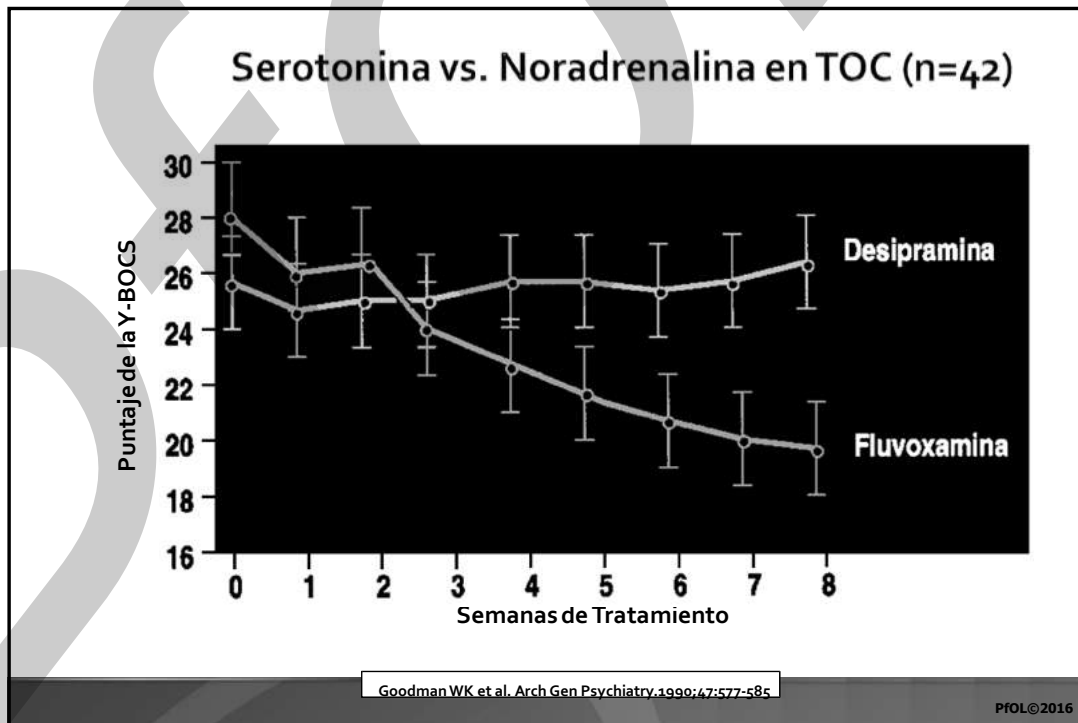
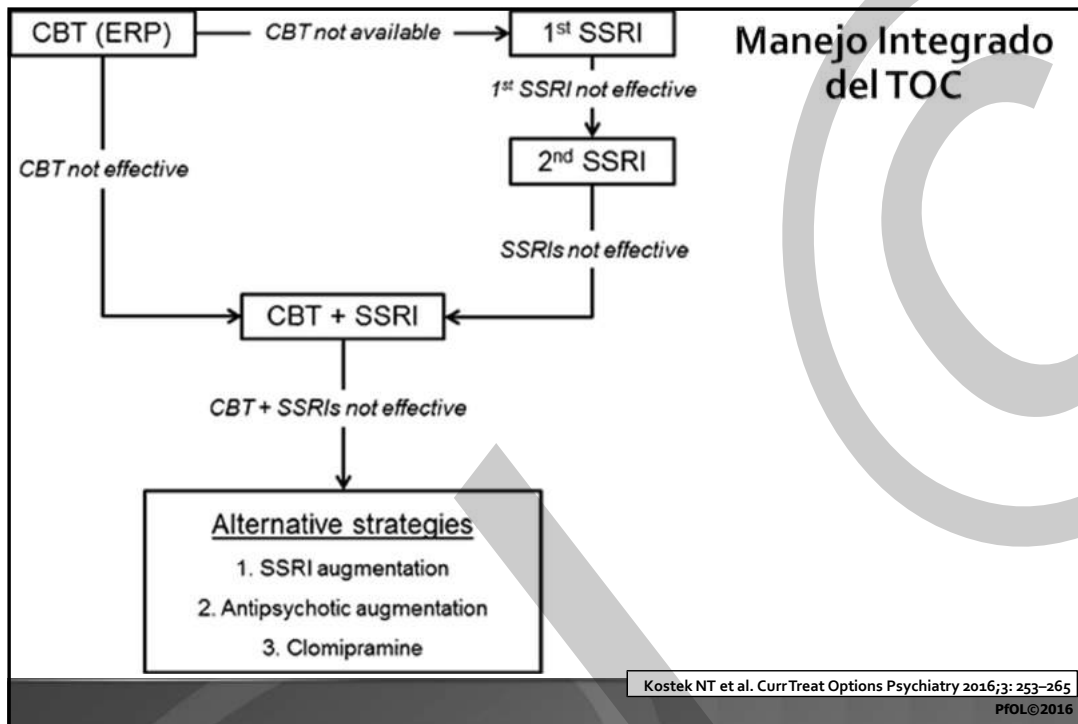
## Antipsicóticos en el Manejo del TEPT. Abandono por Eventos Adversos y Cambio de Peso



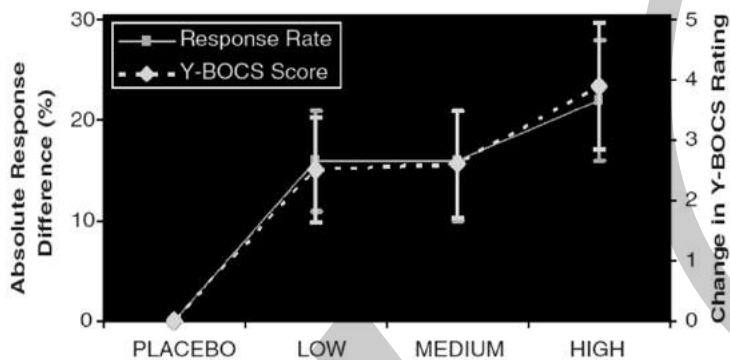
## Potenciales Agentes Terapéuticos para el TEPT

Class	Agent	Mechanism of action	Rationale
LHPA axis components	Antalarmin	CRH-1 receptor antagonist	Impede consolidation.
	ASV-30	CRH-2 receptor antagonist	Prevent learned helplessness
	Spiroglactone	MR antagonist	Impede consolidation.
	Mifepristone (RU-486)	GR antagonist	Impede consolidation.
	DHEA	Modulate GABA-A receptor; Reduce cortisol/DHEA ratio; Excitotoxicity neuroprotection	Attenuates contextual fear conditioning. Alleviates 'learned helplessness'
Catecholaminergic agents	Propranolol	b-adrenergic antagonist	Obstruct consolidation.
	Prazocin	Alpha adrenergic antagonist	Block arousal, inhibit sensitization, obstruct learned helplessness
Glutamatergic agents	LY354740 (or similar)	Group II glutamate 2/3	Disrupts fear learning and conditioned response. neuroprotection
	Memantine	Low-affinity NMDA channel blocker	Delays contextual conditioning.
	Riluzole	Inhibits glutamate release.	Modulation of LHPA axis response
	D-Cycloserine	NMDA partial agonist	Enhance extinction.

PROL©2016



## Dosis-Respuesta con ISRS en TOC (Meta-Análisis)



	Dose		
	LOW	MEDIUM	HIGH
Fluoxetina	20-30	40-50	60-80
Sertralina	50-75	100-175	200
Paroxetina	20-30	40-50	60
Fluvoxamina	50-150	200-250	300-350
Escitalopram	10-15	20-25	30-40

Bloch MH et al. *Molecular Psychiatry* 2010;15:850-855

PFOL©2016

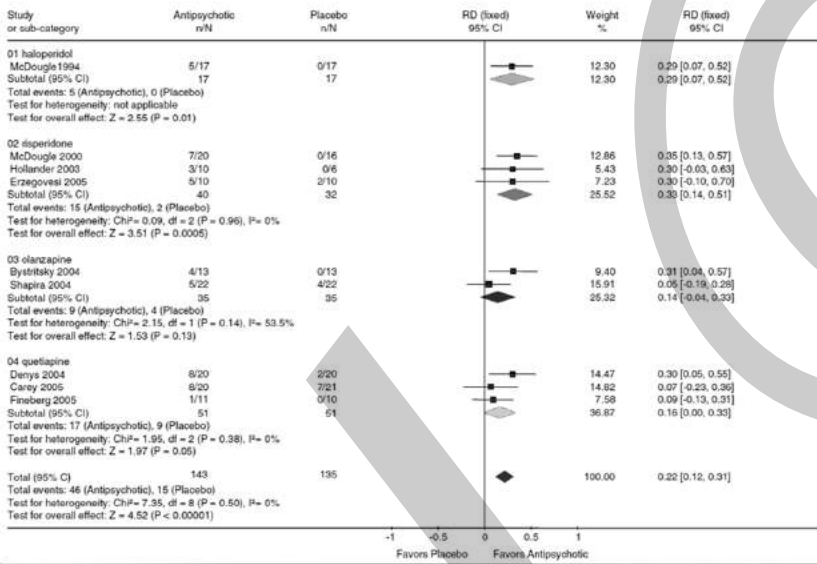
## Meta-Análisis - Tratamiento del TOC

	Number of trials (n=54)*	Number of patients (n=6652)*	Mean YBOCS difference	
			Full network (n=54)	Excluding waiting list controlled trials (n=48)
Drug placebo	23	1515	Reference	Reference
Waiting list	6	97	5.62 (0.91 to 10.26)	NA
Psychological placebo†	6	196	-4.15 (-8.65 to 0.49)	-1.90 (-5.62 to 1.91)
SSRIs (class effect)	37	3158	-3.49 (-5.12 to -1.81)	-3.62 (-4.89 to -2.34)
Fluoxetine	6	633	-3.46 (-5.27 to -1.58)	-3.67 (-5.13 to -2.26)
Fluvoxamine	13	521	-3.60 (-5.29 to -1.95)	-3.66 (-4.96 to -2.37)
Paroxetine	8	902	-3.42 (-5.10 to -1.61)	-3.51 (-4.81 to -2.14)
Sertraline	7	565	-3.50 (-5.30 to -1.63)	-3.68 (-5.14 to -2.30)
Citalopram	2	311	-3.49 (-5.62 to -1.31)	-3.60 (-5.25 to -1.91)
Escitalopram	1	226	-3.48 (-5.61 to -1.23)	-3.59 (-5.25 to -1.86)
Venlafaxine	2	98	-3.22 (-8.26 to 1.88)	-3.21 (-7.01 to 0.69)
Clomipramine	13	831	-4.72 (-6.85 to -2.60)	-4.66 (-6.26 to -3.05)
BT†	11	287	-14.48 (-18.61 to -10.23)	-10.41 (-14.04 to -6.77)
CBT†	9	231	-5.37 (-9.10 to -1.63)	-7.98 (-11.02 to -4.93)
Cognitive therapy†	6	172	-13.36 (-18.40 to -8.21)	-9.45 (-13.76 to -5.19)
Hypericum	1	30	-0.15 (-7.46 to 7.12)	-0.13 (-5.93 to 5.68)
CBT and fluvoxamine	1	6	-7.50 (-13.89 to -1.17)	-8.81 (-13.75 to -3.88)
BT and clomipramine	1	31	-12.97 (-19.18 to -6.74)	-11.68 (-16.73 to -6.65)

Skapinakis P et al. *Lancet Psychiatry* 2016;3:730-9

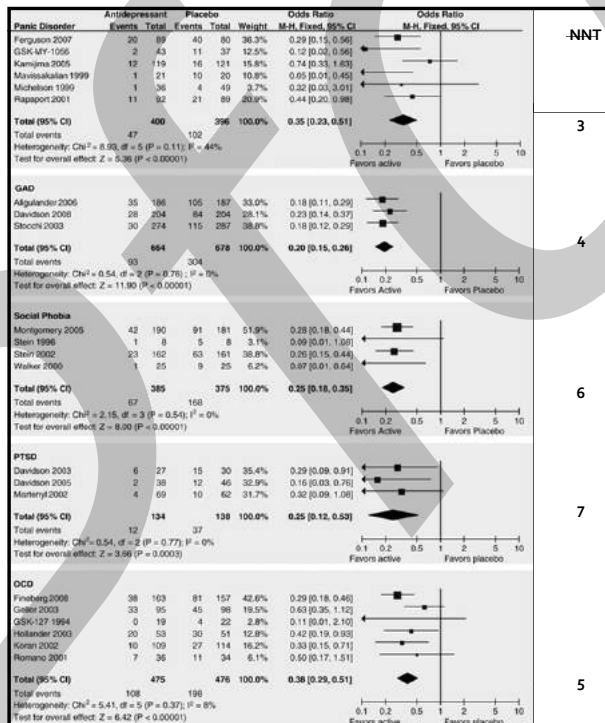
PFOL©2016

# Uso de Antipsicóticos en TOC (Meta-Análisis)



Bloch MH et al. Molecular Psychiatry 2006;11: 622-632

PROL©2016



# Prevención de Recurrencias en Trastornos de Ansiedad con Antidepresivos

Donovan MR et al. J Affect Disord 2010;123:9-16

PROL©2016