

Sistema Nervioso Central

Benzodiazepinas

TecMed 2007

Benzodiazepinas

• Generalidades:

- 1963 las BDZ revolucionaron el manejo de trastornos de ansiedad y del sueño
- Efectividad a corto plazo; alto margen de seguridad a sobredosis; baja frecuencia de RAM e interacciones
- Consumo creciente, aumento de RAM y dependencia

Benzodiazepinas

• Generalidades:

- 1995 todas las BDZ deben ser expandidas con receta retenida
- Acciones se ejercen a nivel del SNS, a excepción de vaso dilatación coronaria por administración iv y bloqueo neuromuscular a dosis muy altas, que son acciones periféricas

• Acciones farmacológicas de Benzodiazepinas:

- Ansiolítica
- Hipnótica
- Anticonvulsivante
- Relajadora de la musculatura estriada
- Amnésica anterograda

Acción ansiolítica.

Debería ser selectiva, disminuyendo o revirtiendo sintomatología ansiosa y conservando intactas funciones alerta, cognitivas y motoras

Descubrimiento de diversos subtipos de receptores, brinda justificación para separar acciones ansiolíticas, de sedantes e hipnoticas

Acción hipnótica.

Acortan la latencia, alargan el tiempo total de sueño y disminuyen despertares nocturnos

No producen un sueño fisiológico, alteran el sueño lento: alargan la etapa 2 y reducen o suprimen las etapas 3 y 4. Disminuyen moderadamente sueño activo o REM

Acción anticonvulsivante.

Previenen y suprimen convulsiones de todo origen

Clonazepam y nitrazepam son las que tienen más actividad anticonvulsiva selectiva

Diazepam y lorazepam son los más usados en el status epiléptico

Acción relajadora esquelética.

Esta acción se hace evidente a dosis mayores. Útil en estados espásticos o lesiones de médula espinal

Esta acción se ejerce centralmente en la formación reticular del tronco cerebral y en médula espinal

Acción amnésica anterograda.

Afecta a la memoria reciente, de utilidad en intervenciones quirúrgicas (amnesia de la intervención)

Preferentemente en BDZ hipnóticas: midazolam, utilizadas como inductores de anestesia

• Receptor GABA_A:

-Es sitio de acción de los barbitúricos, de los anestésicos generales, de etanol y de ciertos metabolitos de los esteroides

-La fijación de 2 moléculas de GABA permite la apertura del canal, la penetración de iones Cl⁻ y una hiperpolarización celular

Benzodiazepinas

• Receptor GABA_A:

-Existen moléculas que se fijan y que producen efectos opuestos a BDZ, son los agonistas inversos (β-carbolinas)

-Otros actúan como antagonistas competitivos, sin acción intrínseca: flumazenil

• Mecanismo de acción:

-Se fijan al receptor GABA_A y modulan su actividad de manera alostérica, requiriendo de GABA para su funcionamiento

-Han sido demostrados dos tipos de receptores a nivel central: BDZ1 (ω1), con efectos hipnóticos y miorelajantes y de ubicación en reticular, corteza e hipocampo y BDZ2 (ω2), con efecto ansiolítico y de amplia distribución pero mayor a nivel del sistema límbico y cerebelo

-Los receptores periféricos de BDZ son los denominados omega-3 (ω3)

• BDZ ansiolíticas

• Clasificación:

-Acción larga t_{1/2} = >24 h

Clordiazepoxido Diazepam

Clobazam Ketazolam

Bromazepam Clorazepato

-Acción intermedia t_{1/2} = 5-24 h

Alprazolam Clonazepam

-Acción corta t_{1/2} = < 5 h

Lorazepam, 1 y 2 mg comp. vo y subl. Oxazepam, 10, 15 y 30 mg comp. vo

• Farmacocinética:

-Todas se absorben por completo excep. Clorazepato que se descarboxila GI

-DZP en forma rápida; OZP, lenta vo; LZP sublingual, rápida s/efecto primer paso; DZP y LZP iv; solo LZP im rápida y compl.

-Distribución amplia y rápido pasaje BHE y BPL y aparecen en leche materna. Alta unión a pp (87-95%)

-Metabolismo hepático por sistema microsomal oxidativo, produce metabolitos activos nordiazepam con vida media de mas de 50 h!!; posterior hidroxilacion y conjugación (clasificación)

-Eliminación renal de metabolitos inactivos

• **Reacciones adversas BDZ ansiolíticas:**

Uso a corto plazo:

-Somnolencia

-Alteración de funciones psicomotoras

-Alteración de la memoria

-DZP iv (flebitis, bradicardia, bradipnea)

-“floppy infant syndrome” (hipotonía, fallas termorregulación, leve depresión respiratoria) con 30 o más mg madre, previo parto

BDZ ansiolíticas

• **Reacciones adversas BDZ ansiolíticas:**

Uso a largo plazo:

-Alteraciones cognitivas (visuoespaciales, man-tencion de la atención, memoria)

-Depresión

-Efectos paradójales (conductas agresivas, conductas suicidas en pacientes con trastornos larvales)

• **Factores predisponentes a RAM:**

-Dosis altas (mas de 30 mg DZP)

-Uso diario por mas de 4 meses

-Edad avanzada (mas de 65 años)

-Historia previa o actual de bebedor de alcohol

• **Síndrome de privación:**

Dosis terapéuticas:

-Muy frecuentes - insomnio - anorexia

- cefalea - sudoración

- trastornos sensoriales: parestesias

-Frecuentes - vómitos - temblor

- agitación - tinnitus

-Poco frecuente - depresión - confusión

• **Síndrome de privación:**

Dosis altas:

-Muy frecuentes - agitación - temblor

- insomnio -anorexia

- Frecuentes - confusión - pánico

- Poco frecuente - convulsiones - alucinaciones

• **Factores contribuyen a Síndrome de Privación:**

-Dependientes del fármaco

- Dosis altas
- Vida media corta
- Uso diario por largo plazo (años)
- Reducción rápida del fármaco
- Dependientes del paciente
- Mayores niveles de sintomatología ansiosa
- Mayores niveles de psicopatología de personalidad
- Edad joven
- Uso concomitante de alcohol u otras sustancias psicoactivas

BDZ hipnóticas

- Clasificación:

- Acción larga $t_{1/2}$ = 18-30 h
Flurazepam (no en Chile)
- Acción intermedia $t_{1/2}$ = 7-20 h
Flunitrazepam - Lormetazepam
- Acción corta $t_{1/2}$ = 3-5 h
Brotizolam - Triazolam
- Acción ultracorta $t_{1/2}$ = 1.5-2.5 h
Midazolam, 7.5 y 15 mg comp., vo
0.5 mg/kg niños

- Farmacocinética BDZ hipnóticas:

- Todas se absorben por completo vo en forma rápida y completa; MDZ iv única BDZ soluble en agua
- Distribución amplia y rápido pasaje BHE y BPL y aparecen en leche materna. Alta unión a pp (87-95%)
- Metabolismo hepático por sistema micro-somal oxidativo, produce metabolitos activos desalquilflurazepam con vida media de mas de 50 h!!; posterior hidroxilacion y conjugación (clasificación); MDZ acción ultracorta por redistribución
- Eliminación renal metabolitos inactivos

BDZ hipnóticas

- Reacciones adversas:

- Uso de BDZ acción larga:

- Somnolencia; debilidad muscular; mareos

- Uso de BDZ acción corta y ultracorta:

- Amnesia anterograda; rebote de insomnio
 - Depresión; agresividad; alucinaciones
 - TZM a dosis altas: ideación paranoica

- Contraindicaciones

- Absolutas:

•Apnea del sueño, embarazo y lactancia

-Relativas:

•Insuficiencia hepática, renal y pulmonar

•Intoxicación aguda *con Benzodiazepinas*:

-Sueño profundo, relajación muscular importante, depresión SNC, casi nunca coma

-Tratamiento: flumazenil 0.2 mg iv en 30 seg hasta 3 mg

•Interacciones:

Farmacodinámicas:

-Sinergia: todos los depresores SNC, importante alcohol

Farmacocinéticas:

-Mayor efecto: inhibidores enzimáticos (isoniazida, disulfiram, cloranfenicol, anticonceptivos oral)

-Menor efecto: inductores enzimáticos (fenobarbital, fenitoina, nicotina, rifampicina)

•Uso clínico:

-Ansiedad (generalizada, pánico, fóbica)

-Insomnio (corta duración)

-Agitación psicomotora

-Inductor anestésico

-Síndromes convulsivos, status

-Movimientos involuntarios, espasticidad

-Síndrome privación alcohol y de BZD

Dr. Fernando Sierralta G.