

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR PÁNICO

Por MARCELO CETKOVICH-BAKMAS* y ESTEBAN TORO-MARTÍNEZ**

RESUMEN

El trastorno de pánico, con o sin agorafobia, es una condición sumamente frecuente que requiere un abordaje terapéutico integral. Entre el 30 y el 50% de los afectados puede presentar agorafobia y un 50% puede presentar depresión en algún momento de su evolución. De allí la importancia del tratamiento, cuyos objetivos principales deberán ser: 1) reducción de la severidad de los episodios y de su frecuencia, 2) reducción de la morbilidad y 3) mejoría del funcionamiento del paciente. La alta incidencia de comorbilidades (prolapso de válvula mitral, hipertiroidismo, adicciones, anemias, psicosis, trastornos afectivos), así como de patologías contundentes, hace que el diagnóstico cuidadoso deba ser un primer paso insoslayable en esta patología. Dentro del tratamiento psicofarmacológico se destacan las benzodiazepinas de alta potencia (alprazolam, clonazepam) y los antidepresivos. Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos muy utilizados pero que requieren un conocimiento acabado por parte del especialista, dado que cada una de ellas presenta características diferenciales. Su mecanismo de acción implica la regulación alostérica del receptor gabaérgico. Entre los primeros antidepresivos utilizados para este trastorno se encuentran los tricíclicos y los IMAO, que siguen representando el "gold standard" terapéutico. En los últimos años es mucha la información que destaca el rol de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para este trastorno, apoyados en su benéfico perfil de efectos colaterales. Se destacan la fluoxetina, el citalopram, la paroxetina y la fluvoxamina. Sin embargo la posibilidad de interacciones con los citocromos de la familia P450 es significativa y debe ser siempre tenida en cuenta. Últimamente los antidepresivos duales (agonistas noradrenérgicos y serotoninérgicos) como la mirtazapina y la venlafaxina, se presentan como drogas muy prometedoras.

ABSTRACT

Panic disorder with or without agoraphobia is a highly prevalent condition that requires an integral therapeutic management. 30 to 50% of affected patients could present agoraphobia and 50% could present depression at any moment of evolution.

* Centro de Psiquiatría Biológica. F. De Vittoria 2324, (1425) Buenos Aires, Argentina.
E-Mail: ctkdoc@unifax.com.ar.

** Médico Psiquiatra. Coordinador de Programas de Actualización de Farmacología. Departamento de Docencia e Investigación, Hospital "José T. Borda", Universidad de Buenos Aires, Argentina.

For this reason the importance of proper treatment that whose main targets must be: 1) reduction in number and severity of episodes. 2) reduction in morbidity and 3) improvement in patient's general functioning. High incidence of comorbidities (mitral prolapse, hipertiroidism, addictions, anemia, psychotic disorders, etc.) and confudent pathologies, make a careful diagnosis the needed first step in this condition. Psychopharmacological treatment includes high potency benzodiazepines (alprazolam, clonazepam) and antidepressant drugs. Benzodiazepines are a heterogeneous group of drugs, highly used by specialists, but that require a deep knowledge of their properties, because of their different characteristics. Mechanism of action is through agonism on GABA receptors. The firsts antidepressants utilized in panic disorder were tricyclics (imipramina) and MAOI, and they still represent the "gold standard". In last years, big attention has been paid to the use of the selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI), due to their low incidence of side effects. They include fluoxetine, paroxetine, citalopram and fluvoxamine. But risk of pharmacokinetic interactions on CYP450 is significative and must be taken in account. Most recently, dual drugs (norepinephrine-serotonine agonists) like mirtazapine and venlafaxine, presents as promising prospects.

PALABRAS-CLAVE: Pánico, agorafobia, depresión, psicofarmacología, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, ISRS, antidepresivos duales.

KEY WORDS : Panic, agoraphobia, depression, psychopharmacology, benzodiazepines, antidepressants tricyclics, SSRI, antidepressants duals.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por pánico (con o sin agorafobia) es una entidad frecuente, que merece por la gravedad de su sintomatología y por el riesgo mórbido que implica, una aproximación integral que incluya el abordaje médico, el psicológico y el social. Esta enfermedad presenta una prevalencia que oscila entre el 1.6 y 2.2% de la población general, mayor riesgo para el sexo femenino (relación hombre/mujer: 1/2) y una edad de comienzo situada en la segunda década de vida, aunque se describen formas de comienzo prepuberales y tardías (en la tercera edad).

Aproximadamente, entre el 30 y el 50% de los afectados de pánico sufren de ago-

orafobia; 50% pueden presentar depresión en el curso de la enfermedad, representando la asociación pánico/depresión el 30% de las primeras consultas. Esta asociación implica un considerable aumento del riesgo de suicidio, disfunción social-familiar y abuso de sustancias legales o ilegales.^{1,2}

Los objetivos del tratamiento serán: 1) reducción de la severidad de los episodios y de su frecuencia, 2) reducción de la morbilidad y 3) mejoría del funcionamiento del paciente.

El dispositivo del tratamiento adopta en la mayoría de los casos la modalidad ambulatoria (la internación se reserva para

los casos de depresión asociada a riesgo de suicidio y en los casos de severos trastornos del eje II) y habitualmente se inicia luego de una consulta por guardia, luego de confundirse el episodio con una urgencia médica (por parte del paciente).

Para los fines terapéuticos se deberá evaluar la presencia de distintas condiciones que pueden exteriorizarse con ataques de pánico: 1) uso y abstinencia de cocaína y anfetaminas; 2) uso de marihuana en sujetos predispuestos, intoxicación por metilxantinas; 3) uso de sustancias psicodislépticas (éxtasis, símiles al LSD); 4) estados tirotóxicos (por hipertiroidismo o por consumo abusivo de hormonas tiroideas); 5) prolapso de válvula mitral; 6) epilepsias parciales; 7) tumores cerebrales; 8) estados anémicos; 9) ansiedad flotante en la personalidad limítrofe, y 10) psicosis que presenten pánico como síntoma asociado (formas de comienzo pseudoneuróticas de esquizofrenia, esquizofrenias, psicosis de angustia-felicidad y trastornos del humor bipolares).³

La evaluación del paciente con pánico incluirá en consecuencia una completa evaluación psiquiátrica de trastornos clínicos psiquiátricos, de trastornos de personalidad, de estilos de personalidad, de estilos cognitivos, del funcionamiento sociofamiliar y del estado médico general. Esto último deberá incluir por lo menos tres mediciones complementarias: 1) hemograma, 2) EEG (activado) y 3) eje tiroideo. En mujeres delgadas puede agregarse ECG/Ecocardiógrama.

En este capítulo se reseñarán las pautas del tratamiento farmacológico de esta entidad, revisando la bibliografía pertinente a ensayos clínicos, destacando las principales características farmacológicas de las

principales drogas utilizadas. Los autores han privilegiado profundizar en detalle el estudio de la farmacología de las benzodiazepinas (BZD) por ser un grupo de drogas de alto impacto en la prescripción por parte de psiquiatras, médicos generales y pacientes (por autoprescripción) en nuestro medio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se han descrito hasta la fecha cuatro clases de psicofármacos que han probado su eficacia en pánico a través de estudios controlados. Estos son las BZD, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la MAO (IMAO).

Se deberán ponderar las características del paciente, los costos de las drogas y las preferencias del sujeto a la hora de seleccionar el fármaco. Por ejemplo las BZD se utilizarán en aquellos casos en que se requiera un rápido inicio de acción (la disfunción del trastorno es tal que es inminente un deterioro en su rendimiento: riesgo de despido, de pérdida de regularidad en el estudio o de separación). Pero se deberán evitar en los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o dependencias a éstas. Los ISRS pueden presentar un perfil ventajoso caracterizado por la buena respuesta terapéutica (con latencia de inicio del efecto) sin el riesgo de dependencia que las primeras conllevan. Sin embargo la presencia de efectos adversos sexuales se torna un escollo farmacodinámico a resolver para garantizar el cumplimiento al tratamiento. Los ATC presentan su clásico perfil de efectos autonómicos que limitan la dosificación o retardan su titulación y los IMAO ofrecen las restricciones dietarias y farmacológicas como

principal desventaja. A pesar de que éstos han demostrado hace años su singular eficacia, habiéndose constituido de hecho en la referencia farmacológica para los estudios de nuevas drogas, en la actualidad se encuentran en una segunda línea terapéutica.^{4,6}

El tratamiento agudo del episodio debe durar unas 12 semanas, y una vez conseguida la remisión debe mantenerse el mismo durante 12 a 18 meses, intentándose luego una suspensión gradual del mismo. Aproximadamente entre el 55% y el 70% de pacientes tiene chances de recaer. En estos casos se reiniciará la medición.⁷

En general se recomienda para pacientes que no mejoran en las primeras 4-8 semanas, la reevaluación del diagnóstico, la combinación con psicoterapia cognitivo-conductual o la modificación del esquema farmacológico.

BENZODIAZEPINAS

Características farmacológicas

1. Relación estructura-actividad y perfil farmacológico

La estructura química de las BZD resulta del 2-amino-4-oxi-benzodiazepina, siendo el núcleo primario de la estructura un anillo benzodiazepínico de siete miembros. Las propiedades en común del grupo surgen por la estructura 1,4 benzodiazepínica, por el residuo Cl⁻ en posición 7 y por el grupo fenilo en posición 5. El alprazolam surge del agregado un anillo heterocíclico que une las posiciones 1 y 2 del anillo principal.⁸

En el tamizaje de las BZD se utilizan modelos animales de ansiedad para valorar el perfil ansiolítico de las mismas.

Estos se basan en una situación conflictiva, entre un deseo y un castigo que se aplica como consecuencia de la conducta ejecutada por el animal. Se interpreta como efecto ansiolítico, debido a la acción de la droga, a la conducta que el animal ejecuta sin temer al castigo. A esto se denomina desinhibición conductual. Los modelos más frecuentemente utilizados son: 1) el test de Geller-Seifter: la rata es premiada con comida pero castigada con choques eléctricos; 2) el test de Vogel: donde la rata sedienta es castigada cada vez que se provee de agua; 3) el test de locomoción sancionado: el roedor debe trasladarse de un sector de piso metálico a otro y se le aplican distintas descargas; 4) test de conducta social: se mide la tasa de respuestas del animal ante lo nuevo (sitios) o luminoso (iluminación). La administración de BZD aumenta la responsabilidad durante la aplicación del choque estresante (electricidad o lo nuevo o luminoso). Estos cambios conductuales están validados por mediciones de corticoesteroides, de ACTH y de nora-drenalina hipotalámica.

2. Propiedades farmacológicas

Todas las BZD presentan propiedades sedativas, ansiolíticas, hipnóticas (puesto que en definitiva será una cuestión de dosis), anticonvulsivantes y miorelajantes. Por sus propiedades ansiolíticas, relajantes, sedativas y por interferir con la memoria anterógrada pueden utilizarse como medicación anestésica previa (MAP). El efecto sobre la memoria se observa principalmente con la BZD de alta potencia (ver más adelante) y en dosis I. V.

A diferencia de los barbitúricos (BT), que son depresores no selecti-

vos del SNC, las BZD afectan al mismo con una topografía diferencial. Se postula que el efecto ansiolítico y sedativo ocurre por acción a nivel del sistema límbico, la acción miorrelajante por acción a nivel de la médula espinal, el efecto hipnótico por acción a nivel del sistema activador reticular ascendente, el efecto anticonvulsivante por acción en múltiples sitios por la potenciación gabaérgica (ver más adelante) y el efecto amnésico por acción a nivel de hipocampo. En cuanto a las propiedades hipnóticas, las BZD disminuyen el tiempo de latencia del sueño, disminuyen los despertares espontáneos, aumentan el tiempo total del sueño, disminuyen las fases 1, 3 y 4 del sueño de ondas lentas (SWS), aumentan o disminuyen la fase 2 del mismo (la bibliografía es controvertida) y disminuyen la duración del sueño REM. Sin embargo, aumentan el número de REM y de ciclos, con lo que aumenta el número de sueños. El rebote consecuente con la discontinuación trae aparejado un incremento del REM que es el responsable de las pasadillas y los sueños bizarros.

3. Mecanismo de acción

Existen en el SNC sitios de unión de alta afinidad, saturables y estereoespecíficos para BZD. Estos sitios se denominan receptores a BZD. Se han descrito tres sitios de recepción a BZD en función de su afinidad por triazolopiridinas y betacarbolinas: tipo I (w1) que es el más frecuente en el SNC, presentando alta afinidad por los compuestos recién mencionados; el tipo II (w2) de baja afinidad y localización en hipocampo, estriado y médula espinal, y el tipo III que es insensible a las BZD y que se localizaría en el cerebelo. Los tipos I y II se localizan en todas las capas del neocórtex.

Estos receptores se encuentran formando parte de una estructura mayor, glicoprotéica, compuesta por cinco subunidades (a, b, g, d y retinal-rho), que conforman el sitio de recepción para el neurotransmisor inhibitorio GABA. Cada una de estas subunidades presenta cuatro regiones de membrana compuestas por 20-30 aminoácidos hidrofóbicos. Se postula que la subunidad a se asocia a la función receptora a las BZD mientras que las subunidades b, d, g y s (esta última sería la quinta subunidad en lugar de rho para algunos autores) se vinculan con el agonismo GABA. Esta estructura compleja, oligomérica (pentamérica) se encuentra asociada y delimitando un ionóforo de cloro, que cumple la función de regular la entrada del mismo al interior de la neurona produciendo una hiperpolarización postsináptica que producirá en definitiva el efecto inhibitorio. A esta estructura se la conoce con el nombre de Complejo Receptor GABA-A. La presencia del GABA facilita la unión de las BZD a sus sitios y viceversa. Las BZD en el hipotético caso en que no hubiere GABA en el SNC carecerían de efecto farmacológico, puesto que producen su efecto en presencia del GABA. De este modo las BZD actuarán amplificando la respuesta del GABA sobre su receptor, siendo entonces moduladores alostéricos positivos y no verdaderos agonistas gabaérgicos, como erróneamente suele repetirse. De hecho las BZD aumentan la frecuencia de apertura del ionóforo de cloro inducida por GABA. Las diferentes variaciones de las subunidades explicarían los diversos perfiles entre las BZD y otros tipos de ligandos.

Es interesante resaltar que a nivel de los sitios receptores a BZD se unen

otros compuestos de comportamientos diferentes: otros agonistas (zolpidem, zopiclona y zaleplon), antagonistas competitivos (flumazenil -droga utilizada en unidades de terapia intensiva para las intoxicaciones benzodiazepínicas-), agonistas parciales y agonistas inversos. Estos últimos son compuestos que tienen afinidad por el receptor pero una actividad intrínseca de signo opuesto, de modo que inducen el cierre del ionóforo, siendo ansiogénicas. Constituyen un ejemplo de estas las b-carbolinas. También se han descrito ligandos endógenos como el inhibidor de unión de diazepam, que estaría involucrado en mecanismos fisiológicos (regulación de actividad neuronal, sueño) y en la fisiopatología del estupor recurrente idiopático (que responde al flumazenil). Además hay que destacar que se ha encontrado en cerebros humanos de la década de 1940 (previo al desarrollo de BZD) N-desmetilidiazepam surgiéndose una producción endógena o un ingreso de estas sustancias a través de la dieta o del ambiente.²⁻¹¹

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LAS
BENZODIAZEPINAS SEGÚN SU
POTENCIA

ALTA POTENCIA	BAJA POTENCIA
Alprazolam Clonazepam Lorazepam Bromazepam	Diazepam Clordiazepóxido Clorazepato

4. Clasificación según su potencia

Las benzodiazepinas han sido clasificadas en base a su potencia relativa para producir efectos farmacológicos, fundamentalmente en lo que se refiere a la sedación. Así tenemos BZD de alta

potencia (alprazolam, clonazepam, lorazepam, bromazepam) y BZD de baja potencia (diazepam, clordiazepóxido, clorazepato). (ver Tabla I).

Es importante resaltar que la potencia no significa efecto. Cuando se dice que la droga A (por ejemplo: alprazolam) es más potente que una droga B (por ejemplo: diazepam), lo que se está resaltando es que la primera obtendrá su efecto en menores dosis. Un determinante de la potencia es la afinidad de la droga por su receptor.

5. Principales características farmacocinéticas

El principal determinante del efecto farmacológico de estas drogas será el grado de ocupación del receptor. Por lo tanto éste dependerá de la disponibilidad de aquellas en la biofase, dependiendo esto de sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto los procesos que afecten a la misma adquirirán máxima importancia. Estos procesos son farmacocinéticas.

Para las vías de administración se destacan la oral para todas las BZD, la intramuscular, para el lorazepam y el midazolam, y la intravenosa. Esta última es la que se utilizará en caso que sea necesario administrar el diazepam por vía parenteral tomando como precaución su administración lenta, diluida en la sangre del paciente para contrarrestar el riesgo de depresión respiratoria que implica la combinación de la droga con su excipiente alcohólico. No está indicada la vía intramuscular para el diazepam porque existe riesgo de precipitación y porque la absorción es errática.

Siguiendo una sistemática clásica se mencionará que la absorción de las BZD es rápida y completa. Que al tratarse de

compuestos liposolubles y lipofílicos (con excepción del oxazepam) presentan un elevado volumen aparente de distribución (gran captación tisular) y una alta unión a proteínas plasmáticas (que puede ser objeto de competencia con otras drogas y que torna ineficaz la diálisis en los casos de intoxicaciones). El diazepam presenta circulación entero-hepática razón por la cual presenta un segundo pico plasmático a las 12 horas aproximadamente, mientras que el primer pico lo presenta luego de los 30 minutos aproximadamente.

La biotransformación ocurre principalmente en el hígado, dando metabolitos activos e inactivos, excretándose luego por orina. Es la biotransformación la cuestión farmacocinética de mayor relevancia y sirve de base para una útil clasificación en dos grupos:

Grupo I. BZD que siguen procesos oxidativos que originan metabolitos activos (reacciones de fase I) y luego procesos de síntesis como por ejemplo con ácido glucurónico (reacciones de fase II) que originan metabolitos inactivos e hidrosolubles. El paradigma de este grupo es el diazepam que produce desmetyl-diazepam, temazepam y oxazepam. Otro ejemplo lo constituye el clordiazepóxido (primera BZD sintetizada) que produce desmetyl-clordiazepóxido, demoxepam, desmetyl-diazepam y oxazepam. Todos estos metabolitos tienen sus propias cinéticas, son activos y se originan por reacciones (oxidativas) de fase I. Luego, se conjugan con ácido glucurónico y se excretan por orina.

Grupo II. Son aquellas que no atraviesan reacciones oxidativas, no producen metabolitos activos y que atraviesan reacciones de fase II, dando conjugados glucurónidos que se excretarán

por orina. Son ejemplos el lorazepam -el más importante-, oxazepam y temazepam. La importancia de disponer de estos fármacos radica en que las enzimas encargadas de la glucuronización son más resistentes a la enfermedad hepática y se encuentran presentes en otros órganos, razón por la cual se eligen estos fármacos en casos como el alcoholismo donde la función hepática se encuentra comprometida.

A estos dos grupos se puede agregar un tercero integrado por BZD que dan productos hidroxilados activos (por hidroxilación alifática), de escasa relevancia clínica, distintos del oxazepam como lo son las triazolobenzodiazepinas: alprazolam, triazolam y midazolam o por BZD que por nitrorreducción dan metabolitos inactivos como el nitrazepam y el clonazepam (este último se conjuga por acetilación).

La biotransformación del diazepam en cuanto a reacciones de fase I está a cargo del sistema citocromo P450 C19 y 3A4, mientras que la del alprazolam y triazolam está a cargo del CYP 450 3A4. La inhibición de este último por la nefazodona aumenta la concentración plasmática del primero en un 200% y del segundo en un 500%.

6. Vida Media: definición, importancia en la duración del efecto, dosis única y múltiple.

Por definición, la vida media es el tiempo en el cual, la concentración plasmática de una droga "cae" en un 50% en un determinado compartimento. En el caso de las BZD, aquellas que se depuren rápidamente del organismo se conocerán como de vida media ultracorta, corta e intermedia. Estas drogas en general se acumulan en el organis-

mo en menor magnitud, pero también más rápidamente que las de vida media prolongada.

El comienzo y duración de acción de las BZD se relaciona con la absorción, ingreso en el SNC y unión al sitio receptor en el complejo receptor GABA-A. En el caso de una dosis única el principal factor que determina la duración será la liposolubilidad, que a su vez determinará la tasa de absorción, ingreso y egreso del SNC. Entonces se dará la siguiente paradoja: una droga

como el diazepam, de larga vida media (mayor de 24 horas) pero de alta liposolubilidad, presentará ante una dosis única un rápido comienzo de acción, porque se absorberá rápidamente e ingresará a alta velocidad en el cerebro. Sin embargo su duración también será breve porque debido a su liposolubilidad se redistribuirá también a alta velocidad. Es la misma situación que ocurre con el tiopental sódico. El caso contrario ocurrirá con el alprazolam (siendo contrario a una creencia generalizada instaurada en nuestro medio).

TABLA 2

CLASIFICACIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS SEGÚN SU VIDA MEDIA

VIDA ½ PROLONGADA (+de 24 HS)	VIDA ½ INTERMEDIA (12-24 HS)	VIDA ½ CORTA (6-12 HS)	VIDA ½ ULTRACORTA (HASTA 6HS)
Diazepam Clonazepam Clordiazepóxido Clorazepato	Lorazepam Bromazepam Alprazolam Oxazepam	Temazepam	Triazolam Midazolam

TABLA 3

CLASIFICACIÓN INTEGRADA DE LAS BENZODIAZEPINAS
(FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÁMICA)

	ALTA POTENCIA	BAJA POTENCIA
CORTA DURACIÓN	Alprazolam Triazolam Midazolam Lorazepam	Oxazepam Temazepam
LARGA DURACIÓN	Clonazepam	Diazepam Clordiazepóxido Clorazepato Quazepam Halazepam

La vida media de eliminación se tornará clínicamente importante, a la hora de influir en la duración de la acción en un régimen de dosis múltiple y prolongada en el tiempo, porque allí intervendrán las reglas de las cinéticas de acumulación. De este modo el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario (en el cual la cantidad absorbida es similar a la cantidad eliminada) que mantendrá estable la concentración plasmática, será de 4 a 5 vidas medias (que por otra parte es el mismo tiempo que se necesita para eliminar el 95% de la droga del organismo). En este caso existirá una "cobertura" más prolongada con aquellas BZD de vida media larga.

CLASIFICACIÓN SEGÚN VIDA MEDIA (Tabla 2)

- a. Vida media prolongada (más de 24 horas): diazepam, clonazepam, clordiazepóxido (algunos autores consideran que es de vida media intermedia), clorazepato (inicia su metabolismo en el estómago, para algunos autores es de vida media corta).
- b. Vida media intermedia (12-24 horas): lorazepam, bromazepam, alprazolam, oxazepam.
- c. Vida media corta (6-12 horas): temazepam.
- d. Vida media ultra corta (menos de 6 horas): triazolam, midazolam.

Las BZD de vida media larga presentan como desventaja la acumulación y la resaca matinal, y como ventaja principal la menor tendencia a síntomas en el proceso de retiro. Por su parte las BZD de vida media corta presentan como ventaja la falta de resaca y de acumulación, y como desventaja el insomnio por fin de dosis, síntomas de ansiedad inter dosis y síntomas intensos asociados al retiro.

7. Clasificación integrada (farmacodinámica y farmacocinética)

- Benzodiazepinas de alta potencia y corta duración de acción: alprazolam, triazolam, midazolam y lorazepam.
- Benzodiazepinas de alta potencia y larga duración de acción: clonazepam.
- Benzodiazepinas de baja potencia y corta duración de acción: oxazepam y temazepam.
- Benzodiazepinas de baja potencia y larga duración de acción: diazepam, clordiazepóxido, clorazepato, quazepam, halazepam (Tabla 3).

Una posición especial tendría la presentación de alprazolam de liberación prolongada el cual, según Sheehan, presenta una vida media corta pero adquiere, de esta manera, una duración de la acción más prolongada. Esto reportaría una serie de beneficios terapéuticos evitando el efecto de final de dosis y las oscilaciones en los niveles plasmáticos que se traducen en alternancia sintomática.¹²

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentemente citados son sedación, fatiga, ataxia, disartria, trastornos de memoria y debilidad. También se describen: somnolencia, resaca matinal, hiper-salivación e hipersecreción bronquial (particularmente en niños), depresión respiratoria (asociada a una patología hipercápnica o a sustancias depresoras), reacciones paradójales, alteraciones teratogénicas (paladar hendido, espina bífida), síndrome neonatal del bebe fáccido, síndrome neonatal de abstinencia, desorientación en ancianos, caídas con fractura de caderas en ancianos, reacciones paranoides asociadas a valproato (1 caso en reporte aislado, sin embargo es una asociación absolutamente permitida de uso frecuente y seguro

en bipolares, esquizoafectivos y epilépticos), síndromes de abstinencia, tolerancia y dependencia fisiológica.

En cuanto a las reacciones paradójales, Salzman y colaboradores en el grupo de trabajo sobre BZD de la APA informan que se pueden presentar con más frecuencia en niños, ancianos y personalidades patológicas como las fronterizas. Se entiende por reacciones paradójales la presencia de depresión, ansiedad, desinhibición, alucinaciones, desrealización, despersonalización, agitación, pesadillas y delirios. Pueden darse potencialmente con cualquier BZD, pero se han descrito con frecuencia con alprazolam.

En cuanto a la abstinencia el mismo grupo de trabajo propone considerar tres categorías:

1. Rebote: son los mismos síntomas de la enfermedad, pero aumentados en intensidad, que aparecen en el transcurso del retiro gradual de la droga.
2. Recaída: son los síntomas de la enfermedad que motivó la consulta.
3. Abstinencia propiamente dicha: son nuevos síntomas, asociados al retiro, sin importar la dosis sino el tiempo de administración y la brusquedad de la suspensión. Incluyen convulsiones y pueden alcanzar severidad con compromiso vital.

PRECAUCIONES

1. No indicarlas en apnea del sueño (la agrava, contraindicación absoluta).
2. No indicarlas en condiciones hipóxicas-hipercápnicas no tratadas (contraindicación absoluta).
3. Administrarlas con cuidado en personas de edad (no están aconsejadas

por agravamiento de síntomas cognitivos y riesgo de caídas con fracturas), en enfermedad hepática y sujetos que realicen tareas de precisión.

4. No indicarlas en caso de miastenia gravis (contraindicación absoluta).
5. No indicarlas en cuadros de porfiria intermitente aguda (contraindicación absoluta).
6. Cuidado en la suspensión. Se aconseja retiro gradual (ver más adelante).
7. Cuidado en personas con antecedentes de abuso.
8. En combinación con alcohol u otros depresores es alto el riesgo vital.
9. En estos últimos está indicado el flumazenil en dosis repetidas (por breve duración de acción, éste revierte los efectos sedativos-hipnóticos). En casos de sobredosis sin otros depresores son drogas seguras.
10. En el uso pediátrico están indicadas bajas dosis; puede presentarse agitación con desinhibición hasta en un 30% de los casos y con clonazepam se ha reportado hipersecreción del tracto respiratorio superior.
11. El uso en el primer trimestre del embarazo se asocia a un 0,4 a 0,7% de paladar hendido (estudios controvertidos).
12. Altas dosis pueden, en el tercer trimestre, desencadenar síndromes neonatales: bebé flácido, trastornos en la regulación de la temperatura y síndromes de abstinencia.
13. A través de la lactancia se puede pasar hasta un 13% de diazepam y 7% de lorazepam.

INTERACCIONES DE IMPORTANCIA CLÍNICA

1. Alcohol: potenciación de los efectos depresores en el SNC.
2. Cafeína: puede incrementar la sedación.

3. Carbamazepina: aumenta el metabolismo de alprazolam y clonazepam.
4. Clozapina: hipotensión, sedación marcada, paro respiratorio (actualmente se relativiza la contundencia de tal asociación).
5. Cloranfenicol: disminuye el metabolismo de las BZD que siguen vías de oxidación.
6. Estrógenos: disminuyen el metabolismo de las BZD metabolizadas por oxidación.
7. Fenitofina: diazepam y clordiazepóxido aumentan sus niveles. Se ha descrito toxicidad.
8. Fenobarbital: aumenta el metabolismo de Diazepam y potencia efectos depresores.
9. Isoniazida: disminuye el metabolismo del triazolam y aquellas que se oxidan.
10. Itraconazol, ketoconazol y fluconazol: aumentan la vida media del clordiazepóxido y el triazolam.
11. Jugo de Pomelo: inhibe el CYP450 3A4, aumentando las concentraciones del alprazolam, midazolam, triazolam y diazepam.
12. Litio: aumento de la incidencia de efectos adversos sexuales asociados a clonazepam.
13. Macrólidos con excepción de la azitromicina: disminuyen el metabolismo y aumentan los niveles de midazolam y triazolam.
14. Nefazodona: aumenta los niveles plasmáticos de alprazolam (200%) y triazolam (500%).
15. Omeprazol: incremento de ataxia y sedación con BZD metabolizadas por oxidación.
16. Quinolonas: disminuyen el metabolismo del diazepam.
17. Rifampicina: induce el citocromo 3A4.
18. Tabaco: aumento del metabolismo del diazepam y clordiazepóxido por inducción enzimática.

19. Valproato: el diazepam lo desplaza de su unión a proteínas plasmáticas, aumenta las concentraciones plasmáticas de lorazepam y clonazepam.

Dosis equivalentes

Alprazolam	:	0.5 mg
Bromazepam	:	3.0 mg
Clordiazepóxido	:	10.0 mg
Clonazepam	:	0.25 mg
Clorazepato	:	7.5 mg
Diazepam	:	5.0 mg
Lorazepam	:	1.0 mg
Triazolam	:	0.25 mg

EFICACIA CLÍNICA

Al inicio es frecuente la utilización de BZD en combinación con otras drogas elegidas como ISRS o ATC, puesto que con estas últimas la mejoría demora en aparecer varias semanas y las primeras ofrecen la ventaja del rápido inicio de su acción. Se recomienda cautela en cuanto a dosis y duración, porque está descrito el desarrollo de dependencia fisiológica. También se las puede utilizar como monodrogas de primera elección ya que han demostrado eficacia en estudios controlados.

El objetivo de la utilización de las mismas es la reducción de la frecuencia e intensidad de los episodios de pánico, el alivio de la ansiedad anticipatorio (que es un síntoma muy importante y discapacitante) y en forma accesoria la reducción de la evitación fóbica.

El alprazolam ha sido la BZD más estudiada, en diseños controlados contra droga estándar y placebo. Ha demostrado eficacia superior a placebo en el control del pánico, la evitación fóbica y la ansiedad anticipatoria. Además demostró similar eficacia que la imipramina, pero con el agregado de una mayor adherencia al trata-

miento. El análisis de estos estudios demostró que esta droga es eficaz en varias dimensiones de la enfermedad en un rango de dosis de 0.5-6 mg/día, siempre que no tenga asociado un trastorno depresivo primario concomitante.¹³⁻¹⁵

Además han sido estudiados el clonazepam, que demostró eficacia en el estudio doble-ciego, placebo-control; el diazepam, que mostró eficacia en estudios doble ciego y uno controlado contra placebo, y por el último el lorazepam, que demostró equivalencias con alprazolam en tres estudios doble ciego. De este modo se concluyó que estas drogas son igualmente eficaces al alprazolam si se las utiliza en dosis equivalentes. Al mismo tiempo es importante resaltar que la equivalencia vale para el efecto terapéutico (ansiólisis) pero no para los efectos adversos.¹⁶

El agregado de BZD a ATC puede acelerar la respuesta terapéutica pero no mejorar el cumplimiento.

Por último no puede generalizarse como conclusión que todas las BZD presenten eficacia comparable a alprazolam aún utilizando dosis equivalentes, puesto que existe un estudio con clordiazepóxido versus imipramina que arrojó como resultado menor eficacia del primero con respecto del segundo.¹⁷⁻²¹

Efectos adversos comparados, dosificación y duración del tratamiento.

Los efectos adversos por BZD en el trastorno de pánico son similares a los reportados con BZD en otras indicaciones. Los más frecuentemente citados son sedación, fatiga, ataxia, disartria, trastornos de memoria y debilidad. En cuanto al desarrollo de tolerancia y abstinencia, el grupo de expertos de la Asociación Psiquiátrica

Americana ha reportado que no existen datos sobre el uso de largo término de BZD que fundamenten la creencia de la tolerancia y el escalamiento consecuente de la dosis. Con relación al riesgo de adicción, dicho grupo alerta sobre el mal uso y en dosis subterapéuticas como consecuencia de la creencia prejuiciosa sobre el riesgo de adicción o uso recreativo de las mismas.^{6,22}

El retiro de BZD es dificultoso, y se ha reportado que para el alprazolam todos los pacientes presentarán dificultades luego de 6 semanas de tratamiento. En comparación con la imipramina, esta última demostró provocar síntomas en menor frecuencia e intensidad. Comparando la disminución gradual de diazepam versus alprazolam, se informó que no ofrecen dificultades distintas al placebo, al reducir el primer 50% de la dosis. Pero al suspender el resto de la dosis, la segunda droga produjo más síntomas de ansiedad, de rebote y recaída que la primera. El grupo de expertos de la APA conducidos por Salzman ha formulado un principio que es una regla general vigente en la actualidad aún cuando existen reportes que la contradicen. Este principio dice que las BZD de vida media corta presentan una mayor tendencia a producir síntomas de retiro que las de vida media larga.

Se recomienda a la hora de formular el retiro gradual en el trastorno de pánico, proceder con una disminución semanal del 10% de la dosis, en un lapso mínimo de 4 a 6 meses. Existen reportes que proponen el pase de alprazolam a clonazepam en dos semanas. En la primera semana se suspende la primera droga y se instaura la segunda en un rango de dosis equivalente (es decir la mitad). Durante esos 7 días puede agregarse alprazolam en caso de ser necesario. Luego de cumplida la semana, éste será suspendido en forma definitiva y se regularán las dosis de clonazepam. Otros proponen el uso de carbamazepina. Como regla general se puede

formular el gradual pasaje de una BZD de vida media corta a otra de vida media prolongada.^{16,23,24}

En cuanto a las dosis empleadas para lograr el resultado terapéutico los estudios controlados reportaron mayor eficacia con alprazolam en dosis entre 0.5 a 6 mg/día. En general el régimen posológico debe incluir tres o cuatro tomas, lo cual se puede reducir a dos dosis diarias para los comprimidos de liberación sostenida.

Por su parte, la dosis de clonazepam que ha demostrado eficacia antipánico en un estudio controlado es de 1 a 2 mg/día, con un buen perfil de efectos adversos. Es decir que la balanza riesgos/beneficios se inclina a favor de los segundos. Por su vida media larga puede indicarse entre una y dos veces al día. Es una buena opción de salida de BZD.²⁵

Las dosis propuestas para lorazepam repartidos en tres tomas diarias es 7mg/día y las de diazepam oscilan entre 5 a 40 mg/día.¹⁹

Por último, la duración de la etapa de mantenimiento no ha podido aún ser estudiada de manera sistematizada. En estudios comparados contra imipramina, la bibliografía reporta una diferencia a favor de ésta en cuanto a la profilaxis de ataques de pánico, menor ansiedad evitativa y una mayor tasa de abandono de alprazolam cuando se lo compara con el tratamiento agudo. Esto para imipramina es diferente puesto que mantiene estable su tasa de no adherencia. En estudios naturalísticos a tres años (estudios descriptivos, no controlados, basados en las poblaciones clínicas), se observó que los pacientes medicados con alprazolam continuaban con el mismo, mientras que los que habían recibido imipramina habían podido dejarla. De todas maneras esto último debe ser anali-

zado cuidadosamente puesto que una causa podría ser la mala tolerancia a la misma a largo plazo como así también la dificultad para suspender las BZD.

Una recopilación sumamente operativa de los lineamientos generales del tratamiento con benzodiazepinas, es la que elabora Marc Ansseau y la denomina "las diez reglas de la utilización racional de benzodiazepinas ansiolíticas" que mostramos a continuación:⁴

1. No considerar toda ansiedad como patológica. La ansiedad tiene un rol adaptativo esencial en el equilibrio del individuo. Solamente cuando, por su duración o su intensidad, se torna inhibitoria o engendra un grado de sufrimiento incompatible con la vida normal, es que necesita tratamiento.
2. Siempre incluir a la medicación dentro de una estrategia global en vistas a mejorar la higiene vital, la gestión del estrés, la expresión de las emociones y la adaptación al medio. La utilización de técnicas de relajación o de una aproximación psicoterapéutica formal debe ser instrumentados.
3. Siempre explicar al paciente la estrategia terapéutica y la duración estimada del tratamiento. Un tratamiento ansiolítico no debería superar los tres meses. Jamás prescribir benzodiazepinas por tiempos ilimitados.
4. Nunca prescribir más de una benzodiazepina a la vez.
5. Utilizar las benzodiazepinas a la dosis mínima eficaz, adaptada individualmente. Prescribir benzodiazepinas a pacientes capaces de un buen cumplimiento de las directivas terapéuticas. No prescribir BZD en forma ambulatoria a pacientes alcohólicos o adictos a los sedantes, estimulantes o analgésicos.
6. Pasar lo más rápidamente posible de un esquema sistemático a un esquema

- "si es necesario", en prevención de una posología diaria sobredimensionada. Evaluar la posibilidad de disminuir la posología tras las primeras semanas del tratamiento.
7. Reevaluar al paciente regularmente con el objeto de establecer la continuidad de tratamiento. Nunca renovar la prescripción sin una reevaluación de la sintomatología y del contexto. Limitar el tratamiento prolongado con benzodiazepinas a aquellos pacientes en los cuales una aproximación psicológica es imposible o ineficaz.
 8. Nunca sobrepasar las posologías máximas recomendadas, ni siquiera por períodos breves.
 9. Intervenir en forma inmediata en caso de tendencia espontánea al aumento progresivo de la posología, con el objeto de asegurar un mejor respeto del tratamiento. Igualmente, en caso de un aumento injustificado de las posologías prescritas, interrumpir el tratamiento.
 10. Disminuir la posología de manera progresiva, particularmente en los pacientes consumidores de BZDP en altas dosis o durante períodos prolongados. En estos casos establecer el decremento posológico en un plazo de 6 a 8 semanas o más.

ANTIDEPRESIVOS

El uso de antidepresivos, independientemente de la clase a la que pertenezcan (ISRS, ATC e IMAO), apunta a la disminución de la intensidad y frecuencia de los episodios, disminución de la ansiedad anticipatoria, tratamiento de la depresión concomitante y reducción de la evitación fóbica (en forma secundaria).^{21,26,27}

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de ahora en más ISRS, son un grupo de fármacos desarro-

llados casi al unísono en diversos puntos del orbe. Tienen el privilegio de ser los primeros psicofármacos que fueron verdaderamente "diseñados" racionalmente debido a que, teniendo en cuenta el conocimiento de la farmacodinamia de los antidepresivos disponibles hasta entonces, se pensó que una mayor selectividad en el mecanismo de acción redundaría en mejorar en lo concerniente a eficacia, tolerancia y seguridad. La selectividad de acción determinaría menores interacciones con sitios de acción no relevantes para el resultado terapéutico y significativo para los efectos colaterales. (vg: afinidad por los receptores muscarínicos de los tricíclicos).²⁸

Cinco ISRS existen en la actualidad en nuestro medio, Europa y EE.UU. Todos han sido evaluados en el tratamiento del trastorno de pánico, informándose resultados favorables. Sin embargo los ISRS que han cumplido con todos los requisitos de investigación, que incluyen la replicación de resultados, han sido la paroxetina y la sertralina, que son los únicos que tienen aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos, para tal indicación.²⁹

En un estudio doble ciego se comparó la paroxetina contra placebo, al tiempo que ambos grupos recibieron psicoterapia cognitivoconductual. Los pacientes que recibieron paroxetina mostraron mejoría en un porcentaje significativamente mayor. En cuanto al rango de dosis, un estudio evaluó tres niveles de dosis: 40 mg, 20 mg y 10 mg, resultando que la primera fue la única que mostró una respuesta significativamente mayor contra placebo. Este hallazgo fue replicado. De tal modo la paroxetina es eficaz en el trastorno de pánico en dosis de 40 mg/día.

La eficacia de la fluoxetina en el trastorno de pánico ha sido controvertida, si bien un

estudio doble ciego, contra placebo mostro eficacia en dosis de 20 mg/día. Existen estudios que avalarían el uso de sertralina en tres dosis con igual eficacia (50 mg, 150 mg y 200 mg). También fluvoxamina (en dosis de hasta 300 mg/día y citalopram (en dosis de 20-30 mg/día) mostraron eficacia.

La comparación con BZD es difícil, puesto que el tamaño de las poblaciones expuestas a estas drogas es desigual (menor tamaño para ISRS). Sin embargo un meta-análisis de 27 estudios que incluyen más de 2000 pacientes randomizados informa que la magnitud de la respuesta en pánico es mayor para ISRS que para alprazolam (e incluso que imipramina).³⁰⁻³³

Efectos adversos

Los ISRS comparten genéricamente una serie de efectos adversos al tiempo que presentan un perfil de seguridad absolutamente mayor que los ATC. Entre los efectos más frecuentemente reportados se incluyen: cefaleas, irritabilidad, náuseas y otras complicaciones gastrointestinales, insomnio, disfunciones sexuales, ansiedad y temblores. Al igual que los ATC y los

IMAO, pueden producir una exacerbación inicial de la sintomatología que obliga a una titulación lenta, progresiva y a menudo acompañada de BZD. Las dosis de inicio recomendadas para fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram son 10 mg/día, 25 mg/día, 10 mg/día, 50 mg/día y 10 mg/día, respectivamente.

Se ha descrito un cuadro clínico característico asociado a la discontinuación brusca de estos fármacos, caracterizado por: mareos, incoordinación, cefaleas, irritabilidad, escalofríos, síntomas tipo resfrío, fatiga, letargo, náuseas, acompañados de síntomas como angustia, llanto e irritabilidad. Estos síntomas comienzan habitualmente a las 24 horas de suspendida la medicación, o pueden demorarse hasta 72 horas, haciendo su máximo pico de intensidad hacia los 5 días de la suspensión abrupta. Por esta razón es que se indica una suspensión gradual y progresiva para los ISRS de vida media corta como paroxetina y fluvoxamina (aunque también se describe con velafaxina). La fluoxetina, por su larga vida media (incluyendo la de su principal metabolito), estaría eximida de tal recomendación.³⁴⁻³⁶

TABLA 4

POTENCIAL INHIBIDOR DE LAS ENZIMAS DEL CYP450 PARA LOS DISTINTOS ISRS

	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A4
Fluvoxamina	++++	++	0	+++
Fluoxetina (Metabolito)	0	++	+++(++++)	++(+++)
Sertralina (Metabolito)	0	++(++)	+(++)	++(++)
Paroxetina	0	0	++++	0
Citalopam	0	0	0	0

- 0: Efecto desconocido o insignificante.
 +: Efecto leve y habitualmente insignificante.
 ++: Moderado y posiblemente significativo.
 +++: Moderado usualmente significativo.
 ++++: Potente.

Tomado de JUE, G. *Psicofarmacología Práctica* 2001.

Interacciones

Pueden producirse efectos aditivos de depresores con alcohol, antihistamínicos y anticolinérgicos. La paroxetina y la fluvoxamina, asociadas con anticoagulantes tipo war-farina, prolongan los tiempos de sangrado. Se contraindica la combinación con IMAO y con triptofano por la posibilidad de producir un síndrome catastrófico denominado síndrome serotoninérgico, caracterizado por rubor, distrés gastrointestinal, temblores, hipertermia, hiperreflexia, coma y muerte. En realidad la interacción con triptofano produjo cuadros de eosinofilia-mialgia, que obligó en su momento a que la FDA suspendiera la aprobación a dicho aminoácido.

Los ISRS son sustratos del sistema del citocromo P450 (CYP450) y al mismo tiempo son inhibidores del mismo. Esto último es fuente de numerosas interacciones. El tipo de citocromo más afectado es el 2D6, el cual es inhibido en orden decreciente por: paroxetina, fluoxetina, norfluoxetina, sertralina y fluvoxamina.

Los tres primeros presentan consecuencias clínicas significativas por la alta potencia para la inhibición. Por lo tanto deberá evitarse la asociación con drogas que alteren la conducción cardíaca: flecaínida, quinidina, ATC y antipsicóticos. La consecuencia de tal asociación es la posibilidad de trastornos en la conducción con prolongación del segmento QT. La asociación de paroxetina con tioridazina está formalmente contraindicada.

La tabla número cuatro muestra el potencial inhibidor de las isoenzimas microsomales de los distintos ISRS. La tabla número 5 muestra un listado de los sustratos de las mismas. Ambas tablas han sido reproducidas con la autorización de la Dra. Gabriela Jufe.³⁷

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC) E INHIBIDORES DE LA MONOAMINO- OXIDASA (IMAO)

Desde 1964, cuando se reportó la respuesta terapéutica del trastorno de pánico a la imipramina, este fármaco ha sido considerado el gold-standard del tratamiento de la ansiedad paroxística, habiendo demostrado su eficacia en una gran cantidad de trabajos.

Los pacientes requieren de al menos 4 semanas para detectar la respuesta (al igual que con ISRS), alcanzando el total de la misma en 8 a 12 semanas. Dos estudios han demostrado que la clomipramina es al menos tan eficaz como la imipramina. Reportes anecdóticos sugieren lo mismo con amitriptilina.

Las dosis de imipramina debe ser superiores a 150 mg/día, necesitando dosis de hasta 300 mg/día para alcanzar la completa eficacia. En cuanto a clomipramina se reportan dosis menores de 150 mg/día.

Los antidepresivos IMAO han sido ampliamente utilizados en el tratamiento del pánico, pero no existen estudios controlados desde la introducción de tal categoría diagnóstica en el DSM-III de 1980.

Los criterios temporales de duración se ajustan a las generales de tratamiento señaladas en la introducción. Los ATC deben titularse gradualmente porque se ha reportado una altísima sensibilidad a los efectos adversos en los pacientes con pánico.³⁸⁻⁴⁶

ANTIDEPRESIVOS DE TIPO DUAL

Los antidepresivos duales son un grupo de fármacos de uso cada vez más extendido en el tratamiento de los trastornos

TABLA 5

SUSTRATOS DE LAS ISOENZIMAS DEL CYP450
(TOMADO DE JUFE, G. PSICOFARMACOLOGÍA PRÁCTICA, 2001)

CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A4
ATC (desmetilación)	ATC (desmetilación)	Amitriptilina*	Alprazolam
Cafeína*	*Barbitúricos	ATC (hidroxilación)	Amiodarona
Clozapina*	Citalopram	Bupropión*	Amitriptilina*
Haloperidol*	Diazepam*	Clozapina*	Astermizol
Imipramina*	Difenilhidantoína	Codeína*	ATC (desmetilación)
Fenacetina	Imipramina	Debrisoquina*	Bupropión*
Olanzapina	Moclobemida	Desipramina	Cafeína*
Ondansetrón	Omeprazol	Dextrometorfano	Carbamazepina
Tacrina	Propranolol	Encainida	Cisaprida
Tamoxifeno	Tolbutamida	Flecainida	Claritromicina
Teofilina*	Warfarina	Haloperidol*	Clonazepam
Verapamilo*		Imipramina*	Codeína*
Warfarina		m-cpp	Cortisol
		Metoclopramida	Ciclosporina*
		Metoprolol	Dapsona
		Mexitilena	Desmetildiazepam*
		Nortriptilina	Diazepam*
		Ondansetrón*	Diltiazem
		Orfenadrina	Eritromicina
		Paroxetina	Estradiol
		Perfenazina	Etinilestradiol
		Pindolol	Fluoxetina
		Propafenona	Haloperidol*
		Propranolol	Imipramina
		Risperidona	Indinavir
		Terfenadina	Lidocafina
		Tioridazina	Loratadina
		Timolol	Lovastatina
		Trazadona	Midazolam
		Venlafaxina*	Nefazodona
			Nicardipina
			Nifedipina
			Omeprazol*
			Ondansetrón
			Orfenadrina
			Progesterona
			Quinidina
			Ritonavir
			Saquinavir
			Sertralina
			Tamoxifeno
			Terfenadina
			Testosterona
			Trazadona
			Triazolam
			Venlafaxina*
			Verapamilo
			Warfarina
			Zolpidem

* Drogas con más de una isoenzima metabolizadora. Esta lista no es completa dado que sólo de un 20% de las drogas que están en el mercado se conocen las isoenzimas del CYP450 responsables del metabolismo.

afectivos mayores, cuyo mecanismo de acción incluye acciones a nivel de la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. Por su farmacodinamia se ha postulado su utilización potencial en el tratamiento del pánico, si bien existen pocos estudios controlados que confirmen esta utilidad. Esto se basa en nuestro conocimiento sobre la fisiopatología del pánico que involucra a ambos neurotransmisores.

La mirtazapina es un fármaco antidepresivo con acciones agonistas adrenérgicas y serotoninérgicas que no dependen de inhibición de la recaptura, sino que estarían mediadas por los receptores 5-HT_{1A} y α_2 que resultan en un efecto terapéutico potente y sostenido. Su capacidad de bloquear receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ le conferiría un perfil de efectos colaterales más beneficioso sobre el aparato digestivo y la sexualidad, comparada con los ISRS.⁴⁷

En un estudio abierto de 1999, se demostró que siete de diez pacientes mostraron respuesta terapéutica en forma aguda, de los cuales seis la mantuvieron a lo largo del tiempo.⁴⁸ El más frecuentemente efecto colateral reportado en el uso de la mirtazapina, la sedación, es en el caso de los pacientes con trastornos de ansiedad, un beneficio secundario que se incorpora al tratamiento. A esto se suman los efectos hipnoinductores y normalizadores de la arquitectura del sueño de este fármaco lo cual, además, permite disminuir significativamente el consumo de benzodiazepinas.

La venlafaxina es un antidepresivo dual, con inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina y, a dosis altas, dopamina. Siendo un fármaco potente y bien tolerado en el tratamiento de la depresión, algunas experiencias clínicas indican una eficacia significativa en el tratamiento del pánico y la ansiedad generalizada, sobre todo la forma de liberación prolongada.⁴⁹⁻⁵⁷

Otras propuestas

1. Agonistas 5-HT_{1A}. La comprensión de los mecanismos serotoninérgicos en los trastornos de ansiedad no es sencilla. Las acciones de la serotonina están mediadas por una multiplicidad de receptores que pueden estar presentes en la misma neurona y comprometer a distintos sistemas de señalización intracelular. Las azapironas, como la buspirona, se caracterizan por tener una acción de agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, el cual parece tener un rol complejo en los fundamentos neurobiológicos de la ansiedad, sin embargo los resultados del uso de este grupo de fármacos no han sido muy promisorios en el caso del pánico, pareciendo estar reservado su uso para la ansiedad generalizada.

Antagonistas de la colecistokinina: existe evidencia de que la CCK juega un rol importante en la biología de la ansiedad, de hecho es una de las sustancias capaces de inducir una crisis de pánico en sujetos predispuestos. Algunos fármacos con la capacidad de bloquear los receptores CCK A o B, como la devazepida, han mostrado efectos ansiolíticos. Esto hace pensar en la posibilidad de desarrollar tratamientos antipánicos por esta vía, no benzodiazepínicos.

2. Antagonistas 5-HT₃. Este receptor, el único de la serotonina ligado en forma directa a un canal iónico, se caracteriza por mediar respuestas regulatorias rápidas y es factible que parte de su acción tenga que ver con la liberación de CCK. El ondansetrón, antiemético de uso en oncología, y su congénere,

el topisetron, han sido experimentados con resultados prometedores pero muy preliminares en pánico y ansiedad generalizada.¹⁰

CONCLUSIONES

El trastorno de pánico es una entidad que presenta una alta tasa de morbilidad psiquiátrica y cardiovascular, por lo que merece un abordaje racional y específico. Existen tratamientos farmacológicos que han demostrado su eficacia,

sobre todo en el bloqueo de los ataques, no existiendo hasta hoy datos concluyentes que informen sobre la duración óptima del mantenimiento que reduzca sensiblemente los chances de recaídas. Los abordajes más modernos apuntan a la combinación de tratamientos y al desarrollo de nuevas indicaciones para drogas ya existentes como venlafaxina, mirtazapina o nefazodona; o el desarrollo de nuevas como podría ser el caso de los agonistas parciales benzodiazepínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 1998; Suppl 5:1-34.
2. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of patients with Panic Disorder. En: *Treatment of Patients With Panic Disorder*. Washington DC. American Psychiatric Association; 2000. p. 563-627.
3. Leonhard K. Clasificación de las Psicosis Endógenas y su Etiología diferenciada. 1er. Ed. Buenos Aires. J. C. Stagnaro; 1999.
4. Anseau M. Troubles Anxieux. EN: M Dierick, et al, Editores. *Manual de Psychopharmacothérapie*. Academia Press. Gent ; 1999. p. XXVI-558.
5. Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essentials of clinical psychopharmacology*. Washington, DC. American Psychiatric Press; 2001.
6. American Psychiatric Association, editors. *Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC. American Psychiatric Association; 1990.
7. Janicak PG, et al. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore, Maryland. Williams and Wilkins; 1993.
8. Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 11° ed. 2001, Toronto. Hogrefe and Huber Publishers.
9. Hommer DW, Phil S, Paul SM. The Benzodiazepine/GABA Receptor Complex and Anxiety. En: Meltzer HY, Editor. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York. Raven Press; 1987. p. 977-83.
10. Shader RI, Greenblatt DJ. The Pharmacology of Acute Anxiety. En: Bloom FE, Kupfer DJ, Editors. *Psycho-*

- pharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York. Raven Press; 1995. p. 1341-8.
11. Smith CUM. Elements of Molecular Neurobiology. 522 ed. Chichester, John Wiley & Sons; 1996.
 12. Sheehan DV. Why Sustained-Release Medications? Practical Considerations in the Management of Patients With Anxiety. *Psychiatric Annals* 1993; October (Suppl):3-6.
 13. Chouinard G, et al. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;77:229-33.
 14. Ballenger J, Burrows G, DuPont R. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial, I: Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-22.
 15. Dager S, et al. Long-term outcome of panic states during double-blind treatment and after withdrawal of alprazolam and placebo. *Ann Clin Psychiatry* 1992;4:251-8.
 16. Charney D, Woods S. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1989;50:418-23.
 17. Dunner D, et al. Effect of alprazolam and diazepam in anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1986;47:458-60.
 18. Noyes R, et al. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:287-92.
 19. Noyes R, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:349-55.
 20. Tesar G, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:69-76.
 21. Keller M, et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam, imipramine. *J Affect Disord* 1993;28:27-38.
 22. Klerman G. Overview of the Cross-National Collaborative Panic Study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:407-12.
 23. Pecknold J, Swinson R. Taper withdrawal studies with alprazolam inpatients with panic disorder and agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:173-6.
 24. Rickels K, et al. Maintenance drug treatment for panic disorder, II: short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:61-8.
 25. Arana G, et al. Handbook of Psychiatric Drug Therapy. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
 26. LeCubrier Y, et al. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1997;95: 145-152.
 27. Uhlenhuth E, et al. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 1989;17:261-70.
 28. Preskorn SH: Farmacología Clínica de los Inhibidores Selectivos de la

- Recaptación de Serotonina. P.I. Pharmaceuticals. Caddo: Professional Communications Inc. A Publishing Corporation. 271. 1993.
29. Cross-National Collaborative Panic Study SPI: Drug treatment of panic disorder: comparative efficacy of alprazolam, i.a.p., Cross-National Collaborative Panic Study SPI: Drug treatment of panic disorder: comparative efficacy of alprazolam, imipramine and placebo. *Br J Psychiatry* 1993; 161:191-202.
 30. Black D, et al. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:44-50.
 31. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a metaanalysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:45-9.
 32. De Beurs E, et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683-91.
 33. Hoehn-Saric R, McLeod D, Hipsley P. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:321-6.
 34. Oehrberg S, Christiansen P, Behnke K. Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-9.
 35. Wade A, et al. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549-53.
 36. Lydiard R, et al. Fluoxetine in panic disorder: a placebo controlled study. En: *Xth. ECNP Meeting Book of Abstracts*; 1997; Vienna.
 37. Jufe G. *Psicofarmacología Práctica*. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2001.
 38. Schweizer E, et al. Maintenance drug treatment of panic disorder I: results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:51-60.
 39. Zitrin C, et al. Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:63-72.
 40. Mavissakalian M, Perel J. Imipramine in the treatment of agoraphobia: dose response relationships. *Am J Psychiatry* 1985;142: 1032-6.
 41. Mavissakalian M, Perel J. Imipramine dose response relationship in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46: 127-31.
 42. Mavissakalian M, Perel J. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry* 1995;152: 673-82.
 43. Mellergard M, et al. A trend analysis of changes during treatment of panic disorder with alprazolam and imipramine. *Acta Psychiatry Scand Suppl* 1991;3645:28-32.
 44. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 251-61.

45. Andersch S, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder: a Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991;365: 18-27.
46. Woods S, et al. Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;12:32-8.
47. Kasper S, et al. Mirtazapine's Risk-Benefit Evaluation in the Treatment of Depression. *Drug Saf* 1997;17:251-64.
48. Carpenter LL, et al. Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:81-6.
49. Brown CS. Depression and anxiety disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:241-68.
50. Geraciotti TDJr. Venlafaxine treatment of panic disorder: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995;56:408-10.
51. DeVane LC. Farmacocinética de los nuevos antidepresivos: importancia clínica. *AM. J Med* 1994;97 Suppl 6A: 13S-23S.
52. Ninan PT. Use of venlafaxine in other psychiatric disorders. *Depress Anxiety* 2000;12 Suppl 1:90-4.
53. Montejo AI, et al. Patrón de uso de los nuevos antidepresivos en la práctica clínica. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 1998;26:75-81.
54. Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;406:30-5.
55. Gómez JM, Teixido C. Combined treatment with venlafaxine and tricyclic antidepressants in depressed patients who had partial response to clomipramine or imipramine: initial findings. *J Clin Psychiatry* 2000;61:285-9.
56. Rosenberg R. (Current drug treatment. Effects of antidepressive agents in nervous and stress-related disorders). *Ugeskr Laeger* 2001; 163:1985-91.
57. Pollack MH, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32:667-70.