


ETIFOXINA EN EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS DE ANSIEDAD



Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)
Universidad CES, Medellín, Colombia
Grupo ECCO, Universidad Pontificia Bolivariana

1

Ansiedad. Manifestación Normal o Patológica?

- ❑ Es una experiencia ubicua e inevitable de la vida
- ❑ una emoción psicobiológica básica, adaptativa ante un desafío o peligro actual o futuro
- ❑ En algunos casos es una emoción debilitante y hasta incapacitante, percibida en forma de una sensación de miedo o aprehensión sin motivo o desproporcionada a la amenaza
- ❑ Involucra sensaciones subjetivas, cambios fisiológicos y cambios de comportamiento
- ❑ Puede ser crónica o aguda
- ❑ Causa o efecto de enfermedades de diversa índole



© PFOL
2014

2

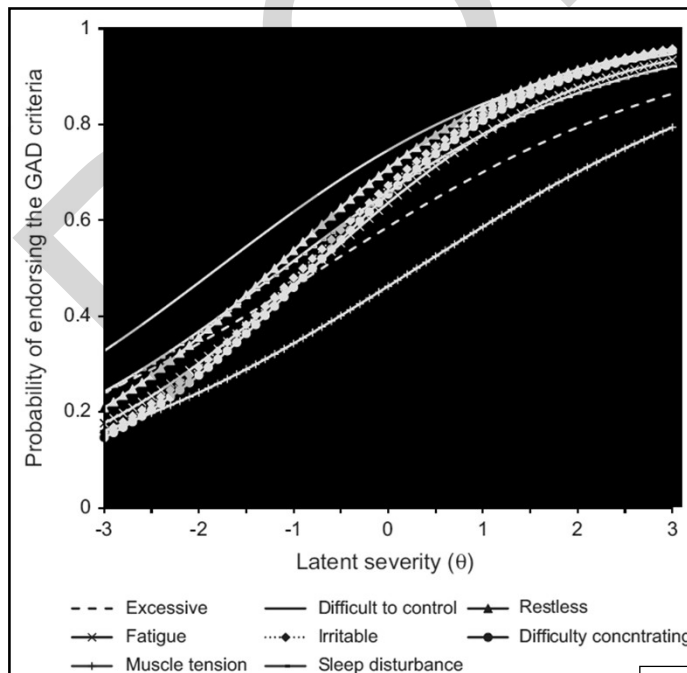
Ansiedad. Definiciones Categoriales o Dimensionales?

- Existe un consenso acerca de la naturaleza continua de muchos trastornos psiquiátricos, incluidos los Trastornos de ansiedad
- El DSM-5 hace una distinción categorial entre los casos de TAG y la ansiedad sub-umbral (ASU)
- Varios estudios epidemiológicos muestran ausencia de diferencias cualitativas entre TAG y ASU. El cumplimiento de todos los criterios o de la duración de los síntomas (≥ 6 meses) no diferencian TAG y ASU respecto a los riesgos y correlatos clínicos de los individuos

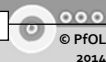
Hobbs MJ et al. J Affect Disord 2014;157:18-24



3



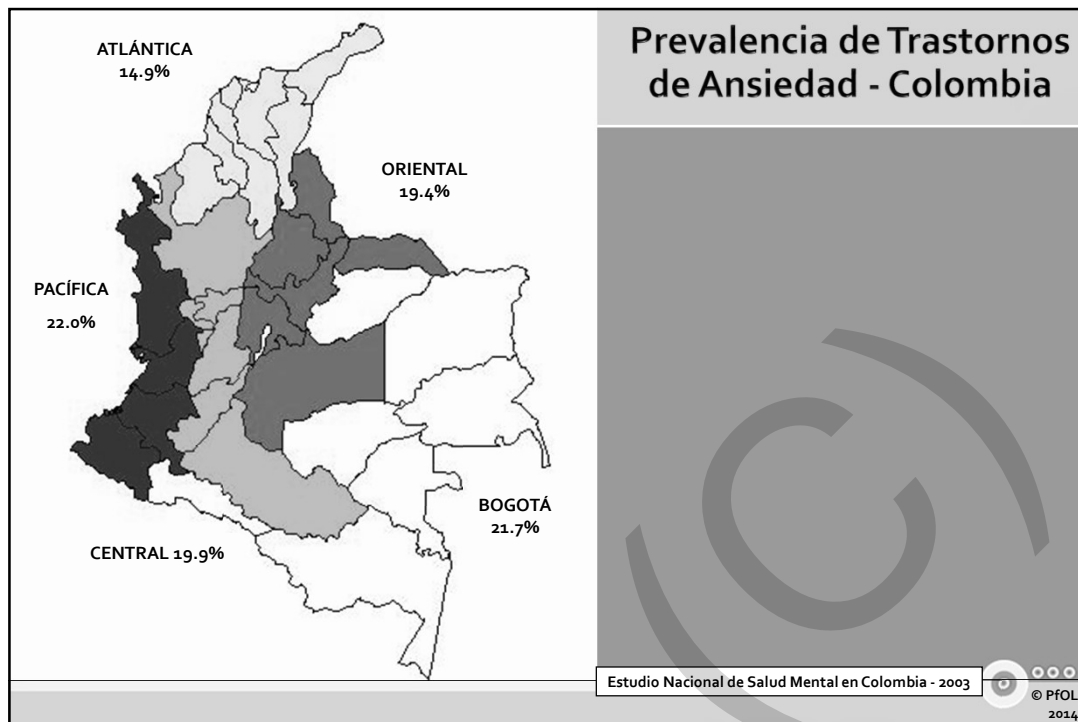
Hobbs MJ et al. J Affect Disord 2014;157:18-24



Probabilidad de Cumplimiento con los Criterios DSM-5 para TAG

La proximidad de las curvas que caracterizan los criterios de TAG demuestran que éstos poseen propiedades psicométricas similares incluso en individuos con menor severidad o ASU

4



5

Estrés/Ansiedad y Género

- ❑ **Mujeres > Hombres:** ~2 veces riesgo de padecer trastornos de ansiedad a lo largo de la vida: pánico (7.7% vs. 2.9%), ansiedad generalizada (6.6% vs. 3.6%), estrés postraumático (12.5% vs. 6.2%) o fobia social (15.5% vs. 11.1%).¹
- ❑ **Mujeres:** > ansiedad durante períodos con ↓ en niveles de estrógenos y progesterona: fase luteal, posparto y en el período posmenopáusico temprano.^{2,3}
- ❑ **Mujeres con ansiedad moderada o severa:** 3 a 5 veces más riesgo de experimentar oleadas de calor. Los niveles de ansiedad pueden predecir las oleadas de calor en un período menopáusico posterior ($P < 0.001$).⁴

1. Kessler RC et al. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19; 2. Toriizuka K et al. Nippon Yakurigaku Zasshi 2000;115:21-28; 3. Newhouse PA et al. Neuropsychopharmacology 2008;33:1514-1527; 4. Freeman EW et al. Menopause 2005;12:258-266

© PFOL 2014

6

Comorbilidad de los Trastornos de Ansiedad con Otros Trastornos Psiquiátricos

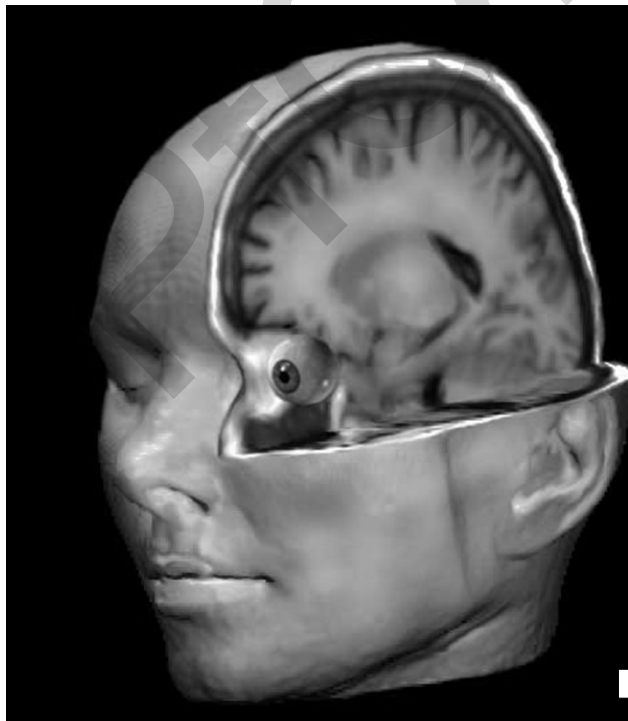
- Depresión (60%)
- Drogodependencia (30 a 50%)
- Rasgos disfuncionales/trastornos de personalidad: 30-50 %
- Otros: trastornos del sueño, trastorno bipolar, demencias

Rodríguez CE & Puerta G. Rev Col Psiquiatr 1997



© PFOL
2014

7



La Amígdala: Puerta de Entrada a las Emociones

Para la mayoría de los individuos la amígdala funciona como un moderador de riesgo o amenaza apropiado

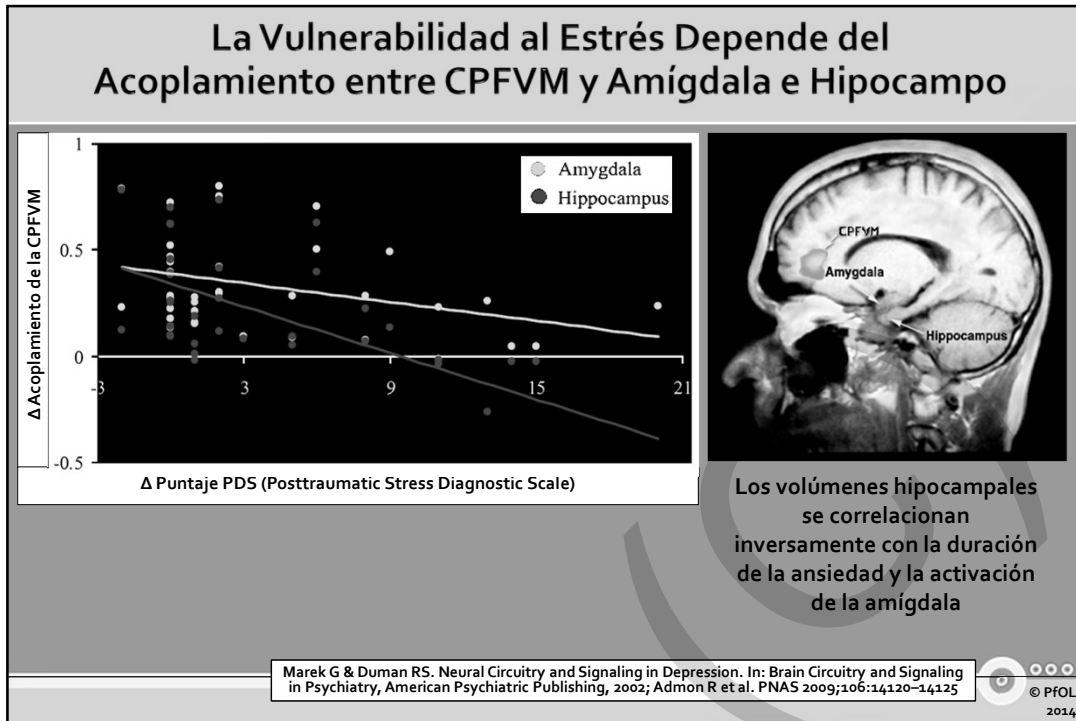
La hiperactividad amigdaliana, sin embargo, se asocia con ansiedad y depresión

Phillips ML et al. Biol Psychiatry 2003;54:504-514

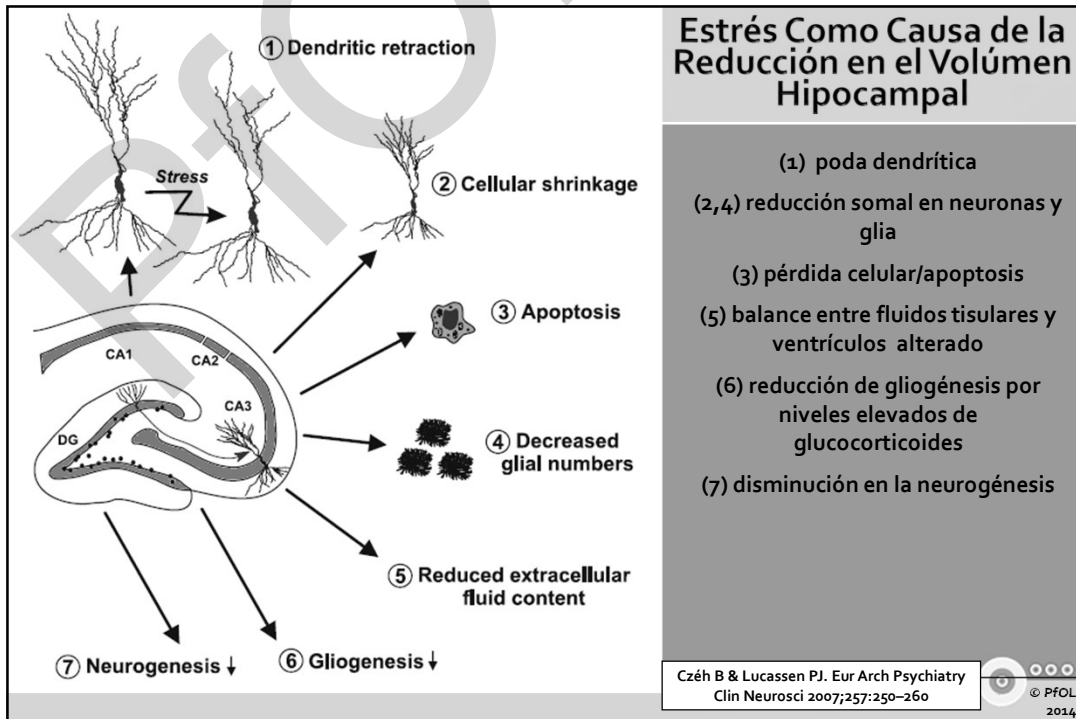


© PFOL
2014

8

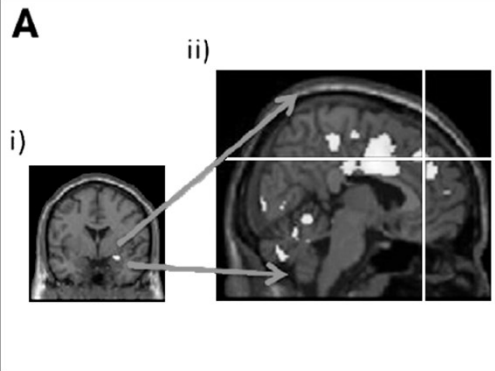


9



10

Vulnerabilidad a Trastornos de Ansiedad También Depende del Acoplamiento entre Amígdala y CPFDM



A. Amígdala está activa en todos los sujetos (i; $p < 0.05$) y muestra interacción con la CPFDM der. (ii; $p < 0.001$).

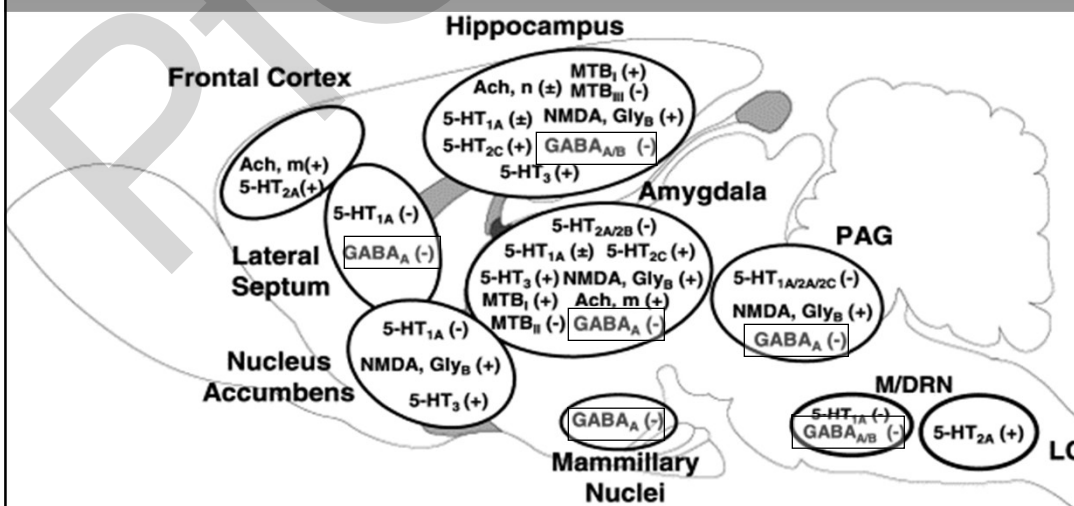
Robinson OJ et al. NeuroImage 2012;60:523-529



© PFOL 2014

11

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

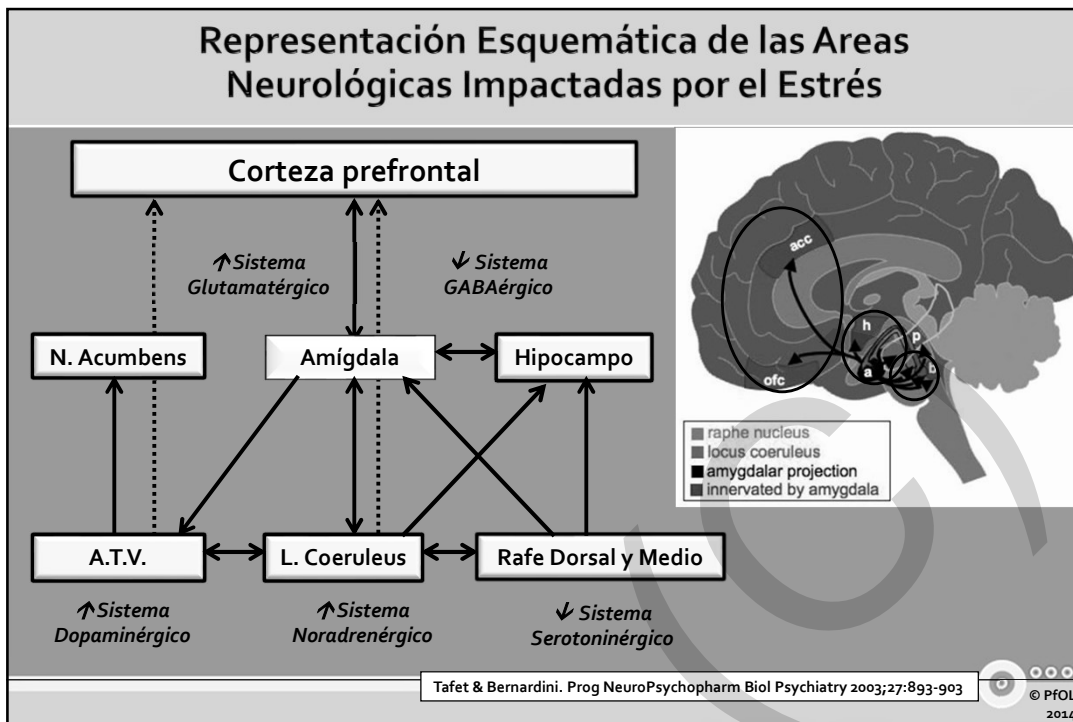


Millan. Prog Neurobiol 2003;70:83-244

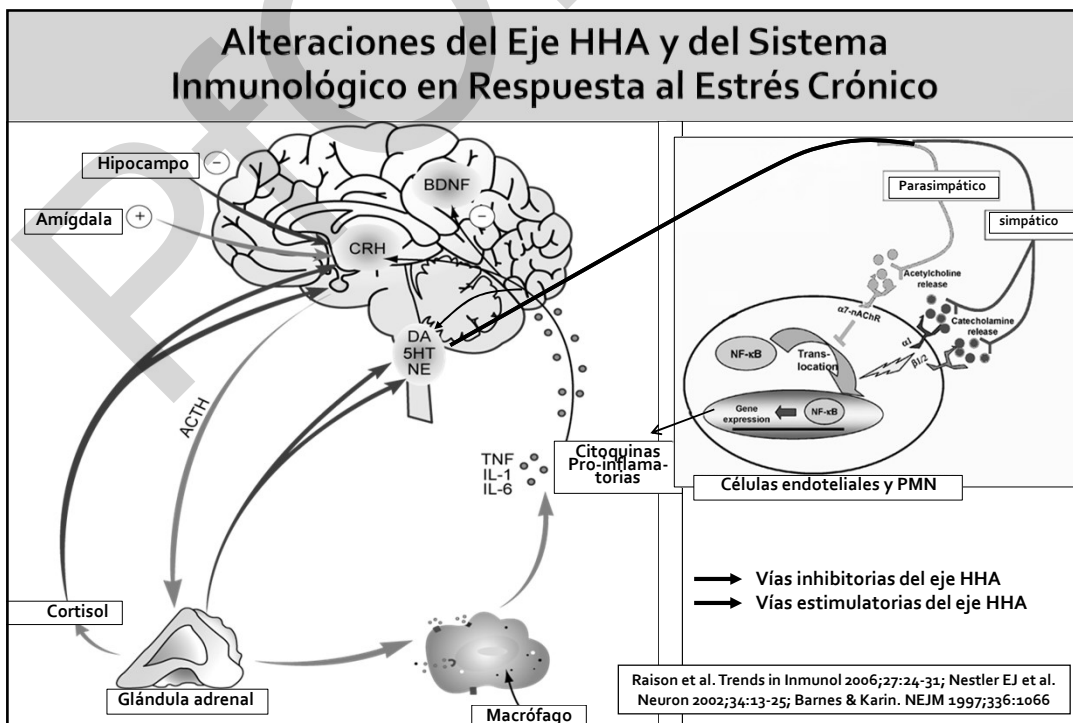


© PFOL 2014

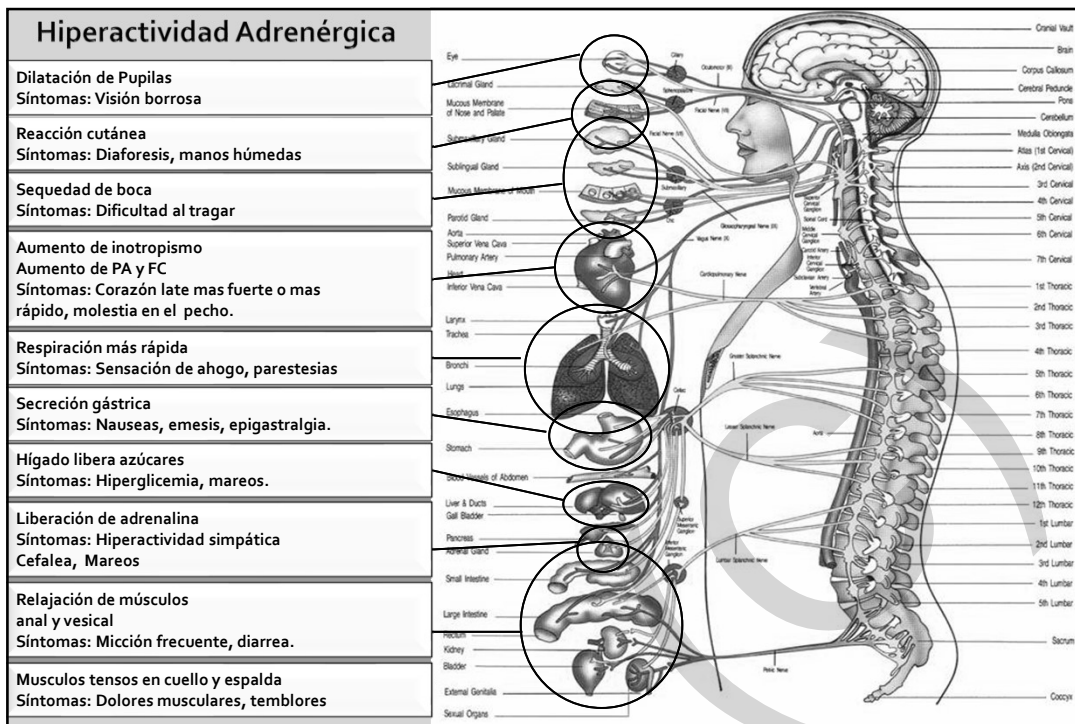
12



13



14



15

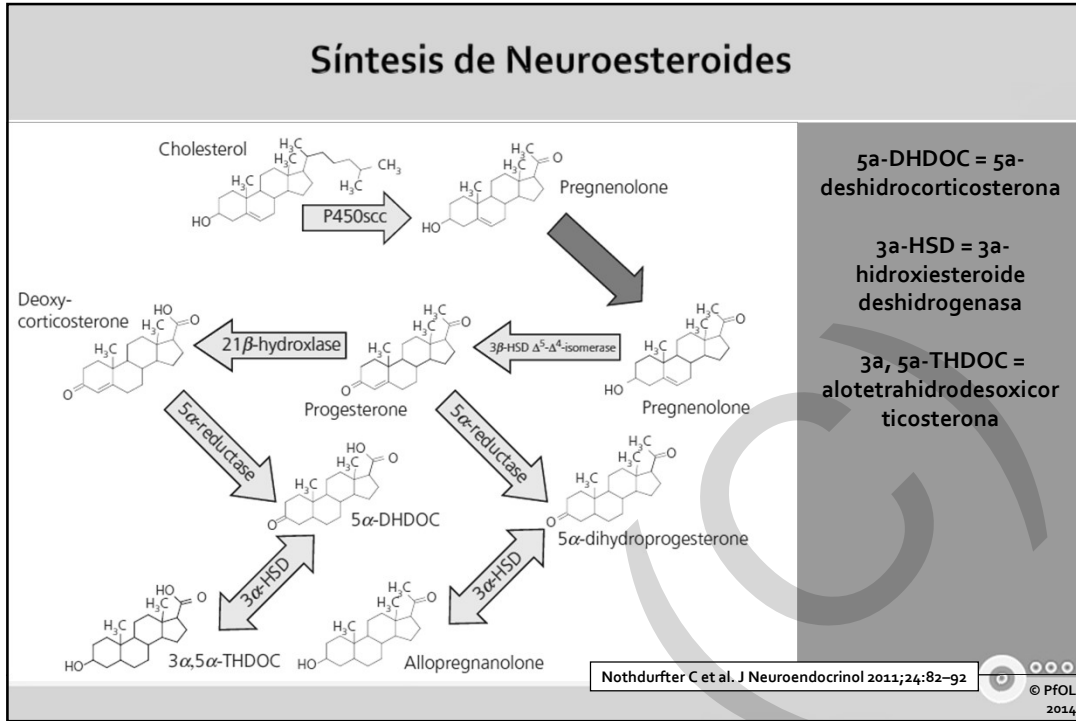
Neurosteroides y Ansiedad

- ❑ Metabolitos de la progesterona (alopreganonolona) y la alotetrahydrodeoxicorticosterona (THDOC) → propiedades ansiolíticas.
- ❑ Sintetizados en la mitocondria de las células gliales a partir del colesterol, el cual ingresa a través de un receptor PBR [*receptor tipo BZD periférico*] o TSPO [*proteína translocadora de 18 kDa*]
- ❑ Situaciones generadoras de estrés incrementan las concentraciones de neurosteroides en plasma y cerebro
- ❑ Los neurosteroides son potentes moduladores positivos de la transmisión GABAérgica a través de receptores ubicados en las subunidades α y β (20 veces más que las BZDs o los barbitúricos)

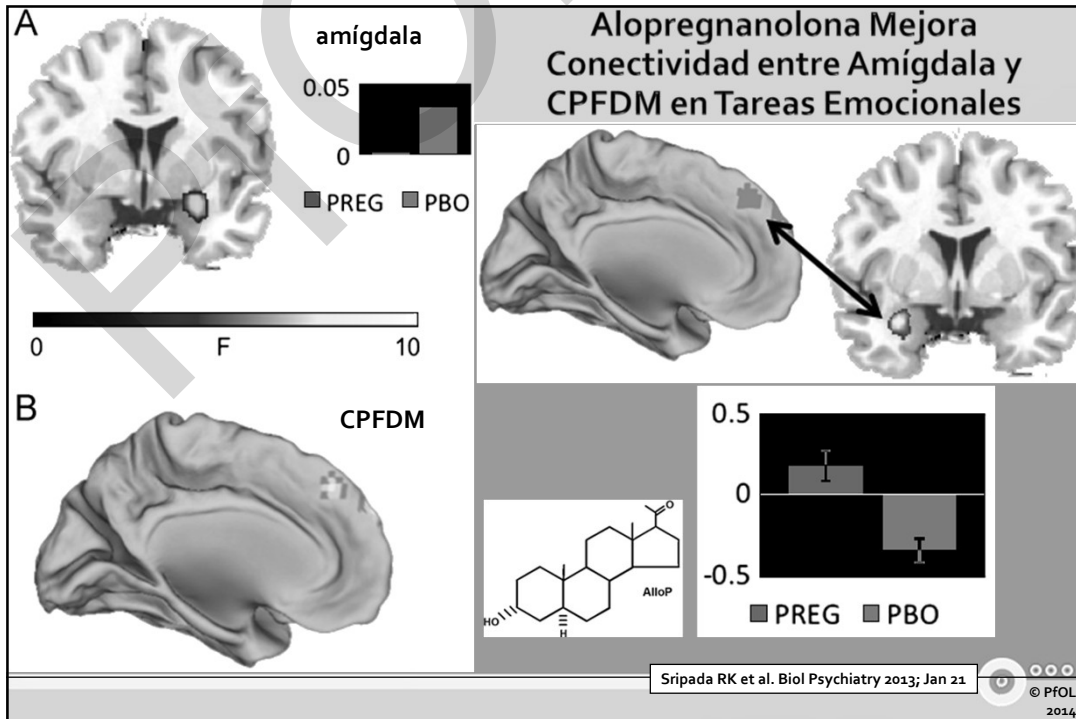
Toriizuka K et al. Nippon Yakurigaku Zasshi 2000;115:21-28 Mehta AK, Ticku MK. Brain Res Rev 1999;29:196-217; Ugale RR et al. Brain Res. 2007 Dec 12;1184:193-201; Zorumski CF et al. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:109-122



16



17



18

Alopregnanolona Promueve la Neurogénesis en Células Madres (Mecanismo inverso)

- (1) APα activa el receptor GABA-A para extraer el Cl-
- (2) Despolariza la membrana y activa canales de Ca++
- (3) El Ca++ activa kinasas que llevan a la regulación de la expresión genética
- (4) Expresión de cicloproteínas y progenitores de mitosis
- (5) En células progenitoras el receptor GABA-A funciona de manera inversa llevando a la neurogénesis

Neural progenitor cell

Hippocampus Dentate Gyrus

Week 3 - survival
Week 2 integration
Week 1 migration
Day 1 neurogenesis

Irwin RW et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011;2:117

© PFOL 2014

19

Alopregnanolona y Progesterona en la Reducción del Daño por Infarto Cortical

Region	MCAO+VEH	MCAO+PROG	MCAO+AP
Cerebral Cortex	~38%	~25%	~15%
Caudate-Putamen	~78%	~48%	~52%
Hemisphere	~25%	~18%	~12%

progestrone → 5 α -dihydroprogesterone → 5 α ,3 β -progesterone

MCAO+Veh MCAO+PROG MCAO+AP

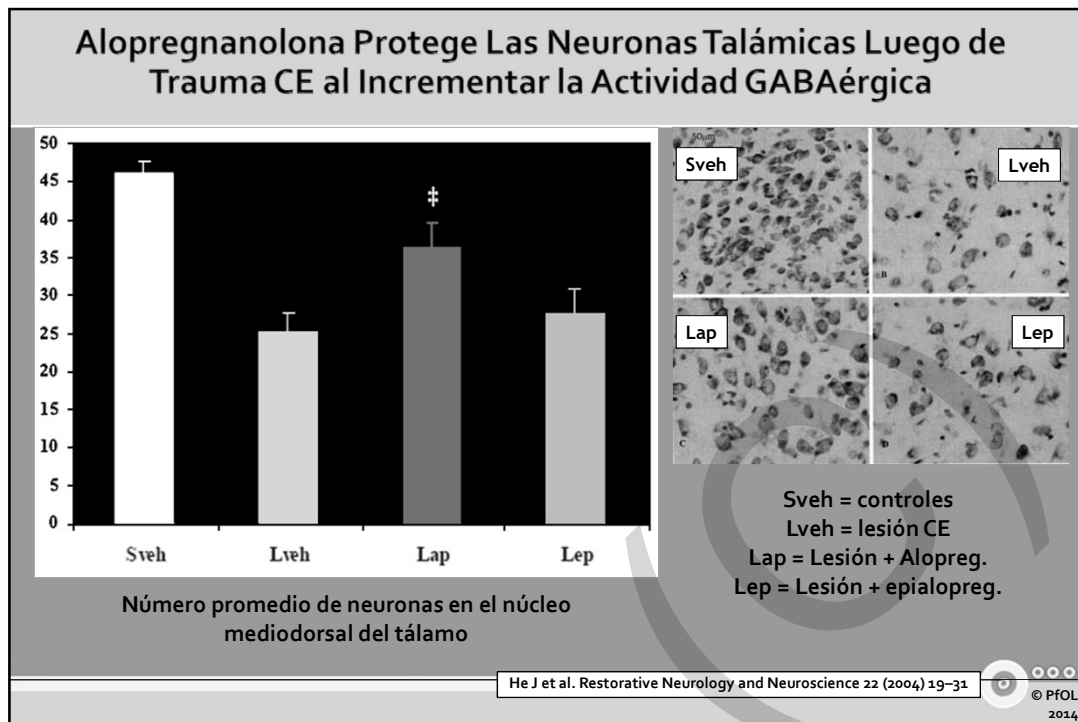
Tamaño de Infarto luego de 2 horas de oclusión (MCAO) seguidas por 72 horas de re-perfusión.

- AP y PROG > VEH en todas las áreas.
- AP > PROG en Corteza cerebral

Sayed I et al. *Ann Emerg Med.* 2006;47:381-389

© PFOL 2014

20



21

- ### Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad
- **Antidepresivos**
 - Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS)
 - Inhibidores de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina (IRSN)
 - Antidepresivos Tricíclicos (ADT)
 - **Benzodiazepinas**
 - Clonazepam (vida media larga)
 - Alprazolam (vida media corta)
 - **Otros agentes**
 - Etifoxina, Buspirona, Beta-bloqueadores, Anticonvulsivantes
 - **Psicoterapia Cognitivo-Comportamental**
- Citation: Gorman JM. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 11st ed. © PFOL 2014.

22

Benzodiazepinas: Desventajas Potenciales

- ❑ Sedación y deterioro psicomotor¹
- ❑ Interacción y potenciación con el alcohol²
- ❑ Dificultades relacionadas con la discontinuación como síndrome de "rebote ansioso"^{1,3}
- ❑ Posibilidad de abuso en individuos predispuestos. Riesgo de uso como hipnóticos⁴
- ❑ Disfunción cognitiva (habilidad visoespacial, velocidad de procesamiento, memoria verbal) a corto y largo plazo⁵

1. Nemeroff CB. J Clin Psychiatry. 2003;64(suppl 3):3-6; 2. Linnoila M et al. Eur J Clin Pharmacol. 1999;39(4):21-8; 3. Chouinard G. J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl 5):7-12; 4. Pollack MH. J Clin Psychiatry. 2005;66(suppl 4):23-27; 5. Stewart SA. J Clin Psychiatry. 2005;66 (Suppl 2):9-13



23

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

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

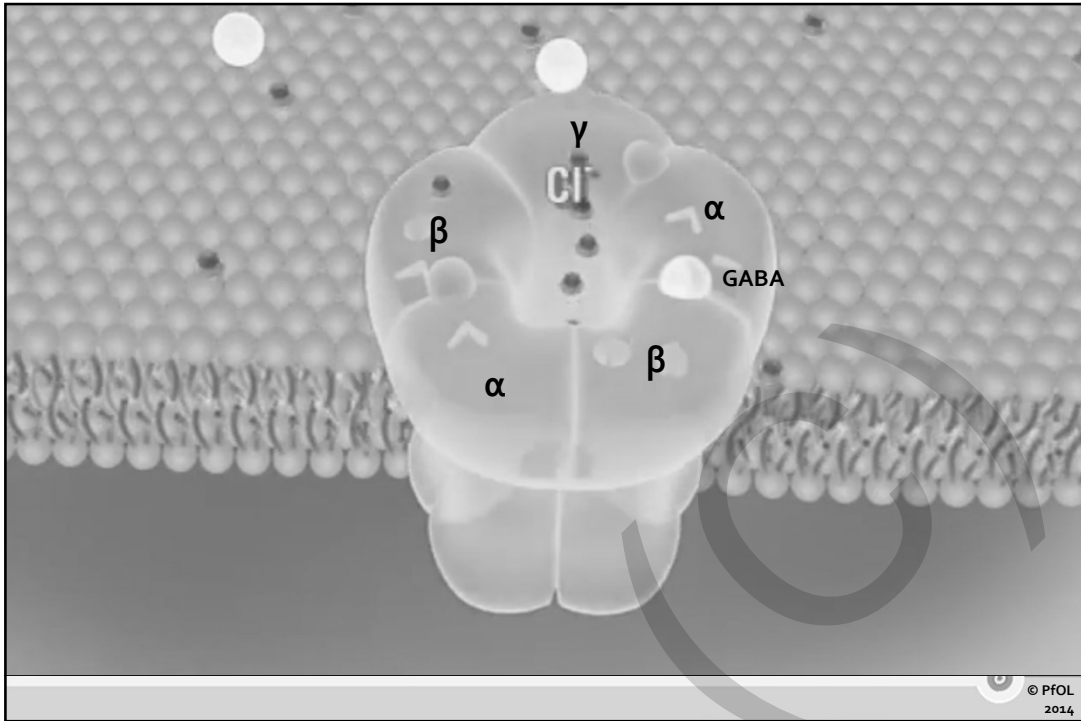
BZ1 ($\alpha 1$): efecto hipnótico-miorelajante y amnésico.
BZ2 ($\alpha 2$): efecto ansiolítico.

Agonist: Diazepam
Antagonist: Flumazenil
Inverse Agonist: β carboline carboxylates

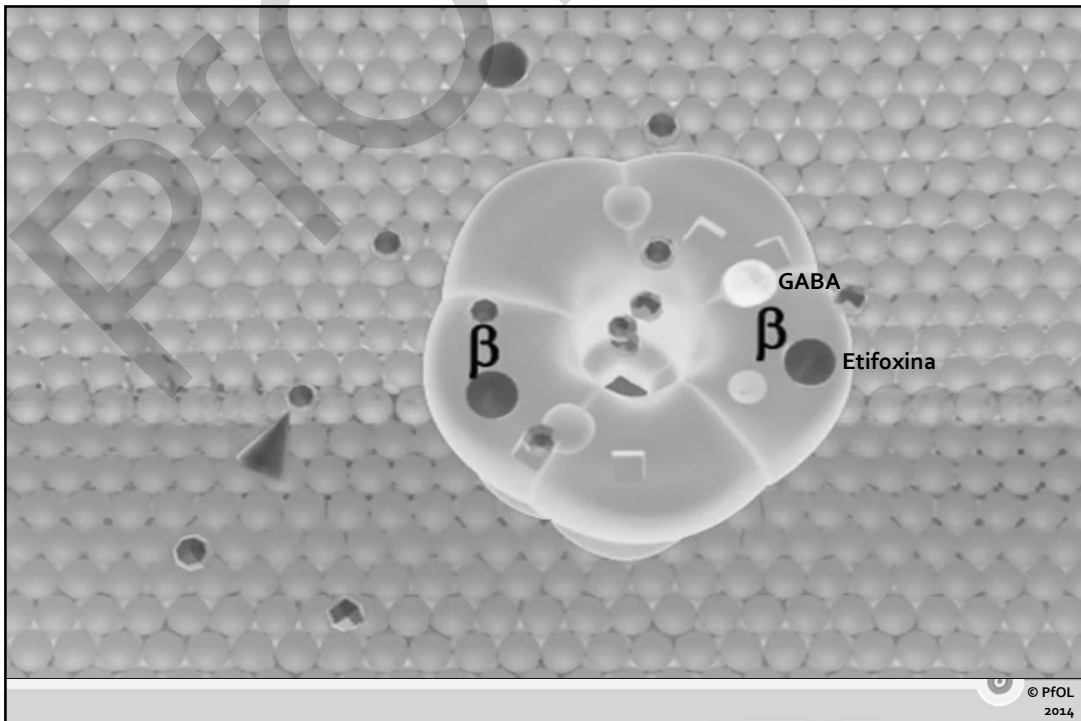
Los 5 subtipos (de 12) más frecuentes:
 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ [BZ1], $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ [BZ2], $\alpha 3\beta \gamma 2/3$, $\alpha 2\beta \gamma 1$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2/3$

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

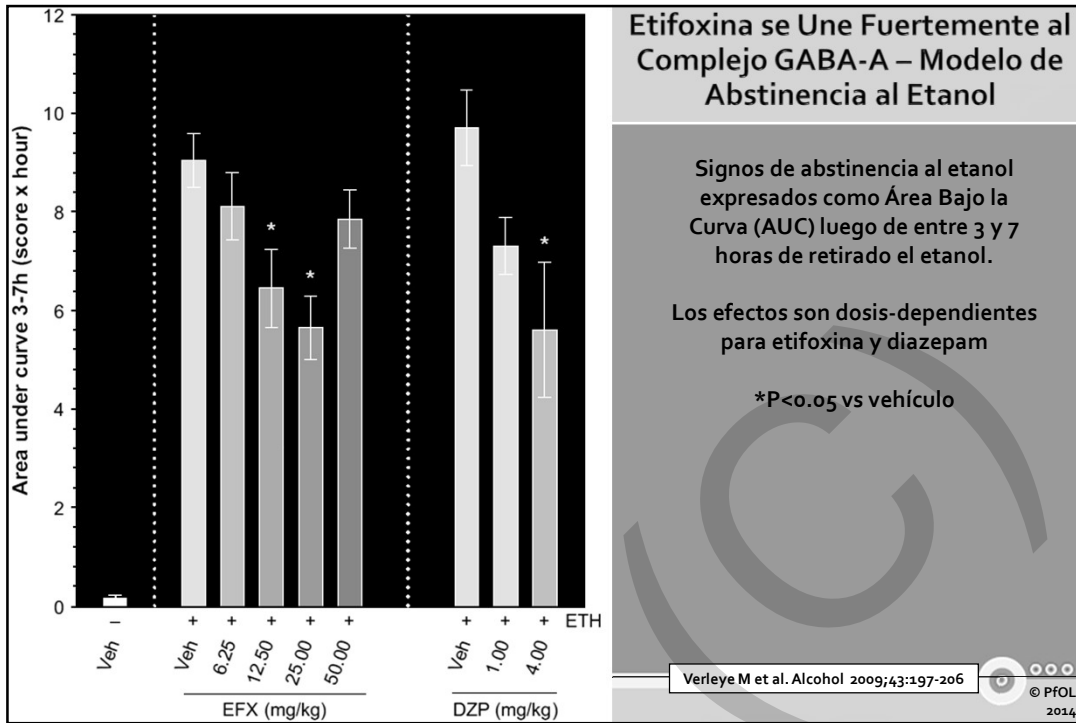
24



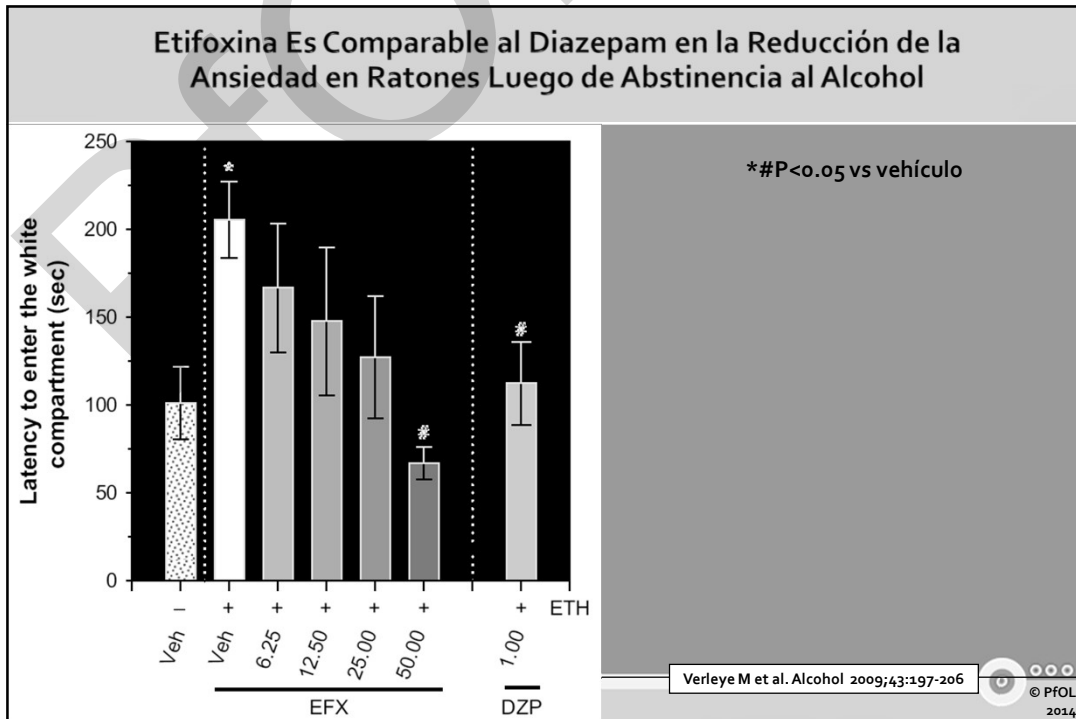
25



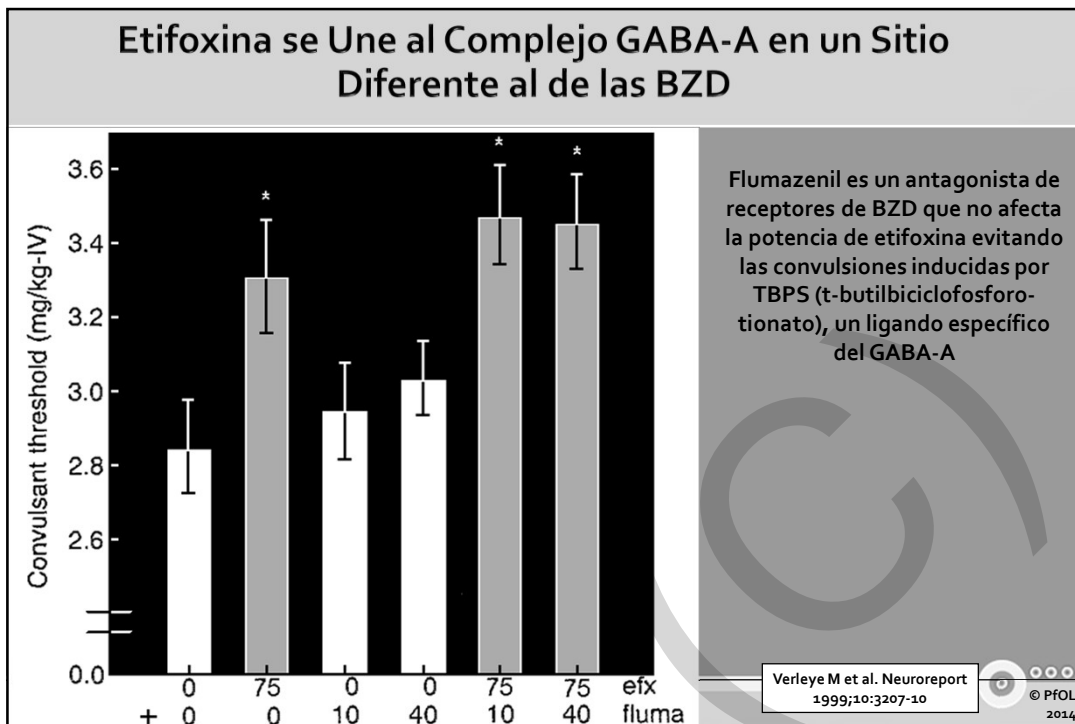
26



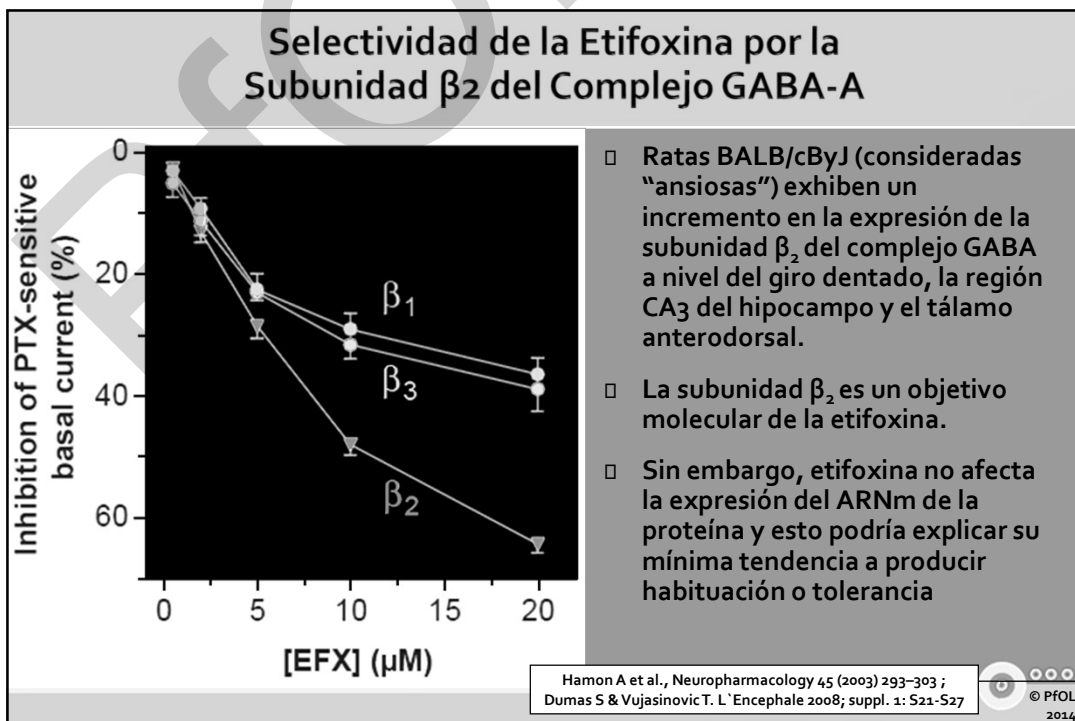
27



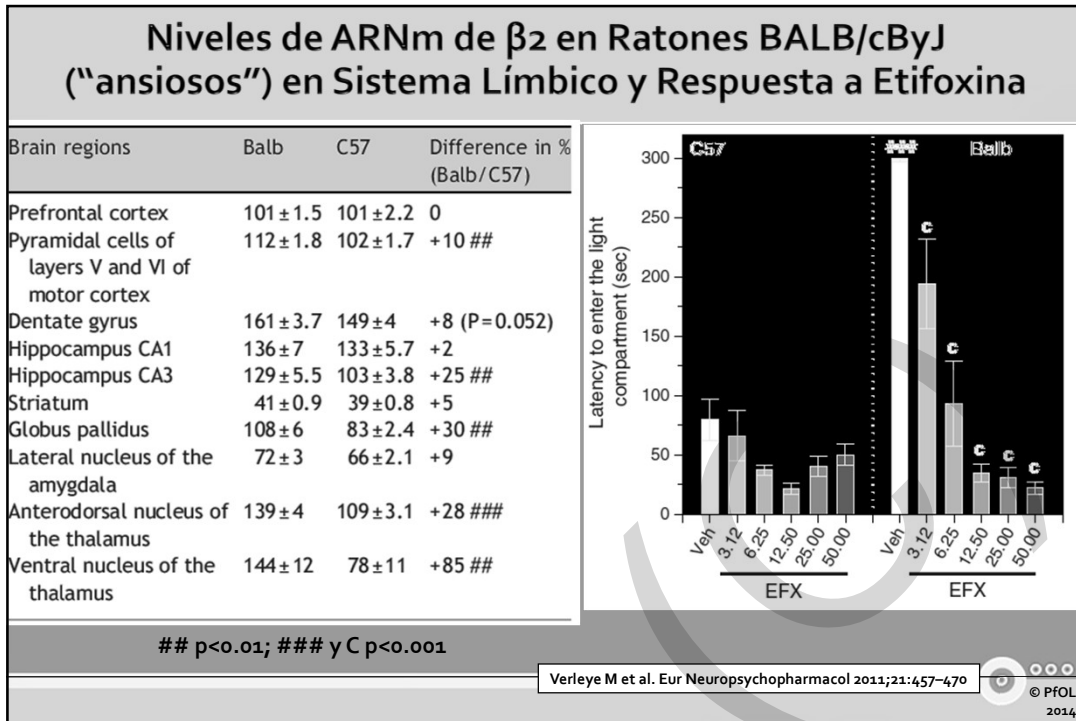
28



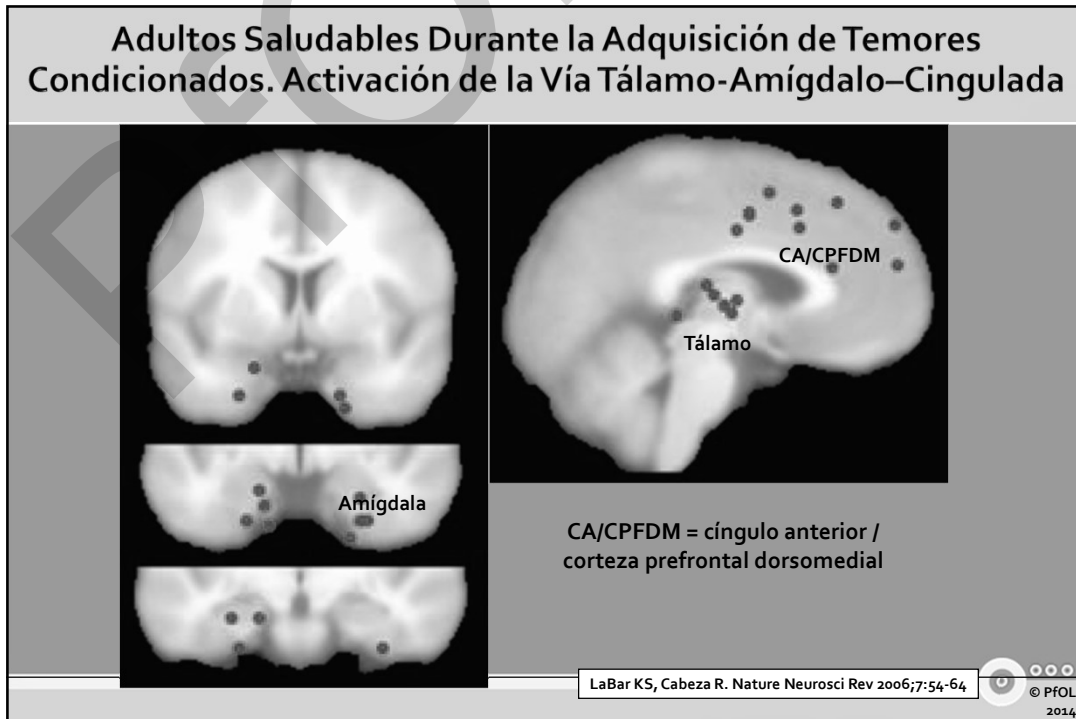
29



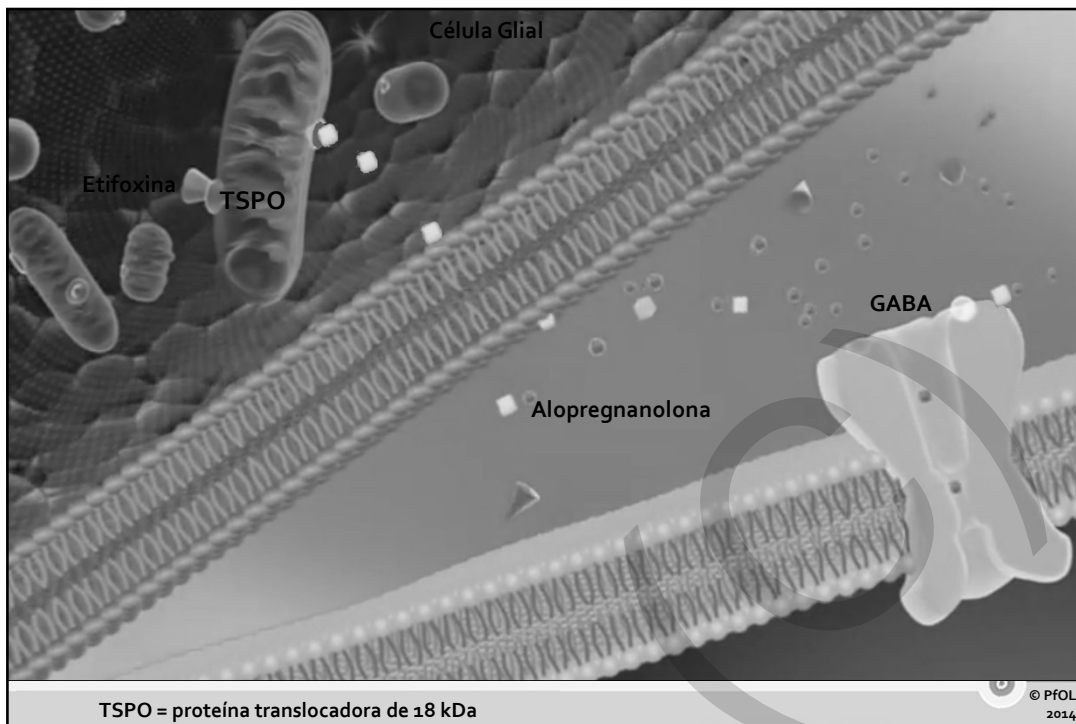
30



31



32



33

TSPO = Proteína Translocadora de 18 Kda

TSPO ligand

TSPO Translocator protein (18 kDa)

VDAC

ANT

Mitochondrion

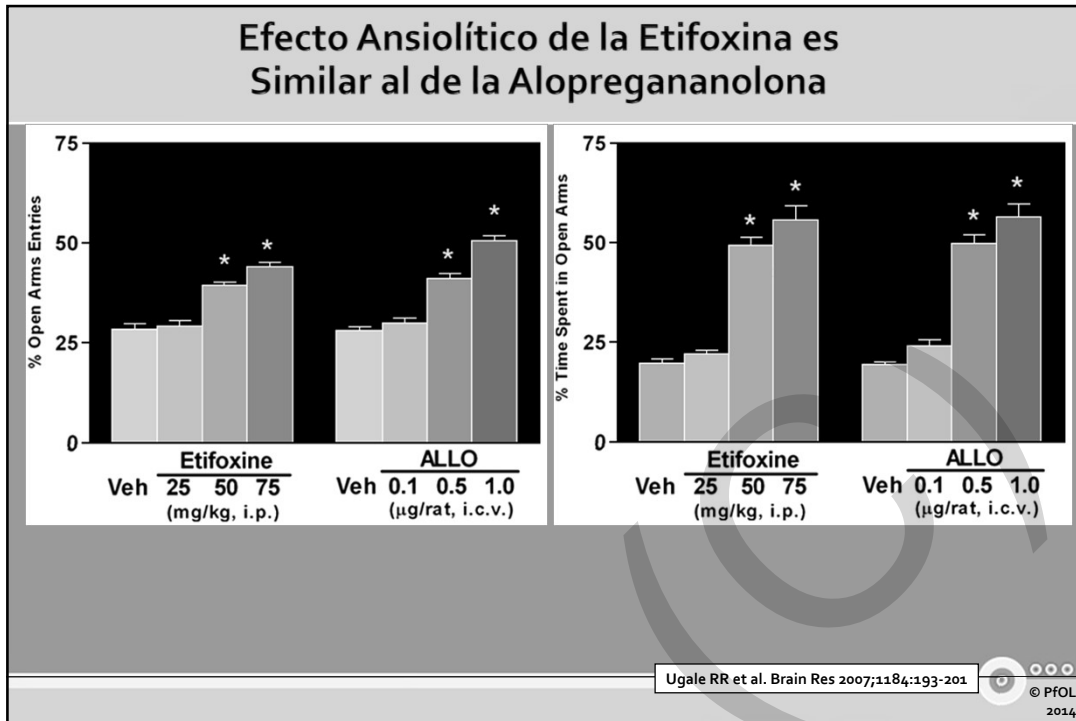
- TSPO también se expresa en astrocitos y neuronas, especialmente en respuesta a lesiones neurales.
- En modelos animales TSPO permanece elevado durante la recuperación de daños en mielina
- Se adelantan estudios en ECV, Parkinson, Alzheimer, gliomas, lesiones NP y Morbus Niemann Pick

Proteínas asociadas al TSPO: VDAC = canal aniónico dependiente de voltaje y ANT = transportador nucleotídico de adenina

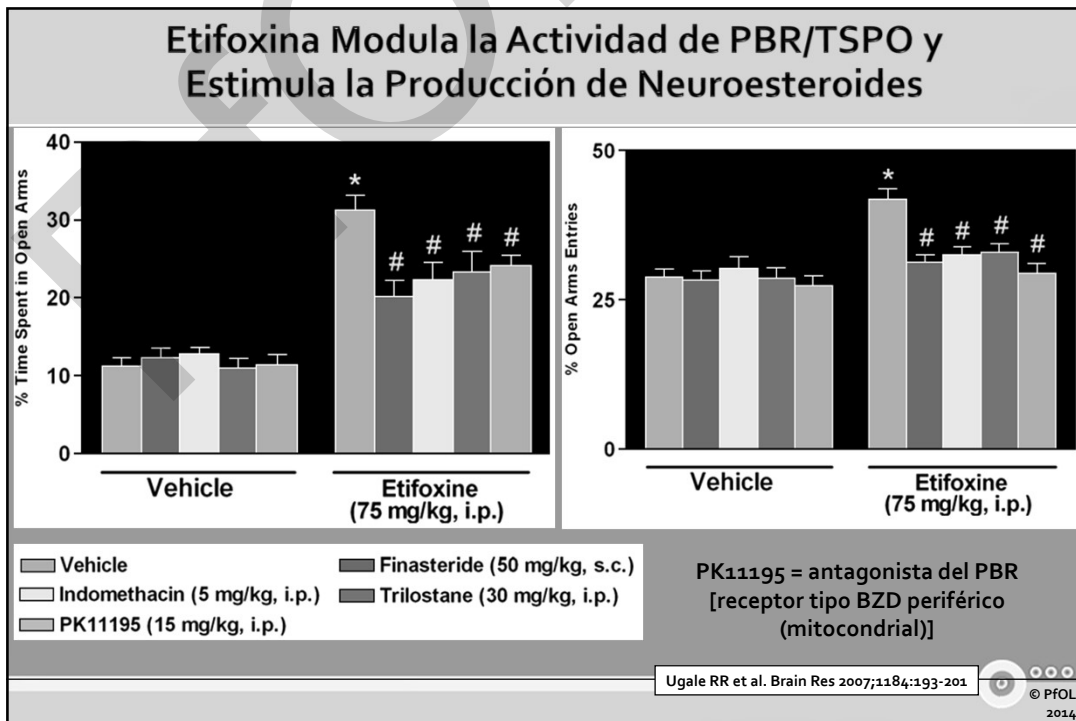
Rupprecht R et al. Nat Rev Drug Discov 2010;9:971-988;
Papadopoulos V et al. Exp Neurol 2009;217:53-57

© PFOL 2014

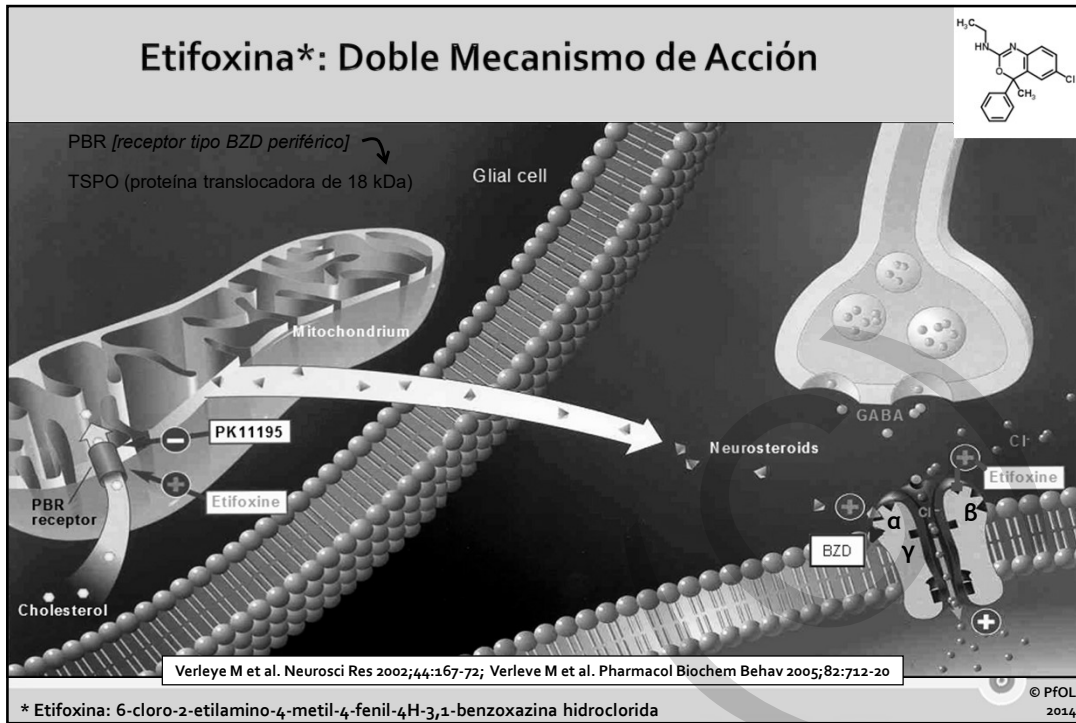
34



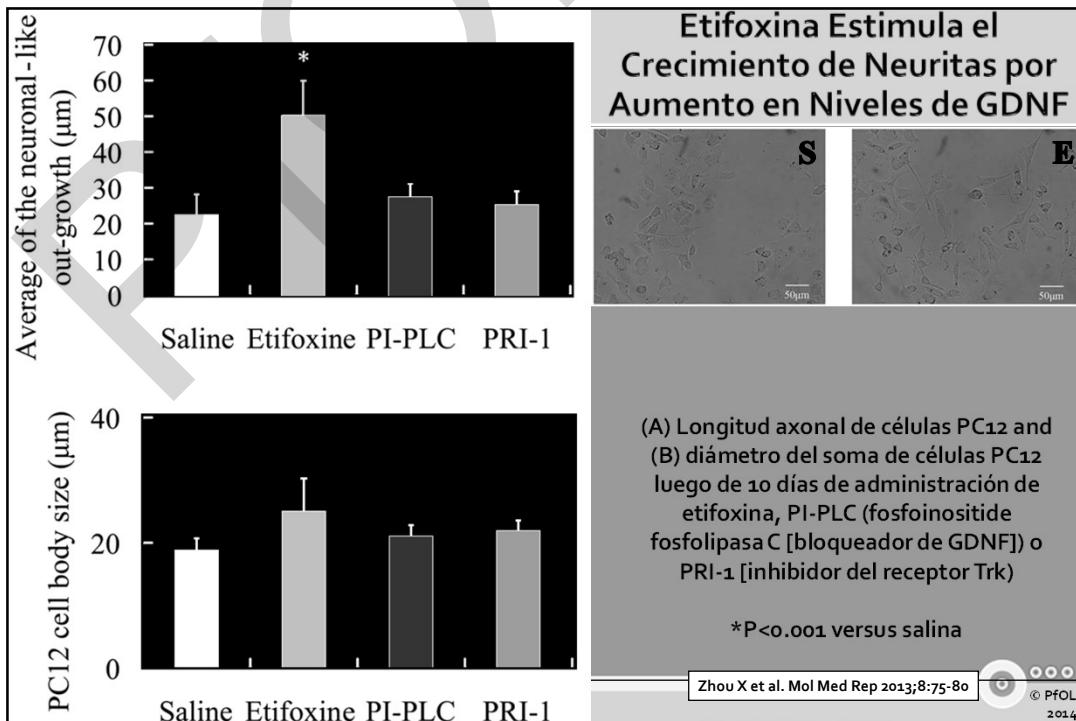
35



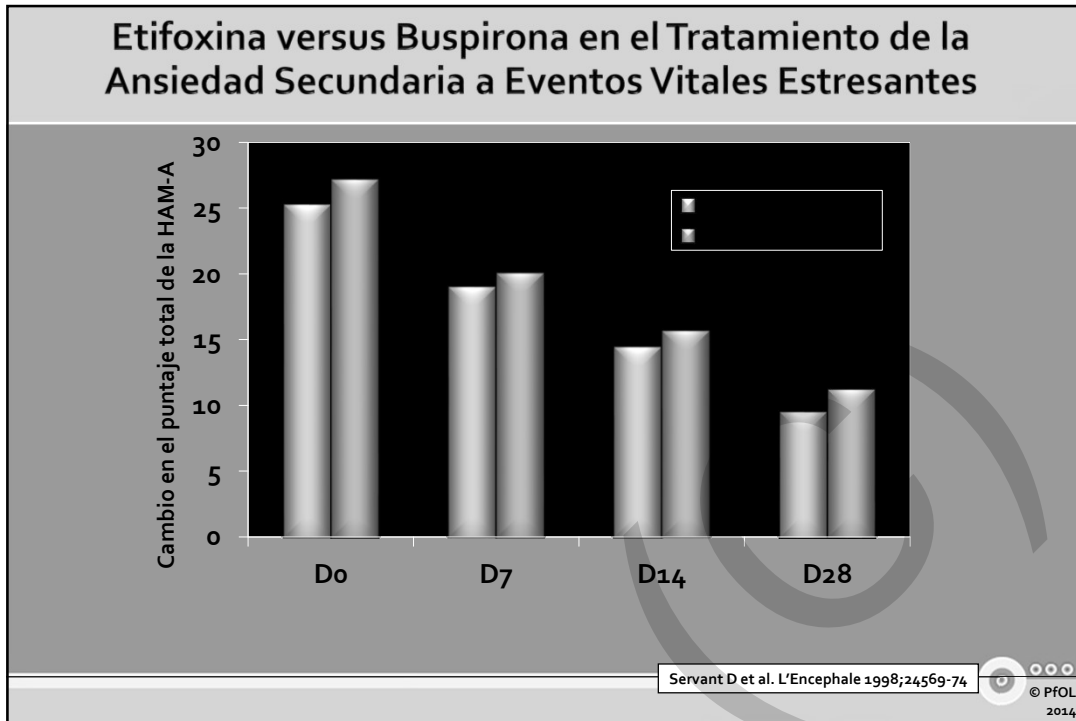
36



37



38



39

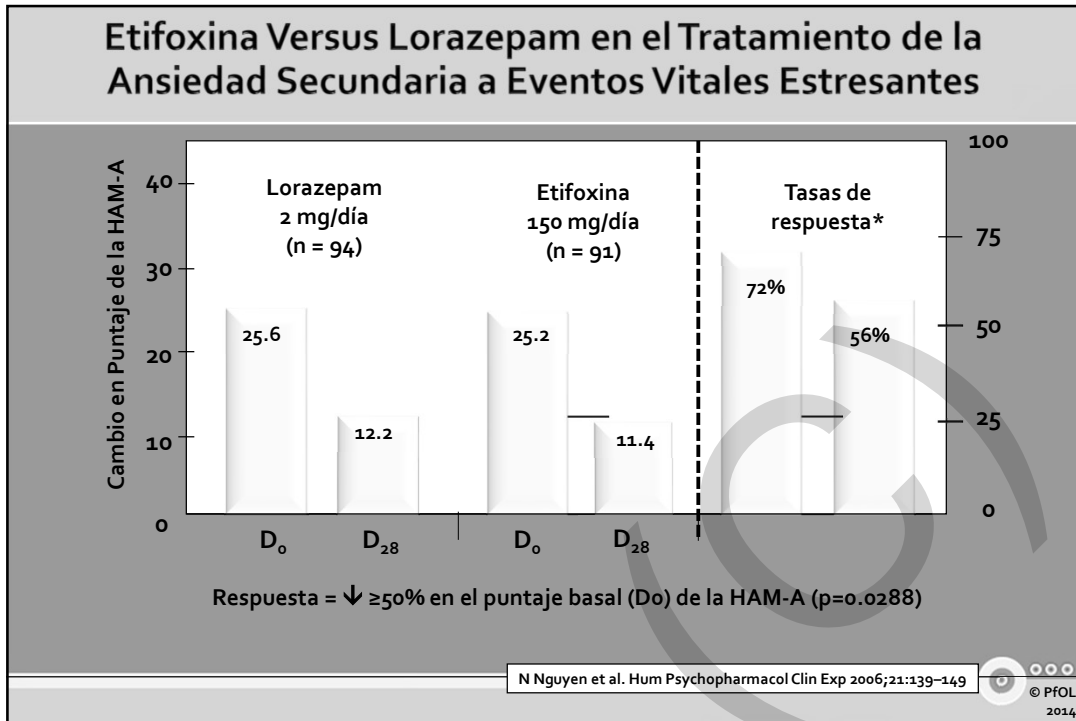
Perfil de Eventos Adversos. Etifoxina vs. Buspirona

Seguridad	Etifoxina (n=83)	Buspirona (n=87)	Total (n=170)	p
Número de pacientes con EA (%)	23 (27.7)	26 (29.9)	49 (28.8)	NS
EA Estado Gral: fatiga, malestar...				
Número de pacientes (%)	3 (3.6)	2 (2.3)	5 (2.9)	NS
EA SNC: somnolencia, mareo, cefalea				
Número de pacientes (%)	11 (10.7)	17 (18.7)	28 (14.8)	NS
EA GI: nausea, dolor estomacal, diarrea				
Número de pacientes (%)	9 (10.8)	8 (9.2)	17 (10.0)	NS
Número de retiros por EA	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.5)	NS

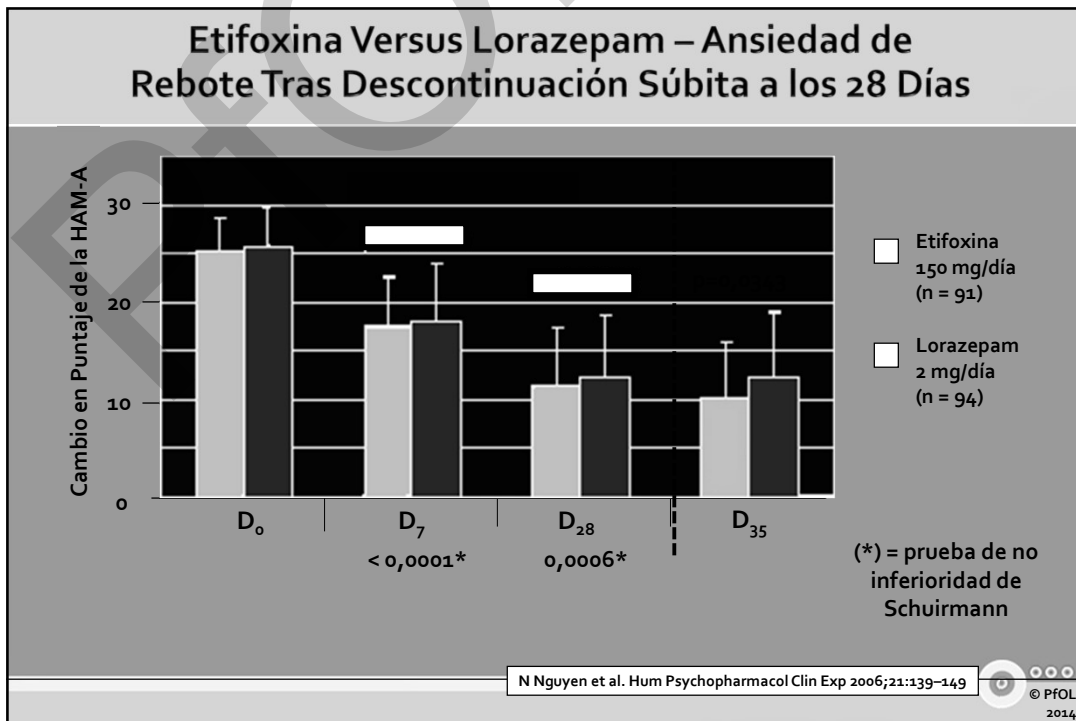
El índice terapéutico al día 28 = 3.2 (E) vs 2.91 (B) [p<0.05]

Servant D et al. L'Encephale 1998;24569-74 © PFOL 2014

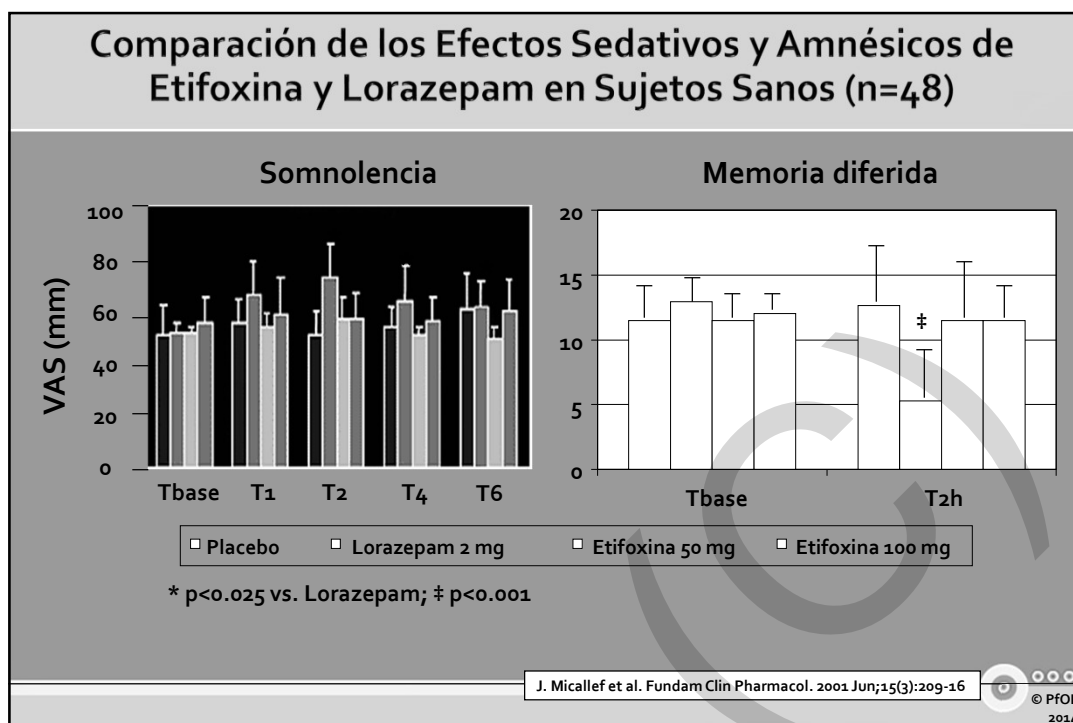
40



41



42



43

Comparación de los Efectos en Desempeño Psicomotor de Etifoxina y Lorazepam en Sujetos Sanos (n=48)

Tiempo de Reacción (CRT)* 2 horas después de la administración de placebo, lorazepam y etifoxina 50 y 100 mg

	etifoxine 50 mg (n=12)		etifoxine 100 mg (n=12)		lorazepam 2 mg (n=12)	placebo (n=12)		ANOVA (Scheffé test)	
CRT compatible (ms)									
Strong intensity	261.1	24.9	263.1	<u>18.8</u>	333.8	<u>65.6</u>	262.3	31.1	p < 0.001
Weak intensity	280.9	20.7	285.4	<u>16.0</u>	348.9	<u>59.9</u>	279.2	30.8	p < 0.001
CRT incompatible (ms)									
Strong intensity	307.9	41.3	308.7	<u>26.2</u>	398	<u>75.7</u>	298.8	29.5	p < 0.001
Weak intensity	327.0	38.5	327.3	<u>23.0</u>	412.5	<u>76.3</u>	315.3	24.2	p < 0.001

*Choice Reaction Time: Los sujetos presionan un botón según la localización de un estímulo visual de intensidad variable. Los estímulos (condiciones) se presentan en un marco de compatibilidad e incompatibilidad y para cada condición se miden los tiempos de respuesta (en milisegundos)

J. Micallef et al. Fundam Clin Pharmacol. 2001 Jun;15(3):209-16 © PFOL 2014

44

Comparación de los Efectos en Atención de Etifoxina y Lorazepam en Sujetos Sanos (n=48)

Test de Barrage* a las 2 horas luego de la administración de placebo, lorazepam y etifoxina 50 y 100 mg

	etifoxine 50 mg (n=12)		etifoxine 100 mg (n=12)		lorazepam 2 mg (n=12)		placebo (n=12)		ANOVA (Scheffe test)
Number of correct responses	148.8	35.3	135.9	31.8	108.7	20.5	154.2	25.6	p = 0.002
Number of errors	0.8	1.0	0.6	0.9	2.9	3.6	0.5	0.5	p = 0.013
Number of omissions	6.3	3.1	8.3	4.8	5.1	6.0	3.9	2.7	NS

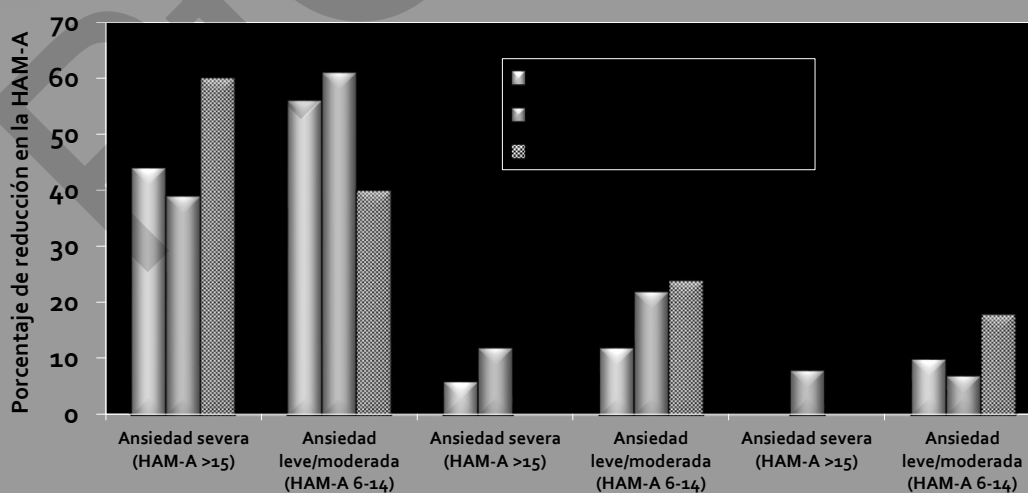
* **Barrage test:** Consiste en aparear diferentes símbolos. Cada línea de apareamiento fue remplazada luego de que el sujeto las hubiese creado por un período de 5 minutos. El número de respuestas correctas, omisiones y falsas alarmas fue registrado.

J. Micallef et al. Fundam Clin Pharmacol. 2001 Jun;15(3):209-16

© PFOL
2014

45

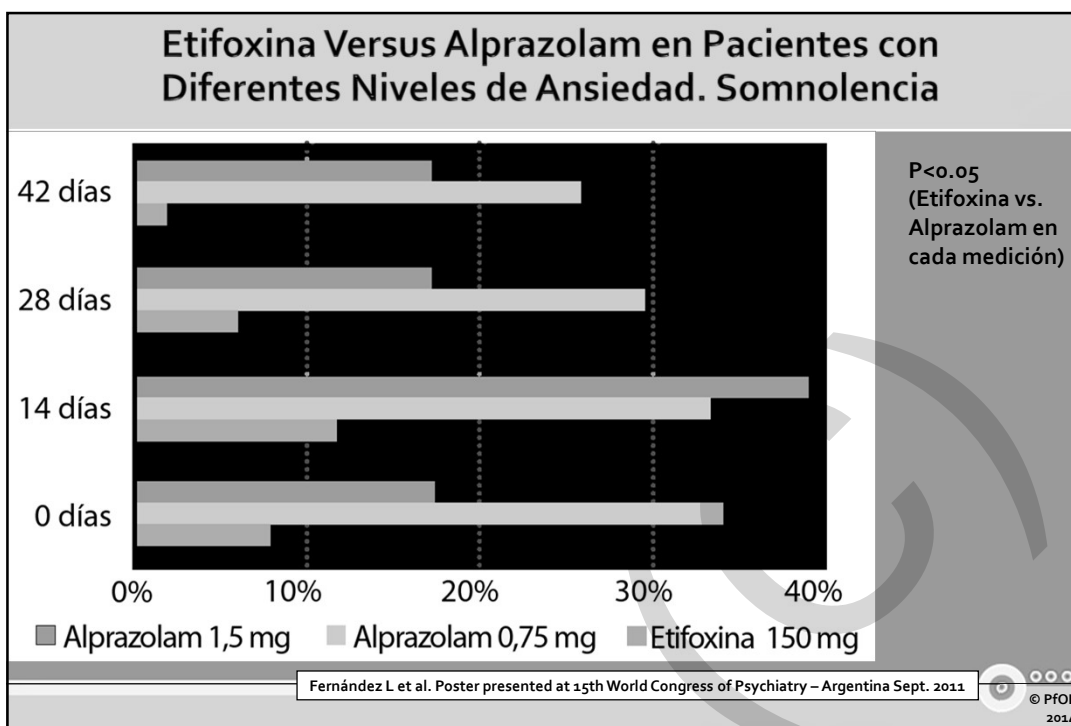
Etifoxina Versus Alprazolam en Pacientes con Diferentes Niveles de Ansiedad. Estudio Abierto



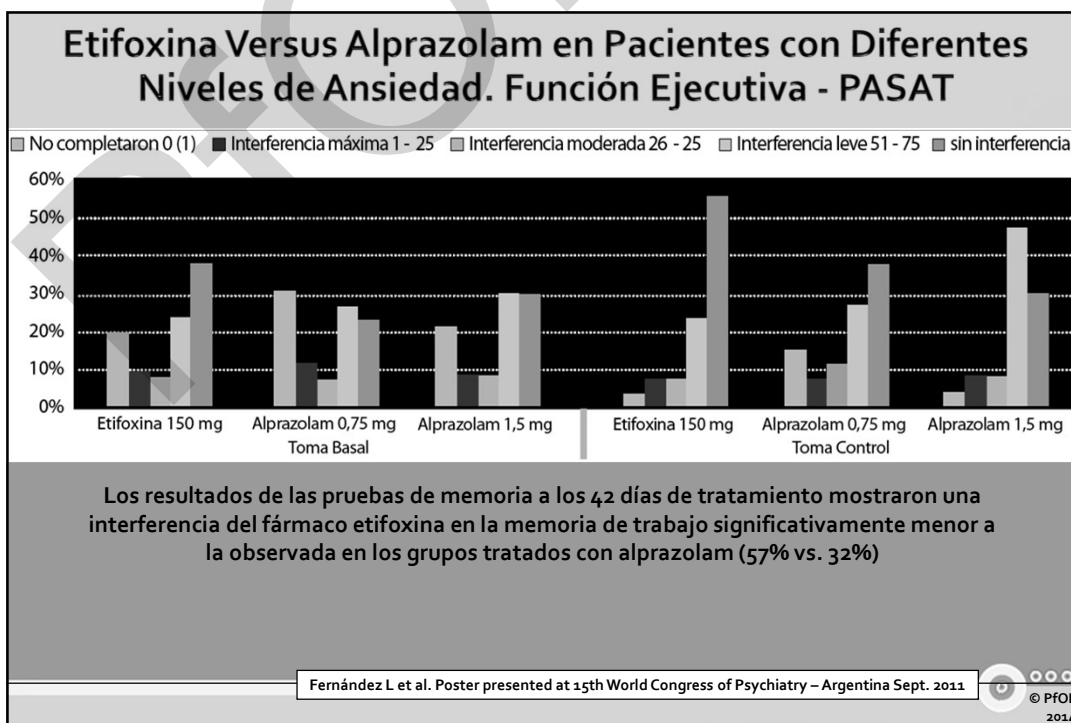
Fernández L et al. Poster presented at 15th World Congress of Psychiatry – Argentina Sept. 2011

© PFOL
2014

46



47



48

Farmacocinética y Toxicología de la Etifoxina

Farmacocinética

- Tmax (pico plasmático) = 2h 30
- Vida media = 6h
- Metabolismo hepático: un metabolito activo → D-etil-etifoxina ($t_{1/2} = 20$ horas)

Toxicología

- Toxicidad animal leve incluso en dosis elevadas
- Sin efectos teratogénicos en animales
- Sin efectos carcinogénicos aparentes
- No se han observado casos de dependencia al medicamento en:
 - Estudios animales (ratas, monos)
 - Estudios clínicos (Ropert, Corone)
 - Farmacovigilancia (Entre Julio de 1999 y Mayo del 2006 se habían tratado aprox. 7.5 millones de pacientes con etifoxina en el mundo).

Data on File. Laboratoires Biocodex, Compiègne, France



© PFOL
2014

49

Etifoxina. Contraindicaciones y Precauciones

- Hipovolemia o falla cardiaca aguda con estupor, hipotensión, hipotermia, sudoración, extremidades frías, cianosis.
- Falla renal o hepáticas severas. Puede inducir hepatitis²
- Falla respiratoria severa
- Por la presencia de lactosa está contraindicada en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa o por déficit de lactasa
- No se debe ingerir alcohol concomitantemente
- No se debe conducir vehículos y operar maquinaria por el riesgo de somnolencia en los primeros días
- No se recomienda durante el embarazo o lactancia
- Precaución con el uso simultáneo de depresores del SNC

Data on File. Laboratoires Biocodex, Compiègne, France; 2. Moch C et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:e85-8



© PFOL
2014

50