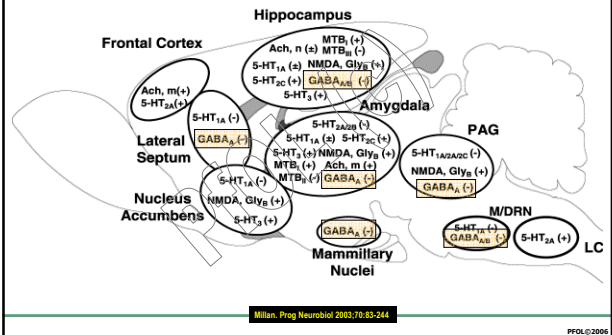


TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

El Rol del Alprazolam de Liberación Prolongada

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Neurotransmisores, Receptores y Estructuras Cerebrales en la Modulación de los Estados Ansiosos



Subunits: α (1-6), β (1-3), γ (1-3), δ, ρ (1-2) (other?)

Agonist: Benzodiazepines (BZ1, BZ2), Barbiturates, Neurosteroids

Antagonist: Flumazenil

Inverse Agonist: β-carbonylurea

Sitios de Unión al Complejo del Acido γ-Aminobutírico (GABA-A)

BZ1 (α1): efecto hipnótico, hiporrelajante y amnésico.

BZ2 (α2): efecto ansiolítico.

Los subtipos más frecuentes (en orden descendente): α1β2γ2 [BZ1], α2β2/3γ2 [BZ1], α3β2γ2/3, α2βγ1 y α5β3γ2/3

TALLMAN JF et al. MECHANISM OF ACTION OF ANXIOLYTICS. Neuropharmacology: The Fifth Generation of Progress, pp 993

Componentes Moleculares del Sistema de Neurotransmisión GABAérgico

1, glutamato deshidrogenasa; 2, glutamina sintetasa; 3, glutamina; 4, glutamina descarboxilasa; 5, deshidrogenasa del ácido succínico

Foster and Kemp. Current Opinion in Pharmacology 2006, 6:7-17

Interacción GABA - Serotonina

Las benzodiazepinas disminuyen la actividad serotoninérgica en el SNC (células piramidales) y la vía serotoninérgica septo-hipocámpal (up-regulation de r. 5-HT1 y 5-HT2). A su vez, la serotonina puede estimular la acción de interneuronas GABAérgicas.

D'Souza DC et al. BIOL PSYCHIATRY 2005; 58:128-137

Clasificación de las Benzodiazepinas

Potency/ Benzodiazepine	Therapeutic Indications	Approximate Dose Equivalence (mg/d)	Recommended Length of Treatment (wks)	Elimination Half-life of Parent Compound (h)	Binding Affinity K _i (nM)	
low	Very mild generalized anxiety or insomnia	Chlordiazepoxide	16	7-30	...	
Oxazepam*		15	16	6-24	11.53	
Temazepam* ^f		30	5	8-24	23.50	
Medium	Mild generalized anxiety or insomnia	Clonazepam ^g	7.5	16	30-60	...
Diacepam ^h		5	16	20-80	9.57	
Desmethyldiazepam		30-100	5.58	
Etilazepam		...	15	10-24	...	
Flurazepam* ^g		30	4	
High	Panic attacks, generalized anxiety disorder, insomnia, agitation, muscle	Praxapam ^g	...	4	30-60	...
Quazepam ^g		...	13	15-35	...	
Alprazolam ^g		0.5	16	6-20	4.24	
Bromazepam ^g		3	16	8-19	...	
Lorazepam ^g		1	16	10-20	1.64	
Triazolam ^g	0.25	2	2-5	0.47		

PFOL/2006

Efectos de las Benzodiacepinas en la Arquitectura del Sueño y el EEG

Effects on sleep architecture	Effects on EEG during sleep
↓ Sleep latency	↓ Delta power (delta activity)
↑ Total sleep time	↑ High frequencies (above 12 Hz) on the EEG
↓ Time awake after sleep onset	↑ Sigma power ("BZD spindles")
↑ Latency for REM sleep	
↑ Stage 2 NREM sleep	
↓ Slow-wave sleep	
May not change the total percentage of REM sleep	
↓ REM density	

Poyares D et al. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.27 (suppl.1 São Paulo May 2005)

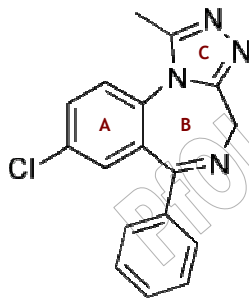
PFOL02006

Medicamentos Aprobados por la FDA para Insomnio

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

PFOL02006

Estructura Química de las Benzodiacepinas (Alprazolam)



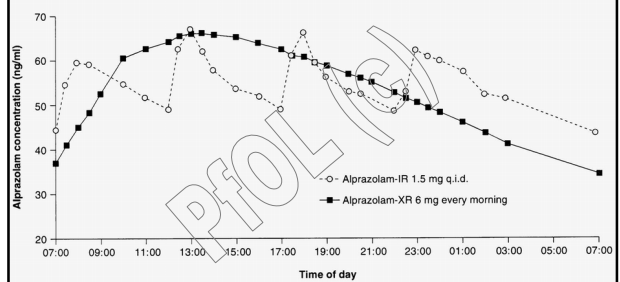
Las BZD están constituidas por un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo benzénico (A) y un anillo que contiene dos átomos de nitrógeno llamado anillo diazepínico (B).

El alprazolam es un análogo de la 1,4-triazolobenzodiacepina y contiene un anillo triazólico que se asocia a su alta afinidad por el receptor de BZD (C).

El alprazolam SR consiste en un polímero inerte (metilcelulosa) que forma una barrera de gel en el estómago permitiendo una liberación controlada del principio activo por espacio de 8 a 10 horas

PFOL02006

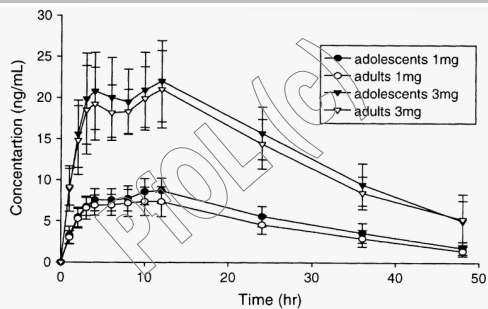
Concentraciones Plasmáticas en Estado de Equilibrio de Alprazolam IR y SR



Wright CE et al. J Clin Pharmacol 1997;37:321-329

PFOL02006

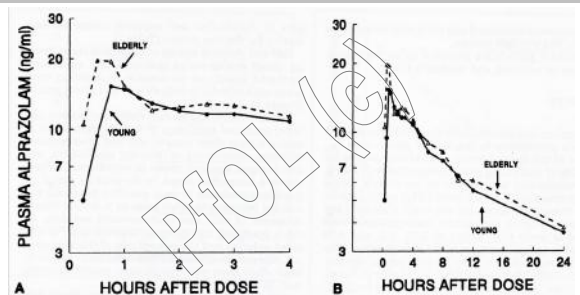
Concentraciones Plasmáticas Promedio con Dosis de 1 y 3 mg de Alprazolam SR en Adolescentes y Adultos



Glue P et al. Am J Ther 2006;13:418-422

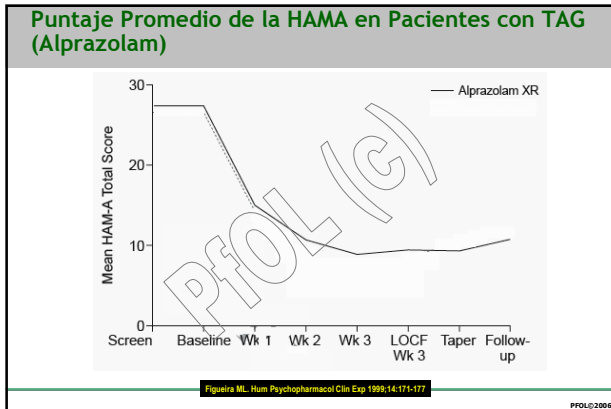
PFOL02006

Concentraciones Plasmáticas Promedio en Ancianos y Jóvenes con 1 mg de Alprazolam



Kaplan GB et al. J Clin Pharmacol 1986;26:14-21

PFOL02006



Diagnosis	Treatment	Examples	Category of Evidence	Recommended Daily Dose for Adults	
Panic disorder and agoraphobia	In acute panic attacks	Alprazolam Lorazepam (meting tablets)	A B1	0.5-2 mg 1-2.5 mg	
	Maintenance treatment				
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	
	TCAs	Clomipramine Imipramine	A A	75-250 mg 75-250 mg	
		When other treatment strategies are first effective or not tolerated			
	Benzodiazepines		Alprazolam Clonazepam Diazepam Lorazepam	A A A B1	1.5-8 mg 1-4 mg 5-20 mg 2-8 mg
		MAOI	Pheoxetine	B1	45-90 mg
SSNRI			Venlafaxine	B1	75-225 mg
SNRI		Duloxetine	B1	4-8 mg	
	NASSA	Mirtazapine	B2	45 mg	
RIMA	Moclobemide	C	300-600 mg		

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

Tratamiento del Tño de Pánico

Estas recomendaciones se basan en estudios DC.

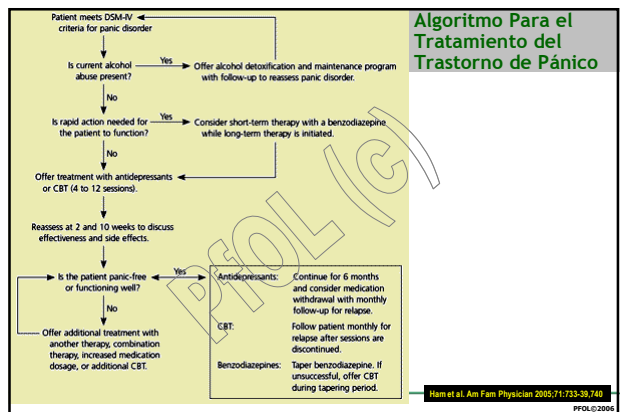
Categorías:
A= evidencia positiva;
B1=Uno o más estudios DC aleatorizados positivos;
B2=Uno o más estudios naturalísticos positivos;
C=Estudios positivos en similar proporción a estudios negativos.

Beneficios del Tratamiento Farmacológico del Trastorno de Pánico

Condition	Drug Class			
	High-Potency Benzodiazepines (Alprazolam)	MAOIs (Phenelzine)	Tricyclic Antidepressants (Imipramine)	SSRIs ^a
1 Reduction/blockade of panic attacks (acute and sustained)	+++	+++	+++	+++
2 Rapidity of antipanic response	+++	+	+	+
3 Reduction in anticipatory nonpanic anxiety	+++	++	+	+
4 Reduction in phobic avoidance	++	++	++	++
5 Antipanic efficacy (sustained)	+++	+++	+++	+++
6 Antidepressant efficacy	+++	+++	+++	+++
7 Lack of tolerance	+++	+++	+++	+++
8 Single daily dosing	No	No	Yes	Yes

^aMAOIs, monoamine oxidase inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; +, mild; ++, moderate; +++, marked.
^bNo data on controlled long-term studies available.

Katschnig J Clin Psychopharmacol, Volume 18(6S) Supplement, December 1998, 65-115



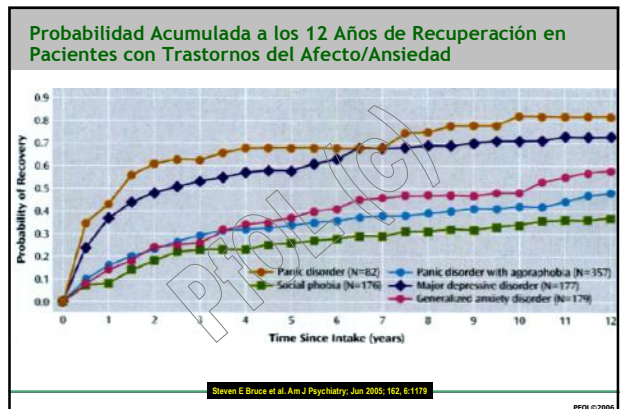
Tasas de Recaídas en estudios Controlados

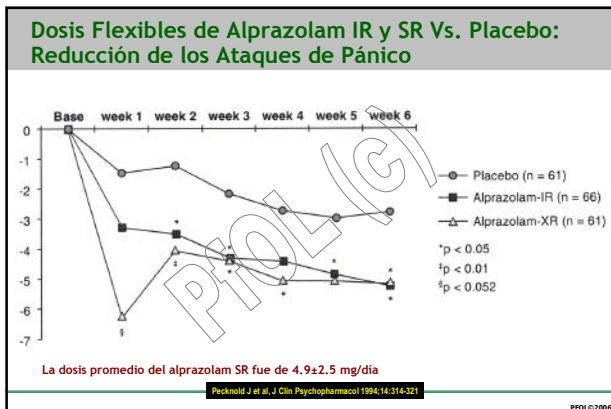
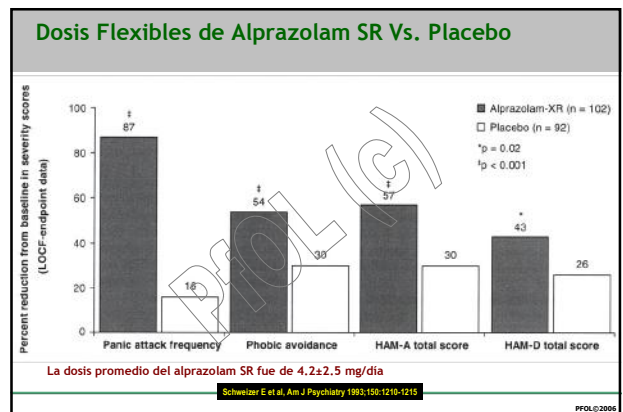
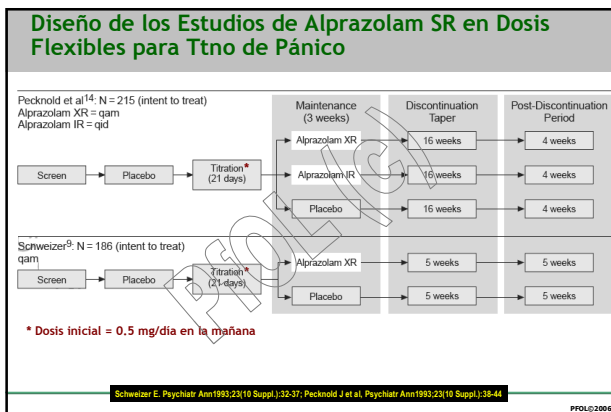
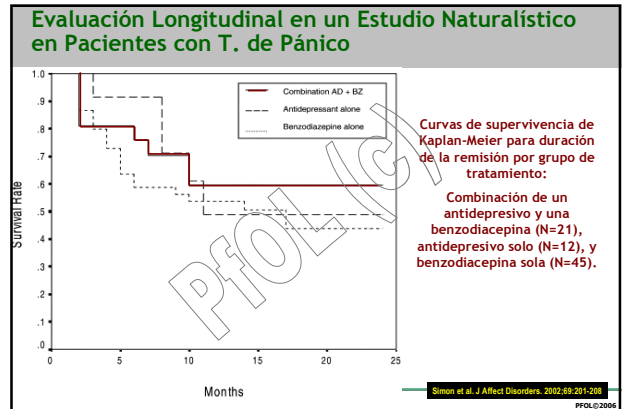
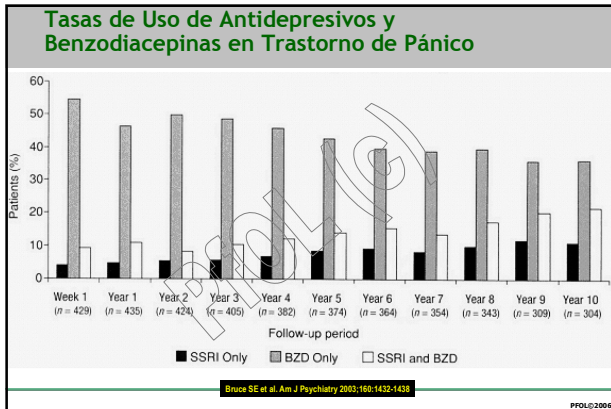
Disorder	Dropout Rate (%)
Panic disorder ^{1,2}	
CBT	5.6
Benzodiazepines	13.1
Non-SSRI antidepressants	25.4
SSRIs	19.9
Posttraumatic stress disorder ³	
CBT	19.0
Pharmacotherapy	38.0
Obsessive-compulsive disorder ⁴	
CBT	16.7
Antidepressants	20.5
Social anxiety disorder ⁵	
CBT	10.7
Benzodiazepines	12.0
Antidepressants	10.3
Generalized anxiety disorder ⁶	
CBT	10.6
Benzodiazepines	13.1
Antidepressants	33.5

La terapia cognitivo-comportamental (CBT) se acompaña de menores tasas de recaídas que los tratamientos farmacológicos en la mayoría de los trastornos.

Entre los psicofármacos los antidepresivos serotoninérgicos (SSRIs) y las benzodiazepinas son superiores a otros antidepresivos o a la buspirona en la prevención de recaídas.

Otto et al. J Clin Psychiatry 2004;65(suppl. 5):94-41





Riesgos del Tratamiento Farmacológico del Trastorno de Pánico

Condition	Drug Class			
	High-Potency Benzodiazepines (Alprazolam, Clonazepam)	MAOIs (Phenelzine)	Tricyclic Antidepressants (Imipramine)	SSRIs ^a
Short-term treatment				
Sedation and psychomotor impairment	++	+	++	0/+
Anticholinergic effects	0	+	+++	+
Orthostatic hypotension	0	++	++	0
Hypertensive reactions and dietary restriction	0	+++	0	0
Hyperstimulation	0	+	++	+/++
Long-term treatment				
Physical dependence	++	0	0	0
Discontinuation symptoms	++	+	+	++
Risk of abuse	++	0	0	0
Weight gain	0	++	+	0
Sexual dysfunction	+	++	+	++

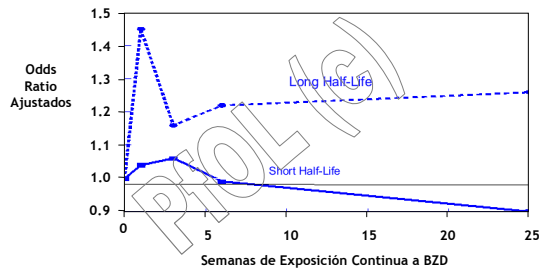
^aMAOIs, monoamine oxidase inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; +, mild severity/frequency; ++, moderate severity/frequency; +++, marked severity/frequency; 0, not present.
^bNo data on controlled long-term studies available.

*El alprazolam SR tiene menos efectos sedativos, alteraciones psicomotoras (protéresis) y menor riesgo de abuso que el alprazolam IR. Las tasas de discontinuación del alprazolam SR son del 3% vs. 15-20% con clonazepam o ISRS

Katchnig. J Clin Psychopharmacol. 1993;13:65-115; Verster & Volkerts. CNS Drug Rev 2004;10:45-76; Rickels K. Expert Opin Pharmacother 2004;5:1599-1611

PFOL02006

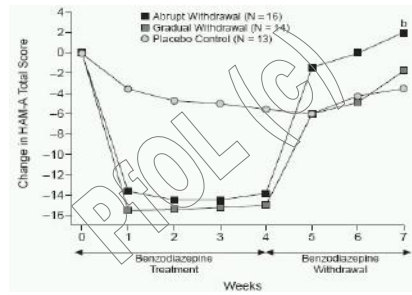
Accidentes Vehiculares y el Uso de BZD en Pacientes Geriátricos



Hemmelgarn B et al. JAMA 1997;278:271-31

PFOL02006

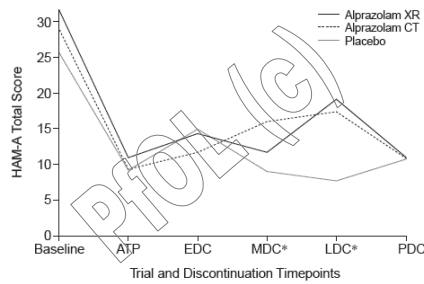
Reparación de la Ansiedad con la Descontinuación de Benzodiacepinas



Fontaine et al. Am J Psychiatry 1984;141:848-852

PFOL02006

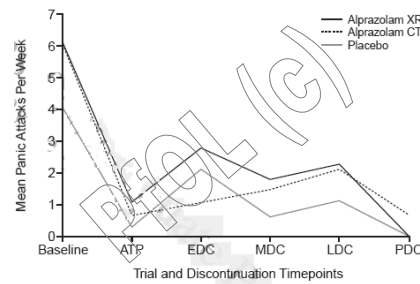
Reparación de la Ansiedad Generalizada (Anticipatoria) Durante la Descontinuación de Alprazolam SR, IR o Placebo



Pecknold J et al. Psychiatr Ann 1993;23(10 Suppl):38-44

PFOL02006

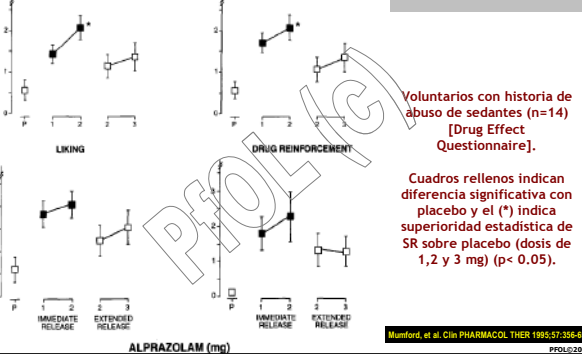
Recurrencias de Ataques de Pánico Durante la Descontinuación con Alprazolam SR, IR o Placebo



Pecknold J et al. Psychiatr Ann 1993;23(10 Suppl):38-44

PFOL02006

Riesgo de abuso con Alprazolam SR



Voluntarios con historia de abuso de sedantes (n=14) [Drug Effect Questionnaire].

Cuadros rellenos indican diferencia significativa con placebo y el (*) indica superioridad estadística de SR sobre placebo (dosis de 1, 2 y 3 mg) (p < 0.05).

Mumford, et al. Clin PHARMACOL THER 1985;37:356-63

PFOL02006

Conclusiones

- El GABAérgico es el sistema inhibitorio más abundante del SNC y sus receptores se encuentran distribuidos en cada una de las regiones cerebrales
- Las BZD son agonistas del complejo GABA-A y permiten una mayor entrada de Cl⁻ a las neuronas potenciando el efecto inhibitorio del GABA.
- El alprazolam cuenta con evidencia 'A' para el tratamiento del TAG y el TP. Posee bajo riesgo de tolerancia antipánico y puede combinarse con antidepressivos.
- La vida media del alprazolam SR es igual al del IR, pero su mecanismo de liberación prolongada permite alcanzar CPEE estables a lo largo de las 24h sin diferencias por grupos etáreos, puede tener un inicio de acción más rápido, menores efectos sedantes sobre la función psicomotora y un menor riesgo de abuso.
- Si bien los efectos de rebote por suspensión abrupta son frecuentes con alprazolam SR, el riesgo de recurrencias de ataques de pánico no es diferente al placebo cuando el paciente ha tenido un adecuado control con antidepressivos.

PFOL02006