

FARMACOLOGIA II

Farmacología de benzodiazepinas, hipnóticos y ansiolíticos no benzodiazepínicos, psicoestimulantes, etanol y neuroactivadores cognitivos

GRUPO DE PSICOFARMACOLOGIA

COORDINADORA: Dra. Mara Barreto

**COLABORADORES: Juan Ingelmo, Nadia
Picardi, Soledad Puppo.**

2003

INDICE

Benzodiazepinas	2
Introducción	2
Mecanismo de acción	2
Farmacocinética	3
Efectos terapéuticos	8
Indicaciones	8
Efectos adversos	9
Embarazo y lactancia	10
Tolerancia, dependencia y discontinuación	10
Sobredosis	11
Flumazenil	11
Hipnóticos no benzodiazepínicos	13
Zopiclona	13
Zolpidem	15
Zaleplon	17
Ansiolíticos no benzodiazepínicos	18
Buspirona	18
Psicoestimulantes de uso médico	21
Introducción	21
Mecanismo de acción	21
Farmacocinética	21
Efectos adversos	21
Contraindicaciones y precauciones	22
Etanol	23
Mecanismo de acción	23
Farmacocinética	23
Acciones farmacológicas	24
Interacciones medicamentosas	24
Neuroactivadores cognitivos	25
Tacrine	26
Donepezilo	26

BENZODIAZEPINAS

INTRODUCCION

La ansiedad es un síntoma que puede presentarse formando parte de distintos cuadros psiquiátricos tales como episodios depresivos, maníacos, psicóticos, etc. Sin embargo, también puede constituir un síndrome en sí misma manifestándose como componente emocional, cognitivo y/o comportamental (palpitaciones, sudoración, tensión muscular, etc.) de distintos trastornos psiquiátricos como las crisis de angustia (panic attack), el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno por estrés posttraumático entre otros.

Desde su aparición y hasta la actualidad, las **benzodiazepinas** se han convertido en los fármacos de mayor prescripción en el tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad.

Existen también fármacos no benzodiazepínicos con perfil ansiolítico y/o sedativo como antihistamínicos (ej. difenhidramina), buspirona y barbitúricos. Estos últimos, desde que se dispone de benzodiazepinas, han dejado de utilizarse para el manejo de la ansiedad dado su bajo índice terapéutico y hoy su uso ha quedado limitado para anestesia intravenosa y como anticonvulsivantes. Los barbitúricos fueron las drogas de mayor prescripción como ansiolíticos y sedativos durante la primera mitad del siglo XX, sumándose hacia el año 1950 el meprobamato (no disponible en nuestro país) de estructura similar al carisoprodo (relajante muscular con efecto sedativo).

El desarrollo de las benzodiazepinas se produjo durante la década del '50. En 1960 se patentó la primera de ellas, el metaminodiazepóxido, nombre genérico que luego se modificó a clordiazepóxido. En 1963 se patentó el diazepam, fármaco de mayor potencia ansiolítica y mayor efecto relajante muscular que el clordiazepóxido. Actualmente se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico varios derivados benzodiazepínicos además del clordiazepóxido y el diazepam, como el alprazolam, clonazepam, bromazepam y lorazepam entre otros.

MECANISMO DE ACCION

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC). Actúa sobre receptores específicos denominados GABA_{A, B y C}.

El **GABA_A**, situado a nivel postsináptico, es un receptor ionotrópico dado que contiene un canal de cloro conformado por 5 subunidades. Si bien existen múltiples combinaciones posibles de estas subunidades, la más frecuente es 2 α -2 β -1 γ . Al unirse el GABA a su sitio de acción específico se produce la apertura de dicho canal, con la consiguiente entrada de cloro a la célula e hiperpolarización de la misma, dando como resultado un efecto inhibitorio.

El receptor GABA_A es un complejo macromolecular conformado por sitios de unión específicos para varios ligandos: su agonista GABA, y moduladores alostéricos tales como benzodiazepinas, barbitúricos y esteroides.

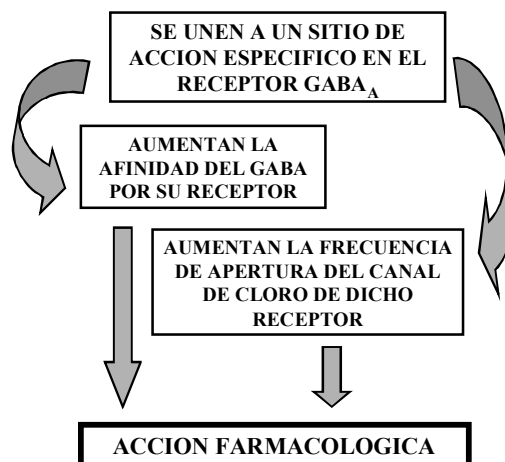
Las benzodiazepinas actúan solamente sobre los receptores **GABA_A** que tienen presente la **subunidad γ** .

Ejercen su acción **aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro**, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal (figura 1).

Se han reconocido 3 subtipos de receptores para benzodiazepinas que se diferencian en su estructura, ubicación y afinidad de ligandos:

- **BZ1:** tiene alta afinidad por el zolpidem y se encuentra en mayor densidad en cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- **BZ2:** tiene alta afinidad por benzodiazepinas y se localiza principalmente en médula espinal, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- **BZ3:** tiene alta afinidad por benzodiazepinas y no se encuentra asociado al receptor GABA_A. Se localiza en hígado, riñón, testículo y suprarrenal. A nivel del SNC se encuentra en las membranas mitocondriales y se cree que estaría involucrado en el efecto hipnótico y sedante de esteroides neuroactivos.

Figura 1: Mecanismo de acción de las benzodiazepinas.



FARMACOCINETICA DE LAS BENZODIAZEPINAS

Todas las benzodiazepinas tienen el mismo mecanismo de acción y efectos adversos similares; sin embargo, difieren marcadamente en sus características farmacocinéticas. Son justamente estas diferencias las que les otorgan características particulares que definirán la elección de un fármaco sobre otro. Conocer entonces la farmacocinética de las benzodiazepinas tiene una indiscutible importancia clínica.

ABSORCION

La mayoría de las benzodiazepinas (excepto el clorazepato) se absorben adecuadamente luego de su administración oral, especialmente cuando el estómago se encuentra vacío. Con el estómago lleno la absorción oral se retrasa, aunque la tasa de absorción total no disminuye. Los antiácidos pueden alterar la absorción de las benzodiazepinas por lo que se recomienda que sean ingeridas lejos de la administración de los mismos. El pico plasmático luego de la

administración oral se logra entre la media y la sexta hora post-ingesta, existiendo diferencias entre las drogas del grupo (tabla 1). Este hecho tiene importancia clínica. Por ejemplo, en un paciente que presenta dificultad para dormirse (insomnio de conciliación) se requerirá de una droga de comienzo de acción temprano (diazepam), mientras que si buscamos una droga para un paciente que se despierta una vez alcanzado el sueño, preferiremos una benzodiazepina cuyo pico plasmático esté más alejado en el tiempo (clonazepam). Debe tenerse en cuenta que, al igual que con otros fármacos, la benzodiazepina que se absorba antes tendrá un pico plasmático mayor que aquella que tiene su pico plasmático más tardío.

Existen presentaciones de benzodiazepinas para administración sublingual (clonazepam, alprazolam, lorazepam). Su velocidad de absorción es apenas ligeramente superior a la oral, por lo que su utilidad queda reducida a aquellos pacientes que tienen dificultad para tragar (ej: postquirúrgicos) o para aquellos que tienen el estómago ocupado por haber ingerido una comida recientemente, y requieren una rápida absorción del fármaco, dado que, como se explicó previamente, el estómago lleno retrasa la absorción de las benzodiazepinas.

La absorción por vía intramuscular es dispar respecto de cada droga y del sitio de aplicación. En general se acepta que deben administrarse en músculos con buena irrigación, como el deltoides. Lorazepam y midazolam se absorben bien por esta vía. El diazepam tiene absorción intramuscular errática.

Por vía intravenosa las benzodiazepinas son administradas con frecuencia para la sedación pre-anestésica (midazolam) y para el tratamiento de las convulsiones (lorazepam, diazepam). En psiquiatría, esta vía queda reducida para casos de emergencia, como por ejemplo el tratamiento de la distonía laríngea por antipsicóticos que no respondió al tratamiento con anticolinérgicos. Debe recordarse que toda vez que se administren benzodiazepinas por vía intravenosa la infusión debe ser lenta (1 a 2 minutos) para prevenir el riesgo de depresión respiratoria que existe con la infusión en bolo. Además, el diazepam debe administrarse sin diluir porque en solución, la droga precipita.

Tabla 1: Farmacocinética de las benzodiazepinas.

Droga	Dosis oral equivalente (mg)	Comienzo de acción luego de una dosis oral	Vida media de distribución (vida media alfa)
Clonazepam	0.25	Intermedio	Intermedia
Alprazolam	0.5	Intermedio	Intermedia
Lorazepam	1	Intermedio	Intermedia
Bromazepam	3	Intermedio	Intermedia
Diazepam	5	Rápido	Intermedia
Midazolam	7.5	Intermedio	Corta
Oxazepam	15	Intermedio-lento	Intermedia
Triazolam	0.25	Intermedio	Corta

DISTRIBUCION

Para poder comprender la forma en que las benzodiazepinas comienzan a actuar en el SNC debemos repasar algunos conceptos de farmacocinética. Las benzodiazepinas responden a una cinética bicompartimental. Una vez que la droga ingresó al organismo se distribuye por el plasma y otros tejidos bien perfundidos como el sistema nervioso central (SNC) donde alcanza concentraciones similares a las del plasma, buscando un equilibrio de concentración. En esta primera fase, denominada **fase α** , el mayor porcentaje de la disminución de la droga en plasma corresponde a su **distribución** constituyendo la metabolización un porcentaje mínimo. Transcurrido un determinado tiempo, la concentración en plasma disminuye al punto que equipara a la de los tejidos periféricos. Es entonces cuando la **eliminación** del compartimento central (plasma) depende fundamentalmente de los procesos de metabolización y excreción de la droga. A este segundo momento se lo denomina **fase β** . Es importante recalcar que cuando una benzodiazepina se administra en dosis única, la velocidad con la que esta ingrese a biofase (latencia de acción) y se elimine de este compartimento (duración de acción) depende fundamentalmente de la fase α . Por lo tanto, aquellas drogas que sean más liposolubles tendrán una latencia menor y a la vez una duración de acción también menor por pasar con más facilidad las barreras biológicas. Además, en esta circunstancia la vida media de la droga tiene poca importancia para predecir la duración de acción del fármaco porque esta variable no depende del metabolismo de la droga. Ahora bien, lo antedicho es solamente válido para modelos bicompartimentales, es decir, suponemos que la droga es administrada por vía endovenosa. Cuando la droga se administra en forma oral, otras son las variables que deberán tenerse en cuenta para predecir la velocidad de comienzo de acción de una benzodiazepina. Como ejemplo basta ver que el midazolam, droga altamente liposoluble, que luego de administrarse por vía intravenosa tiene una latencia de acción muy baja y una duración de acción posterior a la primera dosis, muy corta, razón por la que se la usa para la sedación pre anestésica. Sin embargo, administrada en forma oral tiene una latencia de acción mayor; aún mayor que la de otras benzodiazepinas altamente liposolubles como el diazepam. Esto sucede porque el midazolam tiene una extracción de primer paso hepático mayor a la del diazepam.

Un caso diferente se presenta cuando la droga se administra en dosis repetidas. En este caso, los sitios periféricos de unión de la droga se encontrarán ocupados y la depuración de la droga del plasma dependerá fundamentalmente de la vida media β o, lo que es lo mismo, de su metabolismo y excreción. Por esto, cuando las benzodiazepinas se administran en forma repetida, la duración de acción depende de la vida media de la droga (tabla 2).

Otra situación de importancia clínica se presenta cuando los pacientes son tratados en forma crónica con benzodiazepinas de alta potencia y vida media corta o intermedia como el alprazolam, midazolam o el triazolam. Los pacientes pueden manifestar síntomas de rebote si los períodos interdosis son prolongados porque en este caso, la duración de acción depende de la vida media β del fármaco y la de sus metabolitos activos.

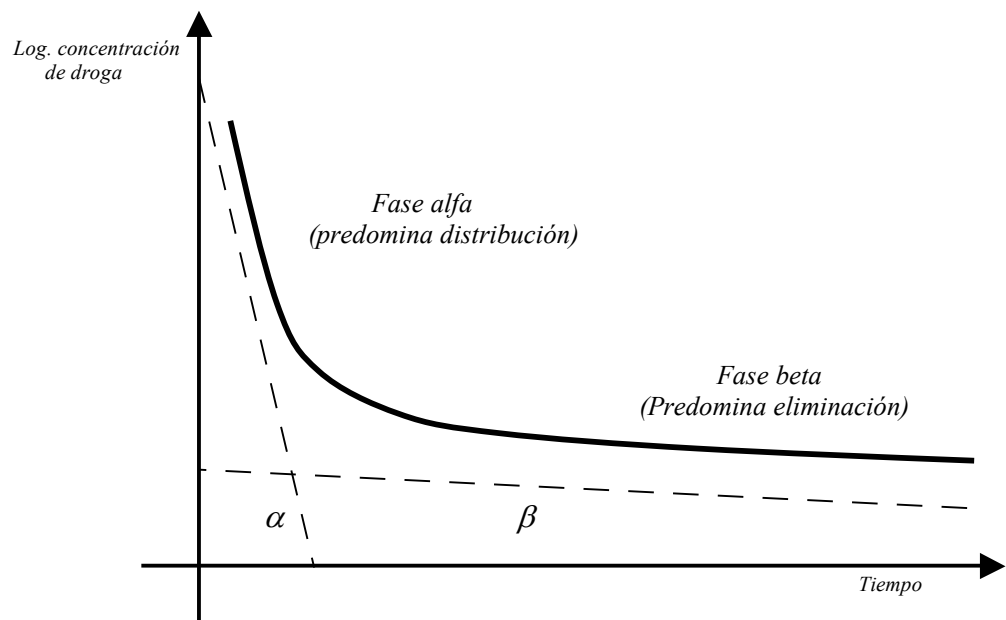
Unión a proteínas: Las benzodiazepinas se unen en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, aunque no se describen interacciones de importancia con otras drogas en relación a esta característica farmacocinética. Las diferencias existentes en el porcentaje de unión a proteínas entre cada una de las benzodiazepinas depende fundamentalmente de la liposolubilidad de cada compuesto.

Liposolubilidad: si bien existen diferencia entre ellas, todas las benzodiazepinas son altamente liposolubles. Atraviesan la placenta y pasan a leche materna.

Tabla 2: Farmacocinética de las benzodiazepinas.

Droga	Vida media	Metabolito activo	Vida media del metabolito
Triazolam	Ultracorta (< 6 horas)	No	> de 20 horas
Midazolam		No	
Clorazepato		Nordiazepam	
Oxazepam	Corta (6 a 12 horas)	No	
Temazepam		No	
Alprazolam	Intermedia (12 a 24 horas)	Sin importancia clínica	
Lorazepam		No	
Bromazepam		No	
Diazepam	Prolongada (> de 24 horas)	Nordiazepam	> de 20 horas
Clonazepam		No	

Figura 2: Esquema concentración-tiempo de un fármaco administrado por vía intravenosa en bolo.



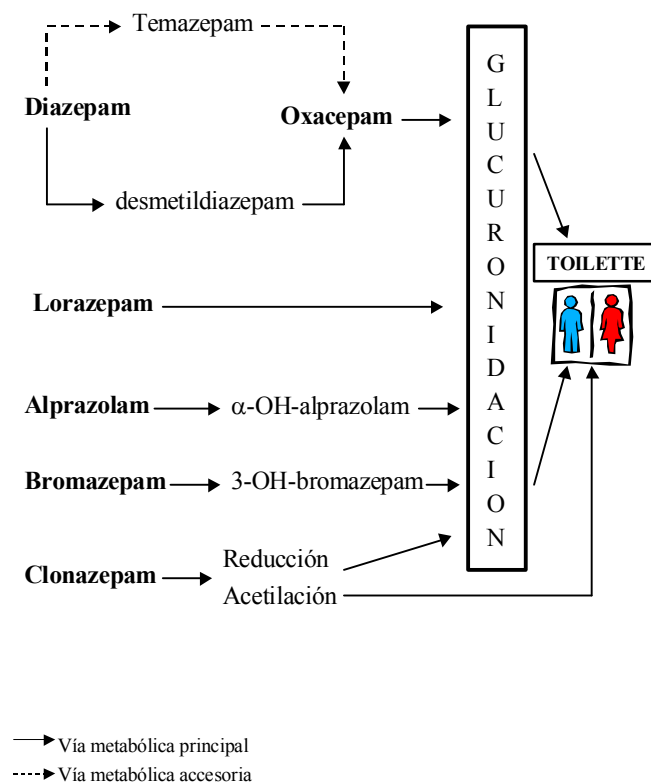
METABOLISMO

Las benzodiazepinas se metabolizan a través del sistema microsomal hepático donde sufren procesos de desmetilación e hidroxilación (reacciones de fase I) para formar productos farmacológicamente activos. Estos a su vez son posteriormente conjugados con ácido glucurónico (reacción de fase II) para formar metabolitos más hidrosolubles, que son inactivos desde el punto de vista farmacodinámico y son excretados rápidamente por la orina. Tanto el oxazepam como el temazepam y el lorazepam no sufren reacciones de fase I y son directamente conjugados con ácido glucurónico para formar metabolitos inactivos. Esto tiene importancia clínica para los pacientes con hepatopatías crónicas como cirrosis, o en pacientes ancianos, donde las reacciones de fase I son las más afectadas. Por otra parte, la glucuronización no es patrimonio exclusivo del hígado. En estos pacientes, entonces, será conveniente usar drogas que solo sufren conjugación con ácido glucurónico como oxazepam, lorazepam o temazepam para evitar los efectos adversos producidos por la acumulación con el uso de otras benzodiazepinas.

Algunos de los metabolitos intermedios de las benzodiazepinas como el desmetildiazepam (nordiazepam) o el desalquilflurazepam, tienen una vida media larga (72 y 100 horas respectivamente) y cuando sus drogas madres son administradas en dosis repetidas estos metabolitos representan el compuesto activo predominante en el plasma.

Por otro lado, los metabolitos del midazolam, triazolam y alprazolam tienen poca relevancia clínica dado que tienen una acción breve (menor de 6 horas), siempre y cuando la función hepática esté conservada. Por lo tanto, en el paciente con cirrosis la acumulación de los metabolitos de estas drogas debe ser tomada en cuenta. Se adjunta a continuación un esquema con la vía de metabolización de las principales benzodiazepinas (figura 3).

Figura 3: Farmacocinética de las benzodiazepinas.



ELIMINACION

Los compuestos glucuronizados se eliminan fácilmente por filtración glomerular.

EFFECTOS TERAPEUTICOS

- **Efecto ansiolítico:** es consecuencia de la acción sobre áreas corticales y posiblemente límbicas.
- **Efecto hipnótico:** dado por la acción a nivel de la formación reticular.
- **Efecto anticonvulsivante:** es ejercido sobre la corteza cerebral y el tronco encefálico.
- **Efecto miorrelajante:** por acción en dos niveles; uno directo sobre la médula espinal y el otro dado en forma indirecta por su efecto ansiolítico.
- **Efecto amnésico (ver más adelante):** por la acción sobre el hipocampo.

Todas las benzodiazepinas comparte la mayoría de los efectos terapéuticos enunciados. La diferencia en la aprobación para las distintas indicaciones se debe tanto a características farmacocinéticas y a la potencia de las benzodiazepinas como a la investigación selectiva realizada con algunas de ellas. La mejor elección se hará teniendo en cuenta **las diferencias farmacocinéticas y la potencia**. Por ejemplo: en las crisis de angustia (ataques de pánico) se utilizan benzodiazepinas de alta potencia como el alprazolam o el clonazepam. Debemos tener en cuenta entonces que existen benzodiazepinas de:

- **Alta potencia y corta duración de acción** (alprazolam, midazolam, lorazepam).
- **Alta potencia y larga duración de acción** (clonazepam).
- **Baja potencia y corta duración de acción** (oxazepam).
- **Baja potencia y larga duración de acción** (diazepam, clordiazepóxido).

INDICACIONES

- Trastorno de angustia (ataques de pánico)
- Fobia social
- Ansiedad situacional o debida a enfermedad médica (ej: postquirúrgico)
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Fobia simple (ej: miedo a viajar en avión)
- Trastorno por stress postraumático
- Trastorno obsesivo compulsivo
- Cuadros de depresión con ansiedad
- Insomnio
- Cuadros de abstinencia alcohólica
- Cuadros de catatonía
- Acatisia inducida por neurolépticos

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos que con mayor frecuencia se observan son (figura 4):

- **somnolencia**
- **sedación**
- **fatiga**
- **cefalea**
- **vértigo**
- **alteraciones cognitivas** (confusión, desorientación, trastornos mnésicos).
- **alteraciones motoras** (disminución de la coordinación, relajación muscular excesiva).

En general son efectos dosis dependiente y aparecen más frecuentemente en ancianos.

Estas alteraciones deben ser advertidas al paciente al que se le indican benzodiazepinas. Condicionan una disminución de la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria pesada, resultando en un aumento de la incidencia de accidentes. Esto es evidenciado por las pruebas de atención, función intelectual, reflejos, función cognitiva y pruebas de conducir.

Con menor frecuencia, las benzodiazepinas pueden producir:

- efecto paradójal
- aumento de peso
- rash cutáneo
- trastornos digestivos
- trastornos menstruales
- alteración de la función sexual
- agranulocitosis (muy raramente).

Figura 4: Efectos adversos.



- **Efecto amnésico:** las benzodiazepinas pueden producir amnesia anterógrada transitoria. Este es un efecto buscado en la inducción anestésica (midazolam), pero en el resto de los casos es un efecto no deseado. Las drogas como el triazolam, de corta acción y alta potencia, son los que más frecuentemente se asocian a este trastorno.

- **Efecto paradójal o reacción de desinhibición:** su aparición es rara y parece relacionarse con la dosis. Puede manifestarse como ansiedad, irritabilidad, euforia, inquietud, insomnio, alucinaciones, ideación paranoide, conducta hipomaniáca, ideación depresiva e ideación suicida. Su incidencia podría ser mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos previos. Menos frecuentemente, esta reacción de desinhibición se puede acompañar de taquicardia y sudoración. Si bien el efecto paradójal puede darse con el uso de cualquier benzodiazepina, se ha observado más frecuentemente con clordiazepóxido, diazepam, alprazolam y clonazepam.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se han descrito casos de paladar hendido (recordar que el cierre del paladar se produce en la décima semana) que, si bien no han podido ser confirmados, merecen ser tenidos en cuenta a la hora de administrar benzodiazepinas, especialmente durante el primer trimestre del embarazo.

Si bien no hay evidencia concreta de teratogenicidad, se recomienda no usar benzodiazepinas durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario dado que no existen estudios prospectivos que demuestren que su utilización es segura durante este período. Las benzodiazepinas pasan a leche materna.

TOLERANCIA, DEPENDENCIA y DISCONTINUACION

Luego de la administración crónica de benzodiazepinas puede desarrollarse **tolerancia** para sus efectos sedativo, hipnótico y anticonvulsivante. Si bien no todos los pacientes desarrollan tolerancia, en aquellos que sí lo hacen se requerirán dosis mayores para lograr dichos efectos.

En casos de **suspensión brusca** del tratamiento pueden producirse signos y síntomas por “discontinuación” que podemos dividir en:

- **Recurrencia:** cuando lo que reaparece es un cuadro de ansiedad similar a aquel que motivó el inicio del tratamiento con benzodiazepinas.
- **Rebote:** cuando la recaída consiste en signos y síntomas de ansiedad pero de mayor intensidad a la previa al tratamiento.
- **Abstinencia:** a la reaparición de los síntomas originales se agregan otros síntomas como trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, parestesias o convulsiones.

Esto significa que el uso de benzodiazepinas implica riesgo para que se produzca **dependencia** a la que definimos como el riesgo de que aparezcan signos y síntomas por discontinuación. Dicho riesgo se incrementa con el uso prolongado de benzodiazepinas (mayor a 6 meses) y a dosis altas, especialmente cuando los compuestos no tienen vida media prolongada y son de alta potencia, como el alprazolam. Por tales motivos, se recomienda la **discontinuación** a una velocidad no mayor que el 25% de la dosis por semana lo cual es incluso demasiado rápido para algunos pacientes en los que hay que retirar la benzodiazepina más lentamente. En aquellos casos en donde el tratamiento consiste en el uso de una benzodiazepina de alta potencia y vida media no prolongada como el alprazolam, se recomienda que, previo a la discontinuación, ésta sea reemplazada por otra de vida media prolongada pero también de alta potencia como el clonazepam.

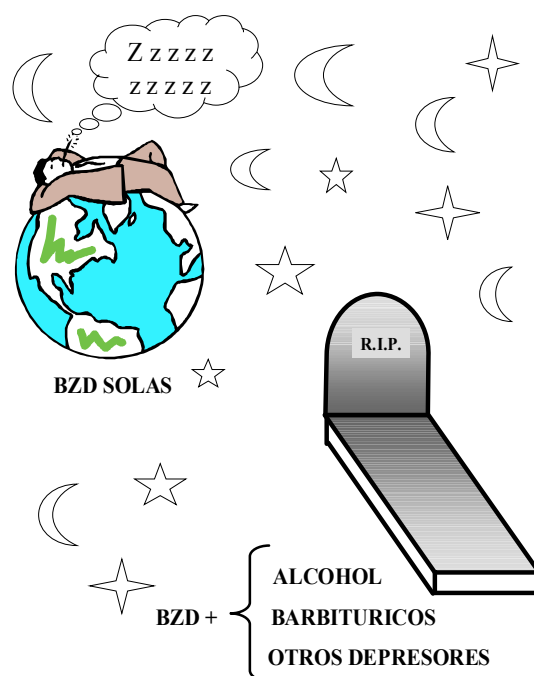
Menos frecuentemente se han observado casos de **adicción**, con uso compulsivo no médico de benzodiazepinas y comportamientos recurrentes dirigidos a la obtención de dichos fármacos. Esto se da generalmente en pacientes con antecedente de abuso de drogas.

SOBREDOSIS

Las benzodiazepinas se ven frecuentemente involucradas en intentos de suicidio por sobreingesta medicamentosa debido a su uso masivo. Sin embargo, al poseer **alto índice de seguridad** no son letales, a menos que se combinen con otros depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, etc.). Si la sobreingesta se realiza solamente con benzodiazepinas, éstas actúan como inductoras del sueño y el paciente puede permanecer dormido por más de 24 horas (figura 5).

El tratamiento es sintomático y en caso de ser necesaria la administración de un antagonista, se indica **flumazenil**.

Figura 5: Intoxicación con benzodiazepinas.



FLUMAZENIL

FARMACODINAMIA

El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que actúa como antagonista específico de las benzodiazepinas. Esta droga se fija con gran afinidad a sitios específicos del receptor GABA_A, **antagonizando de forma competitiva** la fijación y los consecuentes efectos de las benzodiazepinas, así como también de otros ligandos tales como las β carbolinas. No ocurre lo mismo ni para los efectos producidos por los barbitúricos ni para los del etanol.

FARMACOCINETICA

El flumazenil se administra esencialmente de forma intravenosa y comienza a actuar entre los 2 y 4 minutos. El pico máximo de acción se alcanza entre los 6 y 10 minutos. Aunque se absorbe con rapidez luego de su administración oral, un

extenso metabolismo hepático de primer paso reduce se biodisponibilidad a valores cercanos al 20%.

El flumazenil se une en un 50% a proteínas plasmáticas y tiene un buen pasaje al sistema nervioso central, donde puede conseguir concentraciones 3 veces mayores a las plasmáticas. La eliminación de esta droga se realiza casi por completo por metabolismo hepático, hasta productos inactivos con una vida media cercana a una hora. Por tanto, la duración de los efectos clínicos es breve (los mismos persisten durante 40 a 70 minutos).

Se desconoce si esta droga pasa a leche materna.

EFECTOS ADVERSOS

Aparato cardiovascular: La vasodilatación cutánea es un efecto adverso frecuente, que origina además sudoración. Las arritmias en cambio son infrecuentes, produciéndose en menos del 1%. También se han reportado casos de hipotensión.

Aparato gastrointestinal: Las náuseas y los vómitos son efectos adversos comunes del flumazenil, que también puede producir hipo.

Más raramente se reportan casos de diplopía, disminución de la audición y tinnitus.

Sistema nervioso: El vértigo es el efecto adverso neurológico más frecuentemente reportado, con una incidencia del 10%. También son frecuentes la fatiga, cefaleas, agitación, labilidad emocional y parestesias. El flumazenil puede producir ansiedad, y está descrito que precipita ataques de pánico en pacientes con antecedentes de esta patología. En relación a este efecto adverso, conviene aclarar que es dosis dependiente y dosis de 0.2 mg no producen ataques de pánico, aún en pacientes con historia previa de la patología. Es por esto que el antecedente de crisis de angustia (ataques de pánico) no constituye una contraindicación formal para el uso de flumazenil. Raramente (menos del 1%), se producen efectos adversos serios como confusión y convulsiones. Cabe destacar que la inmensa mayoría de los pacientes que sufren convulsiones son aquellos que se intoxican con benzodiazepinas que fueron indicadas para el tratamiento de las convulsiones, o bien aquellos que presentan de alguna condición que predispone a padecerlas (ejemplo: pacientes intoxicados con antidepresivos tricíclicos). Otra condición que predispone a padecer convulsiones provocadas por flumazenil, es la tolerancia o la dependencia a benzodiazepinas. En estos pacientes la droga puede desencadenar también un síndrome de abstinencia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al flumazenil o a las benzodiazepinas.
- Pacientes en los que las benzodiazepinas fueron indicadas para el tratamiento de una condición que pone en riesgo la vida (status epiléptico, hipertensión endocraneana).
- Pacientes con signos y síntomas de intoxicación con antidepresivos tricíclicos.

PRECAUCIONES

- Pacientes con antecedentes de abuso prolongado de benzodiazepinas.
- Pacientes con traumatismo encefalocraneano, por el riesgo de convulsiones.

- Pacientes que en un procedimiento anestésico recibieron bloqueantes neuromusculares.
- Pacientes con historia previa de crisis de angustia (ataques de pánico).
- Enfermedad hepática.
- Dependencia al alcohol.

TERATOGENICIDAD

Categoría C según la Food and Drug Administration (FDA).

INDICACIONES

La principal indicación para el uso de esta droga es el tratamiento en caso de sospecha de intoxicación por benzodiazepinas, además de la reversión de la sedación producida por estas drogas durante procedimientos anestésicos. Se encuentra en evaluación su uso para el tratamiento de la encefalopatía que padecen los pacientes con insuficiencia hepática.

La administración de un total de 1mg de flumazenil durante uno a tres minutos suele bastar para abolir los efectos de las dosis terapéuticas de las benzodiazepinas. Los pacientes en quienes se sospecha sobredosificación de éstas, deben reaccionar de manera adecuada a una dosis acumulativa de 1 a 5 mg administrada durante 2 a 10 minutos y; la falta de reacción a 5 mg de flumazenil sugiere que la principal causa de sedación no es una benzodiazepina.

Esta droga no es efectiva en la reversión de los efectos sedativos de los barbitúricos ni de los antidepresivos tricíclicos, que como ya fue comentado anteriormente, constituyen una contraindicación para el uso de flumazenil. Tampoco resulta efectivo para el tratamiento de la depresión respiratoria inducida por benzodiazepinas.

HIPNOTICOS NO BENZODIAZEPINICOS

ZOPICLONA

INTRODUCCION

La **zopiclona**, hipnosedante no benzodiazepínico, corresponde químicamente a un derivado de las ciclopirononas.

Si bien ha demostrado en estudios con animales tener propiedades ansiolítica, anticonvulsivante y relajante muscular, la zopiclona ha sido principalmente investigada y hoy en día se utiliza como hipnótico por su propiedad sedativa. Dicho fármaco acorta la latencia del sueño, disminuye el número de despertares nocturnos y mejora la duración y calidad del sueño.

MECANISMO DE ACCION

La zopiclona demora el comienzo del primer período REM, pero no afecta la duración del mismo, y aumenta el período no REM al incrementar la duración de los estadios 3 y 4. Su mecanismo de acción se basa en su unión a sitios del complejo receptor para benzodiazepinas (distintos a los que se unen las benzodiazepinas) y en la facilitación de la función del ácido gama-aminobutírico (GABA).

FARMACOCINETICA

Se absorbe rápidamente por vía oral, produciéndose el pico plasmático entre 0,5 a 1,5 horas de administrada. Su biodisponibilidad oral es de un 80 %, con rápida distribución tisular incluyendo el cerebro. Alcanza alta concentración en saliva (lo que se corresponde con el sabor metálico que puede producir y que se verá más adelante). Su unión a proteínas es cercana al 50 %. Aparece en leche materna en escasa proporción (el infante ingeriría aproximadamente el 1.5% de la zopiclona que ingiere su madre) por lo que algunos estudios sugieren que podría administrarse como hipnótico por períodos cortos, pero no existen suficientes estudios que den cuenta de los efectos adversos de la zopiclona si se la utiliza en dosis repetidas durante el período de amamantamiento.

Es metabolizada en gran parte a N-óxido (metabolito con menor actividad que la droga madre), N-desmetil (metabolito inactivo) y otros metabolitos inactivos cuya excreción se produce fundamentalmente por orina. Solo un 4 a 5 % es eliminado sin variaciones por orina. La principal vía de metabolización hepática es la decarboxilación; otros mecanismos son la oxidación de las cadenas laterales y la desmetilación. Su vida media de eliminación y la de su metabolito activo es de aproximadamente 3,5 a 6,5 horas.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de zopiclona son: **sabor metálico, trastornos gastrointestinales y sedación residual con enlentecimiento psicomotriz** a la mañana siguiente de su ingesta. Puede provocar un leve déficit en la memoria con disminución de la memoria visual, aprendizaje por tacto y tiempo de reacción, pero en menor medida que las benzodiazepinas (figura 6). También se han reportado casos de cefaleas, mareos, náuseas y pesadillas.

Se han descrito casos aislados de aparición de alucinaciones, ausencias y agitación, así como de dependencia física y psíquica de este fármaco.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La discontinuación del tratamiento con zopiclona puede producir efecto rebote del insomnio, pero con menor intensidad y frecuencia que las benzodiazepinas. Se recomienda entonces, su discontinuación gradual si, de ser necesario, debe administrarse por un período prolongado.

Además, como se expresó anteriormente, están descriptos casos de dependencia a este fármaco, especialmente con el uso de altas dosis y por períodos prolongados. Por tal motivo, deben indicarse con precaución a pacientes adictos a sustancias psicoactivas.

Se han reportado casos aislados de abstinencia a la zopiclona con aparición de temblor, ansiedad, sudoración, palpitaciones y/o insomnio marcado.

No se requieren ajustes de la dosis en ancianos ni en pacientes con alteraciones de la función renal. Sin embargo, debe ajustarse en pacientes con severa alteración hepática dado que se prolonga la vida media del fármaco.

Se recomienda evitar su uso por períodos prolongados (mayores a 28 días).

Dado que puede producir somnolencia y embotamiento a la mañana siguiente, debe prevenirse al paciente si va a conducir o utilizar maquinarias.

INTERACCIONES

Posee interacciones con el alcohol y otros depresores del SNC, potenciando los efectos de los mismos.

TERATOGENICIDAD

Categoría C según la Food and Drug Administration (FDA).

DOSIFICACION

Ha demostrado ser un fármaco efectivo en el tratamiento del insomnio en un rango de dosis que oscila de 5 a 15 mg/noche, resultando efectiva la utilización de 7.5 mg en la mayoría de los casos. Debe indicarse su ingesta aproximadamente 30 minutos antes de disponerse a dormir.

ZOLPIDEM

INTRODUCCION

El **zolpidem** es un agente hipnótico sedativo y corresponde químicamente a una imidazopiridina. No se relaciona estructuralmente con las benzodiazepinas y tiene un mejor perfil de efectos adversos. Carece prácticamente de efecto relajante muscular. Se utiliza para el tratamiento del insomnio a corto plazo.

MECANISMO DE ACCION

El zolpidem se une a los receptores benzodiazepínicos BZ1. Reduce la latencia del sueño, disminuye el número de despertares y aumenta el tiempo total de sueño. Acorta el comienzo del REM sin reducir prácticamente la duración del mismo y prolonga los estadios 3 y 4. Comparado con las benzodiazepinas, produce menor alteración en la arquitectura del sueño.

FARMACOCINETICA

Se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente. Dicha absorción disminuye en presencia de alimentos. Alcanza el pico plasmático entre 1.5 y 2 horas de administrado. Tiene una biodisponibilidad del 70 % y presenta alta unión a proteínas (92 %).

Aparece en leche materna en escasa proporción (el infante ingeriría aproximadamente el 0.02 % del zolpidem que ingiere su madre). Sin embargo, aún no se conoce el riesgo potencial que puede producir si se utiliza durante el amamantamiento.

Se metaboliza a nivel hepático por oxidación de grupos metílicos y por hidroxilación del grupo imidazopiridínico. No presenta metabolitos activos. Se elimina rápidamente con una vida media de aproximadamente 2.5 horas.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos son poco frecuentes. En la mayoría de los casos: **trastornos gastrointestinales** (náuseas y diarrea), **resaca matinal**, **sequedad de boca y leve trastorno mnésico**. También se han descrito casos de mareos, fatiga, cefaleas, ansiedad e irritabilidad. Más raramente se ha reportado la aparición de ataxia, astenia, confusión, diplopía, temblores, vértigo e insomnio.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El tratamiento con zolpidem no debería extenderse más allá de 10 días. Si el paciente no resuelve su insomnio, deben seguirse evaluando posibles causas del mismo.

Se han descrito casos de dependencia a este fármaco, especialmente con el uso de altas dosis y por períodos prolongados. La discontinuación del tratamiento con zolpidem puede producir efecto rebote del insomnio, pero con menor intensidad y frecuencia que las benzodiazepinas. Existen reportes aislados de abstinencia al zolpidem con aparición de agitación, ansiedad, convulsiones y /o insomnio marcado.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal, pero sí en pacientes ancianos y/o con disfunción hepática. Los pacientes mayores sufren más frecuentemente síndromes confusionales como efecto adverso y tienen mayor predisposición a presentar caídas. Debe también administrarse con precaución en pacientes con disfunción respiratoria. Recordar que se debe advertir al paciente la posible disminución de reactividad en sus reflejos a la mañana siguiente de la toma de este fármaco.

INTERACCIONES

Potencia los efectos del alcohol y de otros depresores del SNC.

TERATOGENICIDAD

Categoría B según la Food and Drug Administration (FDA).

DOSIFICACION

El rango de dosis oscila entre 10 a 20 mg/noche, recomendándose una dosis inicial de 5 mg para pacientes ancianos y con disfunción hepática. Debe indicarse su toma previo a que el paciente se disponga a dormir alcanzándose una respuesta terapéutica dentro de los 30 minutos de la misma. Su duración de acción es de alrededor de 7 horas.

ZALEPLON

INTRODUCCION

El **zaleplon** es el hipnótico no benzodiazepínico más recientemente aprobado por la FDA por lo que existe menos experiencia clínica con este agente que con los anteriormente mencionados. Tiene vida media corta, por lo que permite administrarse no solamente cuando el paciente pretende iniciar su descanso nocturno sino que, con menor riesgo de resaca matinal, puede indicarse también en pacientes con sueño fragmentado y despertar temprano, hasta tres horas antes del horario en que inicialmente habían previsto despertarse por la mañana. Resulta efectivo entonces para el tratamiento a corto plazo del insomnio y presenta un poco significativo efecto ansiolítico, relajante muscular y anticonvulsivante si se lo compara con las benzodiazepinas.

MECANISMO DE ACCION

Es una pirazolopirimidina, agonista del receptor BZ1 al igual que el zolpidem. Reduce la latencia del sueño pero no aumenta el tiempo total del mismo ni disminuye el número de despertares. Tampoco modifica los distintos estadios del sueño.

FARMACOCINETICA

Se administra por vía oral y alcanza el pico plasmático aproximadamente una hora más tarde. Su biodisponibilidad es del 30 %. La absorción se enlentece en presencia de alimentos. Su unión a proteínas es de alrededor del 60 %. Se metaboliza en el hígado a través de la aldehído oxidasa y de isoenzimas CYP3A a metabolitos inactivos (5-oxo-zaleplon, 5-oxodesetilzaleplon, desetilzaleplon y metabolitos glucuronidados) que se excretan principalmente por orina (71%) y también por heces (17%). Tiene vida media corta, de alrededor de 1 hora.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales, sequedad de boca y leve deterioro de la memoria. Puede producir resaca matinal, pero en menor intensidad y duración que los hipnóticos vistos anteriormente (figura 6). Comparado con zolpidem, el uso de zaleplon no produce resaca si se administra hasta aproximadamente tres horas antes del despertar. En cambio, el zolpidem puede producir dicho efecto hasta la quinta hora luego de su administración.

Más raramente, se han reportado casos de cefaleas, mareos, vértigo, temblores y parestesias.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática y evitarse su uso en mujeres embarazadas y que estén amamantando dado que, si bien en una baja proporción, se excreta por leche materna. Se han descrito casos de insomnio rebote luego de su discontinuación pero solamente si se ha utilizado en dosis de 20 mg, por lo que se presume que este efecto es dosis dependiente. En la mayoría de los casos dicho insomnio se resuelve durante la segunda noche de suspendido el fármaco.

INTERACCIONES

Potencia los efectos del alcohol y de otros depresores del SNC.

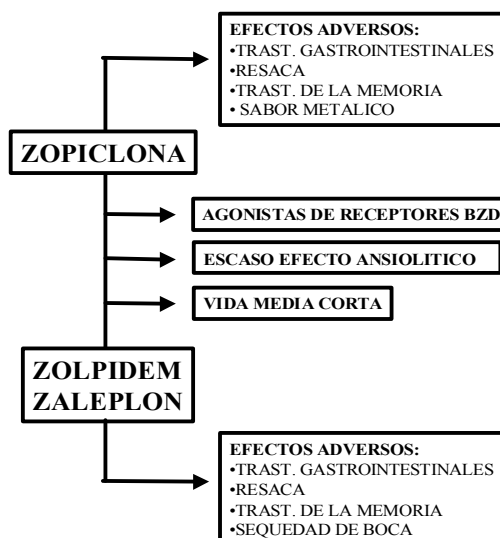
TERATOGENICIDAD

Categoría C según la Food and Drug Administration (FDA).

DOSIFICACION

Se recomienda la utilización de una dosis de 10 mg antes de disponerse a dormir. Su comienzo de acción se evidencia alrededor de los 30 minutos de administrado. En pacientes ancianos o con disfunción hepática, la dosis debe ser reducida a la mitad. La dosis máxima es de 20 mg. Como se mencionó anteriormente, puede administrarse cuando el paciente pretende iniciar su descanso nocturno pero también si presenta dificultad de conciliación durante la noche.

Figura 6: Hipnóticos no benzodiazepínicos.



ANSIOLITICOS NO BENZODIAZEPINICOS

BUSPIRONA

INTRODUCCION

La **bupirona** es un **ansiolítico no benzodiazepínico** aprobado por la FDA y que se comercializa en EEUU desde 1986. También disponible en nuestro país, este fármaco no tiene efecto directo sobre los receptores GABA_A. No produce dependencia ni tolerancia, pero tampoco tiene la propiedad de atenuar los

síntomas de abstinencia por discontinuación de benzodiazepinas. Carece además de efecto sedativo-hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante.

La buspirona resulta tan efectiva como las benzodiazepinas para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). Además, presenta mayor eficacia en el tratamiento de síntomas depresivos coexistentes (en comparación con las benzodiazepinas y con excepción del alprazolam). Algunos estudios sugieren que podría colaborar en la disminución del consumo de alcohol por parte de pacientes con dependencia a dicha sustancia. No produce depresión respiratoria como las benzodiazepinas, por lo que resulta de elección en pacientes ansiosos que presentan patología pulmonar.

El efecto ansiolítico tarda más tiempo en establecerse que el de las benzodiazepinas. Comienza a evidenciarse entre 1 y 2 semanas luego de comenzado el tratamiento y llega a su efecto máximo recién entre la cuarta y sexta semana (figura 7).

MECANISMO DE ACCION

La buspirona es un **agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos** (rafe dorsal) **y de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos** (corteza, hipocampo). La interacción con los primeros inhibiría el *firing* neuronal y disminuiría la síntesis de serotonina y con los segundos, actuaría como antagonista en presencia de exceso funcional de serotonina y como agonista cuando falta dicho neurotransmisor.

Además, su metabolito activo, la 1-pirimidinil-piperazina (1-PP) interactúa con neuronas del *locus coeruleus* bloqueando los receptores α_2 -adrenérgicos, y generando un aumento de la frecuencia de descarga de las mismas.

FARMACOCINETICA

La buspirona se administra por vía oral. Se absorbe rápida y completamente por el aparato gastrointestinal con una biodisponibilidad del 90 %. El pico plasmático se obtiene entre los 40 y 90 minutos. Existe retraso en su absorción si se administra junto con las comidas. Posee un importante efecto de primer paso hepático y múltiples metabolitos, en su mayoría derivados hidroxilados. Dicha metabolización es mediada principalmente por citocromos P450 3A4. Su principal metabolito, la 1-PP, no presenta efecto sobre las vías serotoninérgicas pero interactúa con los receptores α_2 -adrenérgicos y aumenta la producción de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) lo que podría explicar la correlación (que algunos estudios sugieren) entre los niveles de 1-PP y la eficacia de la buspirona en pacientes alcoholistas.

Posee una alta unión a proteínas plasmáticas (86 %) y una vida media de 1 a 10 horas. Se excreta por vía renal y por heces (18-38%). La buspirona también se excreta por leche materna.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos con el uso de buspirona son poco frecuentes.

Puede producir **vértigo** (12 %). En menor porcentaje; cefaleas, náuseas, nerviosismo y agitación. Estos síntomas, con excepción de vértigo y cefaleas, son menos frecuentes que con el uso de diazepam. También se han reportado casos de sequedad de boca y constipación debido al tratamiento con buspirona (figura 7).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Se contraindica el uso de este fármaco ante hipersensibilidad al mismo.

Debe administrarse con precaución en la utilización concomitante con IMAO dada la probabilidad de hipertensión (si bien no alcanza los niveles de crisis hipertensivas ni de riesgo de síndrome serotoninérgico como con el uso simultáneo de ISRS e IMAO). Hasta la fecha, no se han descrito casos de síndrome serotoninérgico por el uso concomitante de bupirona con ISRS.

Debe recordarse al paciente que el comienzo de acción de este fármaco no es inmediato y que debería continuarse con un tratamiento de al menos 6 semanas para establecer su ineficacia. Por tal motivo, a diferencia de las benzodiazepinas, la bupirona no resulta útil en la emergencia dado que no muestra eficacia ansiolítica si se administra en una única toma.

Debe administrarse en menor dosis y con monitoreo estricto en pacientes con disfunción renal y hepática grave.

Puede interactuar con los IMAO tal como se refirió anteriormente. Se han reportado casos de empeoramiento del trastorno ansioso de pacientes medicados concomitantemente con fluoxetina por lo que esta combinación también debería evitarse de ser posible. Aún faltan estudios que documenten apropiadamente el alcance de otras interacciones medicamentosas.

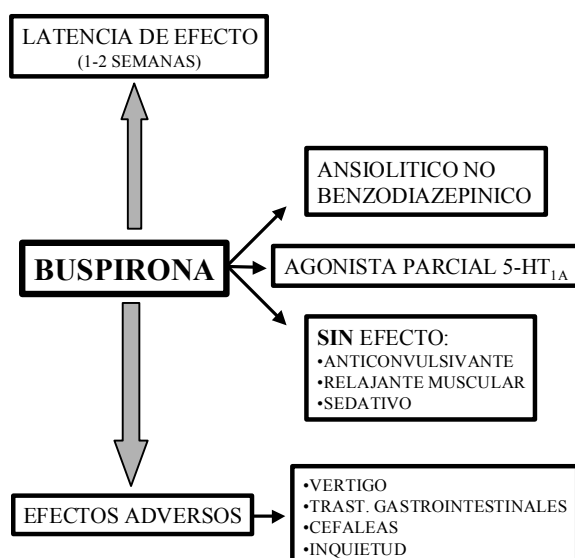
TERATOGENICIDAD

Categoría B según la Food and Drug Administration (FDA).

DOSIFICACION

El rango de dosis oscila entre 20 y 30 mg/día dividido en tres tomas. No obstante, puede incrementarse la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. La dosis inicial es de 15 mg/día repartido en tres tomas. Esta dosis debe mantenerse como mínimo una semana para luego, de ser necesario, ir aumentando 5 mg cada 2-4 días. Las ventajas de la bupirona en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada se ponen en evidencia especialmente en los ancianos, dado que este fármaco carece de potencialidad para provocar deterioro cognitivo y psicomotor. Además, como se mencionó anteriormente, presenta propiedades a tener en cuenta si se aplica en el tratamiento del alcoholismo.

Figura 7: Bupirona



PSICOESTIMULANTES DE USO MEDICO

INTRODUCCION

Dentro de la extensa lista de drogas estimulantes del sistema nervioso central (SNC), algunas de ellas se utilizan para tratamiento médico. Tal es el caso, por ejemplo, de la **anfetamina**, el **metilfenidato** (ambos químicamente emparentados) y la **pemolina**.

Las indicaciones para el uso de estas drogas son específicas: narcolepsia (somnia constante a la que se suman ataques de sueño por una perturbación del sueño REM que aparece repetida y abruptamente durante los períodos de vigilia del paciente) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños (*attention-deficit/hyperactivity disorder* o ADHD). Los psicoestimulantes, dadas sus propiedades anorexígenas, han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de la obesidad. Actualmente, en los programas que contemplan no solamente el adelgazamiento sino también el mantenimiento del peso alcanzado, se restringe la utilización de estos fármacos dada la escasa eficacia a largo plazo y la potencialidad de abuso y dependencia que presentan.

MECANISMO DE ACCION

Estas drogas son agonistas indirectos de los sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. Actúan liberando noradrenalina, dopamina y serotonina de las terminales nerviosas presinápticas. Además, la anfetamina inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina, y puede actuar a altas dosis como agonista directo sobre receptores serotoninérgicos. También se ha observado un leve efecto inhibitor de la MAO. Como resultado se observa aumento del estado de alerta, anorexia, estimulación motriz, euforia y estimulación simpática (aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica con disminución refleja de la frecuencia cardíaca).

FARMACOCINETICA

La **anfetamina** presenta buena absorción por vía oral. Su vida media β es de 8-12 horas, requiriendo varias dosis diarias. Se trata de una droga liposoluble, por lo tanto atraviesa la barrera placentaria y alcanza altas concentraciones en el SNC. Parte se metaboliza en el hígado y parte se elimina sin modificar por orina.

El **metilfenidato** también tiene buena absorción por vía oral. Clínicamente su efecto dura hasta 4 horas, por lo que se administra en 3-4 tomas diarias. La concentración que alcanza en el cerebro sería mayor que la plasmática. Se metaboliza por enzimas hepáticas microsomales.

A diferencia de las demás sustancias, la **pemolina** posee una vida media β larga, siendo posible su administración en una sola toma diaria. Se metaboliza a nivel hepático en un 60 % y el resto se elimina por orina sin sufrir modificaciones.

EFFECTOS ADVERSOS

Dentro de los **efectos adversos** (figura 8), se destacan los producidos a nivel del SNC: insomnio, ansiedad y disforia (más frecuente en niños) son los más comunes a dosis terapéuticas.

Otros efectos adversos son el aumento de la tensión arterial, palpitaciones, temblores, cefalea, dolor abdominal y disuria (por estímulo sobre el esfínter vesical).

En los casos de sobredosis se produce un cuadro simpaticomimético (midriasis, hipertensión, taquicardia, hipertermia) acompañado frecuentemente de psicosis tóxica o delirium. Los pacientes pueden estar irritables o tener una actitud paranoide.

Los casos de mayor gravedad presentan hipertensión, hipertermia, arritmias y/o convulsiones que pueden provocar la muerte del paciente.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la administración de bloqueantes adrenérgicos y medidas de sostén. En los casos de delirium, puede agregarse un antipsicótico como tratamiento sintomático.

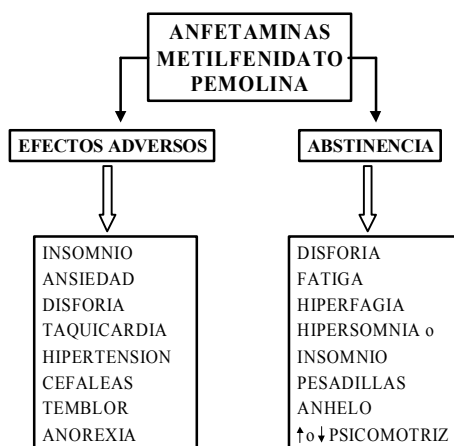
Se dijo anteriormente que las anfetaminas tienen potencial adictivo. Esto se observa más frecuentemente en individuos que padecen trastornos mentales tales como trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Tienen efecto euforizante, aumentan la confianza aminorando los rasgos fóbicos, pero también producen labilidad emocional, irritabilidad e insomnio.

Con el uso crónico a altas dosis puede aparecer un cuadro de descompensación psicótica (ideas de referencia, ideación delirante de tipo paranoide, alucinaciones, etc.). Si bien no se observan signos físicos de **abstinencia** (figura 8), luego de suspensión los pacientes pueden presentar ánimo disfórico, fatiga, hipersomnia o insomnio, hiperfagia, pesadillas y retraso o agitación psicomotriz, sueños vívidos y, períodos más prolongados, anhedonia, *drug craving* (anhelo). Estos pacientes deben ser estrictamente monitoreados por el riesgo de aparición de cuadros depresivos graves y de abuso de drogas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Antes y durante el uso de un psicoestimulante debe monitorearse la función cardíaca. No deben administrarse en pacientes con taquiarritmias ni en niños con tics o disquinesias, ya que pueden empeorar el cuadro. Si se decide indicar pemolina, debe realizarse un estudio de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Está contraindicado el uso de pemolina en pacientes con enfermedad hepática preexistente, pudiéndose optar por anfetamina o metilfenidato en dosis menores a las habituales. En caso de patología renal se prefiere usar metilfenidato.

Figura 8: Psicoestimulantes centrales de uso médico.
Efectos adversos y abstinencia.



ETANOL

MECANISMO DE ACCION

Durante años fue considerado como el único mecanismo de acción del etanol, la fluidificación y desorganización de la membrana plasmática (acción inespecífica). Actualmente se sabe que posee la capacidad de aumentar la inhibición sináptica del GABA actuando sobre el receptor GABA_A. Por otro lado, a nivel de los receptores de aminoácidos excitatorios como el Glutamato, el etanol actúa sobre los receptores NMDA inhibiendo las corrientes de iones activadas por dicho neurotransmisor.

El receptor 5-HT₃ se localiza en interneuronas inhibitorias. El efecto de la serotonina es potenciado por el alcohol a bajas concentraciones, resultando en un mayor impulso inhibitorio a través de estas interneuronas.

FARMACOCINETICA

ABSORCION

Se produce a nivel del estómago, intestino delgado y colon. La velocidad de absorción depende de múltiples factores tales como la presencia o ausencia de alimentos, el tiempo de vaciamiento gástrico, la cantidad de alcohol ingerida, etc. En condiciones normales el pico plasmático se produce dentro de los 30-60 minutos de la ingestión.

DISTRIBUCION

Se distribuye uniformemente por todos los tejidos y líquidos del organismo. Es importante remarcar que la placenta no escapa a esta condición, logrando el alcohol acceso libre a la circulación fetal.

METABOLIZACION

Se oxida por completo en una proporción del 90-98%. Esto ocurre principalmente en el hígado. La enzima encargada de su metabolización es la alcohol deshidrogenasa, la cual requiere nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) como aceptor de hidrógeno. El etanol también puede ser biotransformado por acción de la oxidasa microsómica de función mixta, enzima que aumenta su actividad en individuos que consumen alcohol con regularidad. El acetaldehído que resulta de la acción de estas enzimas, es convertido por la acetaldehído deshidrogenasa en ácido acético el cual ingresa al ciclo de Krebs o se emplea en diferentes reacciones anabólicas que participan en la síntesis de colesterol, ácidos grasos y otros constituyentes tisulares. El disulfiram inhibe a la acetaldehído deshidrogenasa, aumentando las concentraciones de acetaldehído y generando un síndrome caracterizado por: rubor facial, cefalea, náuseas, vómitos, sudoración, hipotensión arterial, visión borrosa, confusión y dificultad respiratoria.

ELIMINACION

El etanol posee cinética de eliminación de orden 0.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

SNC: El etanol es un depresor del sistema nervioso central. Sin embargo en un primer momento resulta estimulante debido a la depresión de mecanismos inhibidores centrales. También produce alteraciones en los procesos mentales que dependen de la capacitación y la experiencia, evidenciándose por la alteración en los simuladores de vehículos. Posteriormente disminuye la memoria y la concentración. Cuando la intoxicación es más grave, se produce depresión de la conciencia, coma y muerte.

Aparato cardiovascular: A dosis moderadas de etanol no se observan grandes cambios sobre la presión arterial, el gasto cardíaco, ni la fuerza de contracción muscular. A nivel cutáneo se produce vasodilatación, con aumento de la sudoración y pérdida de calor que ocasiona disminución de la temperatura corporal.

A altas dosis se produce depresión cardiovascular debido principalmente a factores vasomotores centrales. También se deprime el mecanismo regulador de la temperatura a nivel central.

Aparato respiratorio: A concentraciones moderadas la respiración se puede estimular o deprimir, no sucediendo lo mismo a altas concentraciones donde se produce depresión. Es de destacar que en todos los casos hay disminución de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono.

Tubo digestivo: El etanol estimula la secreción de ácido gástrico, por lo que se desaconseja su consumo en los pacientes que padecen gastritis o úlcera péptica. Las bebidas alcohólicas con concentraciones mayores al 40%, irritan la mucosa y producen vasodilatación con edema e inflamación. También producen gastritis erosiva y potencian la lesión causada por aspirina.

Hígado: La acumulación de grasa en el hígado es consecuencia de la metabolización del etanol. La ingestión regular de cantidades moderadas de alcohol, produce aumento de la concentración de acetaldehído, sustancia tóxica y reactiva responsable de la hepatitis alcohólica y su progresión a la cirrosis.

Riñón: Ejerce un efecto diurético debido a que produce inhibición de la secreción de ADH.

Efectos teratogénicos: Síndrome fetal alcohólico: consiste en disfunción del SNC; anomalías faciales como fisuras palpebrales cortas, microftalmia, micrognatia, nariz pequeña; anomalías cardíacas; alteración de los genitales externos y alta susceptibilidad a las infecciones por trastornos inmunitarios.

Es de destacar que el alcohol parece ser la causa más frecuente de deficiencia mental inducida por efecto teratogénico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

-Los neuro y psicofármacos depresores del sistema nervioso central son potenciados por la administración concomitante de etanol.

-Potencia la hepatotoxicidad de los fármacos que presentan este efecto adverso.

-En el bebedor crónico se produce inducción enzimática hepática que incrementa la depuración de fármacos metabolizados por este sistema.

NEUROACTIVADORES COGNITIVOS

INTRODUCCION

Tanto la demostración de déficit en la neurotransmisión colinérgica en pacientes con demencia tipo *Alzheimer* como las pruebas de que el sistema colinérgico está implicado en los procesos de aprendizaje, generaron la búsqueda de fármacos que tuvieran la propiedad de activar dicho sistema. La neurotransmisión colinérgica modula la memoria y el aprendizaje. Estudios *postmortem* en pacientes con *Alzheimer* evidencian placas seniles y redes neurofibrilares a nivel cerebral además de pérdida de células colinérgicas en septum y núcleo basal de *Meynert* y disminución de la concentración de colina acetil transferasa.

En síntesis, queda claro que el daño cognitivo en pacientes con enfermedad de *Alzheimer* se relaciona en parte con el déficit colinérgico. Por tal motivo, se han intentado tratamientos con fármacos que, por distintos mecanismos, pudieran aumentar la disponibilidad de acetilcolina. En un principio se utilizaron la colina y la lecitina como precursores colinérgicos, pero los estudios posteriores no mostraron resultado significativo. Otros intentos reconstitutivos incluyeron el uso de agonistas muscarínicos o nicotínicos, también con escaso resultado hasta la fecha. Un tercer grupo de neuroactivadores cognitivos presenta como mecanismo de acción, la inhibición de la acetilcolinesterasa para impedir el metabolismo de la acetilcolina. La **fisostigmina** fue la primera utilizada dentro de este grupo en el que también se incluyen, entre otros, la **galantamina**, la **rivastigmina**, el **donepezilo** y el **tacrine**. Constituyen un tratamiento paliativo para estadios tempranos, dado que la progresión de la enfermedad va produciendo la muerte neuronal. Los resultados tampoco revelan marcada eficacia, lo que podría deberse a que habría otros neurotransmisores implicados en la enfermedad de Alzheimer. Por tal motivo, se ha empezado a explorar en terapias reconstitutivas con fármacos que actúan sobre otras vías de neurotransmisión. Tal es el caso de la **selegilina** que, como sabemos, se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Algunos estudios sugieren su utilización en dosis de 10 mg sosteniendo que podría aumentar la *performance* en la atención, la memoria y el aprendizaje. El fundamento de su utilización contaría con dos ejes. El primero, que el sistema monoaminérgico también está implicado en la cognición, y el segundo, que la selegilina tendría efecto antioxidante (por su inhibición de la MAO B), lo que podría prevenir la muerte celular.

Otra vía de abordaje para el tratamiento de la enfermedad de *Alzheimer* enfatiza en el aumento del metabolismo celular. Los **nootrópicos** son aumentadores metabólicos putativos, sintetizados originalmente como derivados gabaérgicos. El primero fue el **piracetam** pero luego aparecieron otros como el **aniracetam** que también se utiliza en la Argentina. Sin embargo, los estudios no demuestran un efecto cognitivo claro, pero sí, efectos variables en el humor.

En este texto se desarrollarán las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de dos inhibidores de la acetilcolinesterasa aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) que son el **tacrine** y el **donepezilo**.

TACRINE

Es un inhibidor reversible y no competitivo de la acetilcolinesterasa, tanto plasmática como tisular. Produce inhibición alostérica uniéndose a una región hidrofóbica en la superficie activa de la enzima.

Tiene rápida absorción luego de su administración por vía oral, alcanzando el pico plasmático luego de 2 horas. Circula unido a proteínas plasmáticas en un 55%. Es metabolizado por el citocromo P450 y su vida media de eliminación es de 2 horas, incrementándose en pacientes ancianos y/o con patología hepática. Debido a su alta liposolubilidad, su concentración es 10 veces mayor en el cerebro. Interactúa con drogas que también son metabolizadas por el citocromo P450. Debe tenerse en cuenta su interacción con teofilina, a la cual duplica su vida media de eliminación y su concentración plasmática.

Los efectos adversos más comunes son **nauseas, trastornos gastrointestinales, taquicardia y hepatotoxicidad**, por lo que debe monitorearse la función hepática quincenalmente durante las primeras 16 semanas de tratamiento, mensualmente durante otros dos meses y luego en forma trimestral. Otros efectos adversos son cefaleas y ataxia. Actualmente es poco utilizado por el riesgo de hepatotoxicidad que requiere monitoreo frecuente.

Se administra en dosis de 10 mg a 40 mg cuatro veces por día.

DONEPEZILO

Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, que produce un aumento dosis dependiente de la acetilcolina a nivel sináptico. Tiene mayor selectividad por la acetilcolinesterasa cerebral en comparación con la gastrointestinal.

Administrado por vía oral tiene buena absorción, la cual no se modifica por la presencia de alimentos. En pacientes ancianos el pico plasmático se produce a las 5 horas y su vida media de eliminación es de aproximadamente 104 horas. Se metaboliza a través del sistema citocromo P450.

En general a dosis terapéuticas es bien tolerado, aunque pueden observarse **nauseas, diarrea, insomnio, calambres musculares, fatiga y anorexia**.

Las dosis habituales son de 5-10 mg/día. Varias son las ventajas que presenta sobre el tacrine y que hacen que este fármaco lo haya reemplazado como tratamiento de primera elección en la enfermedad de Alzheimer. Estas son, la escasa hepatotoxicidad del donepezilo y su vida media larga que permite administrarlo en una toma diaria. Otras ventajas son su selectividad sobre la acetilcolinesterasa del sistema nervioso central y que su absorción no se ve modificada por los alimentos.

Finalmente el donepezilo demostró mejoría cognitiva en los inicios de la enfermedad dado que con la progresión de la misma, la eficacia va disminuyendo.