

Benzodiacepinas

Mabel Valsecia Farmacología Medicina UNNE

Agentes hipnóticos- sedativos -ansiolíticos

Benzodiacepinas:

Alprazolam Flurazepam
Clordiacepóxido Lorazepam
Clonazepam Midazolam
Diazepam Oxazepam
Estazolam Temazepam

Barbituricos:

Amobarbital
Pentobarbital
Fenobarbital
Tiopental

Antihistaminicos:

Difenhidramina
Hidroxicina

Otros:

Hidrato de Cloral
Melatonina

Hipnóticos- NO BZD

Zolpiden
Zopiclona
Zaleplona

Agentes ansiolíticos-NO sedativos

Buspirona: ag 5HT1A
Lesopitrona,
Propranolol

Benzodiacepinas: Acciones comunes

- **Ansiolíticas**
- **Sedativas**
- **Hipnóticas**
- **Anticonvulsivantes**
- **Miorrelajantes**
- **Inductoras anestesia**
- **Amnésicas** (impiden consolidación memoria anterógrada)
- **Orexígenas**
- **Dependencia psíquica y física**
- **Depresión SNC**

Benzodiacepinas

- Fármacos con propiedades farmacológicas y efectos adversos similares
- Todas tienen un comienzo de acción rápido, algunas muy rápido cuando se administran por v.i.v. (diazepam, lorazepam, midazolam y clordiacepóxido)
 -La Duración de acción es variable:
 - Corta: Midazolam, oxazepam, triazolam
 - Intermedia: clonazepam, lorazepam, alprazolam, estazolam, temazepam
 - Prolongada: clordiacepóxido, diazepam, flurazepam
- Antagonista del receptor: flumazenil
- Agonista Inverso: β -carbolinas: \downarrow conductancia Cl⁻, ansiedad, convulsiones.. \uparrow ?? Propiedades cognitivas (Alzheimer???)

BENZODIACEPINAS

Vida media prolongada (>24 h)

• DIAZEPAM	t _{1/2} 50 h	N-desmetildiazepam=73h
CLORDIACEPOXIDO	t _{1/2} 5 a 30 h	
FLURAZEPAM	2- 3 hs	metabolito n-desalkil-flurazepam + 24h
CLOBAZAM	t _{1/2} 24 h	(metabolitos 106 h)
KETAZOLAM	t _{1/2} 50 h	(semejante diazepam)
LOFLAZEPATO		
CLOXAZOLAM	t _{1/2} 72hs	
CLORAZEPATO	2h	Prodrogas se transforman en
PRAZEPAM	1 a 3h	N-desmetildiazepam t _{1/2} 73 h
NITRAZEPAM	26h	

Vida media intermedia

(<24 h)	
LORAZEPAM	t _{1/2} 14 h
CLONAZEPAM	
ALPRAZOLAM	t _{1/2} 12h +- 2h
LOPRAZOLAM	t _{1/2} 15 h
TEMAZEPAM	

Vida media corta

(< 6h)	
MIDAZOLAM	1.9h +- 0.6h
OXAZEPAM	
TRIAZOLAM	< 6h
(se retiró del mercado por RAM en SNC)	

Anticonvulsivantes

CLONAZEPAM
DIAZEPAM
LORAZEPAM

Agonista parcial:

BRETAZENIL

Agonistas inversos:

SARMAZENIL
BETA CARBOLINAS

Antagonista:

FLUMAZENIL 1 h

Compuestos relacionados:

hipnóticos NO bzd

ZOLPIDEM t_{1/2} 2 h
ZOPICLONA t_{1/2} 5-6 h
Zaleplona t_{1/2} 1 h

Mecanismo de acción

- Mecanismo de acción: Receptores ω^1 y ω^2 en la unidad receptora GABA-A
- Receptores ubicados en la subunidad gamma mejorando unión del GABA y aumentando frecuencia de apertura del ionoforo de Cl⁻
- Potencial de acción inhibitorio
- Efectos depresores dosis-dependiente

NUEVOS HIPNÓTICOS (Lancet 2001;358:1623-1626)

ciclopirononas (zopiclona)
imidazopiridinas (zolpidem)
pirazolopirimidinas (zaleplona)

Interactúan con puntos de fijación de una subunidad alfa del receptor GABA.

Al fijarse a esta subunidad, facilitan la apertura del canal de cloro como respuesta al GABA en la subunidad β

Cada fármaco se fijaría con diferentes afinidades a las diversas subunidades del receptor, lo que explicaría algunas de las diferencias en la respuesta farmacológica obtenida con cada uno de ellos

NUEVOS HIPNÓTICOS

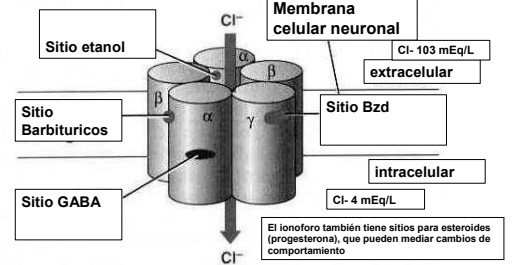
ZALEPLONA: absorción rápida y comienzo de acción rápido; se fija 60% a proteínas plasmáticas, metabolizada por mecanismos oxidativos por una aldehidooxidasa (metabolitos inactivos), Una vía metabólica menor es el CYP3A4

T 1/2 1,05 h; efectos residuales mínimos

Cimetidina inhibe aldehidooxidasa y el CYP3A4, e incrementa las ccts plasmáticas de zaleplona un 85%

Receptor GABA-A

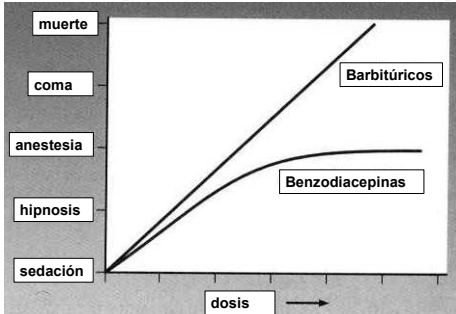
Mecanismo de acción Bzd



Receptor GABA-A acoplado a ionoforo de Cl⁻ es pentamérico con subunidades α β γ GABA se une a subunidades α \rightarrow cambio conformacional \rightarrow abre canal Cl⁻ \rightarrow hiperpolarización

Bzd se unen probablemente subund. γ facilitando unión GABA y \uparrow frecuencia apertura canal Cl⁻. Barbitúricos: \uparrow duración apertura canal Cl⁻ con o sin GABA, etanol abre el canal de Cl⁻ y \uparrow influjo Cl⁻.

Curva dosis-respuesta barbitúricos y benzodiacepinas



Los barbitúricos tienen un efecto dosis-respuesta lineal, que progresa de sedación a depresión respiratoria y muerte.
Las curva de Bzd tiene un techo impide depresión severa del SNC cuando se administra por vía oral (la adm. VIV puede producir anestesia y depresión respiratoria)

Metabolismo

Todas se metabolizan en hígado

Fase I= metabolitos activos

Diazepam, clordiacepóxido, flurazepam \rightarrow NDD (larga duración acción)

Alprazolam, estazolam, midazolam, triazolam \rightarrow α hidroxil metabolitos (corta duración acción)

Fase II= metabolitos inactivos (glucuroconjugación)

Lorazepam, oxazepam, temazepam fase II directamente

Efectos adversos comunes

- **Depresión SNC:** Resaca, Incoordinación motora, somnolencia, dificultad en concentración, amnesia, confusión, delirios, efectos eufóricos, dependencia, abstinencia, conducta reforzamiento
- **Abstinencia:** ansiedad rebote, insomnio, cefalea, irritabilidad, dolor muscular
- **Efectos cardiovasculares:** hipotensión, bradicardia, taquicardia
- **Depresión respiratoria** (dosis altas o interacción)

Interacciones comunes

- Alcohol y otros depresores del SNC
- Fluoxetina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol: pueden ↑ los niveles séricos y efectos depresores (inh.CYP3A4)
- Jugo de pomelo
- Rifampicina: puede ↓ niveles séricos

BZD en embarazo: teratogenicidad del comportamiento, síndrome de abstinencia neonatal cuando se utilizan al final del embarazo

BZD lactancia: pasan la leche materna y → depresión lactante

Indicaciones

- Abstinencia alcohol
- Convulsiones agudas
- Status epilépticos
- Espasmos musculares severos (tétanos)
- Espasticidad (trastornos neurológicos degenerativos y desmielinizantes)
- Convulsiones febriles: Midazolam intranasal. (BMJ, 2000, 321:64-65) ccl máxima 5 lactantes y 12 niños
- Trastornos de Pánico: alprazolam, se necesitan altas dosis y esto → dependencia → se utilizaría solo en cortos períodos para aliviar síntomas agudos, mientras hacen efecto los ATD que son de 1ra. elección
- No poseen acciones antipsicóticas

•NORMAL:

Impulso vital
Motivación

ANSIEDAD

•Respuesta adaptativa: prepara para reacción adecuada ante un evento (tornado). Produce cambios de estado de ánimo, aprehensión, miedo, hipervigilancia

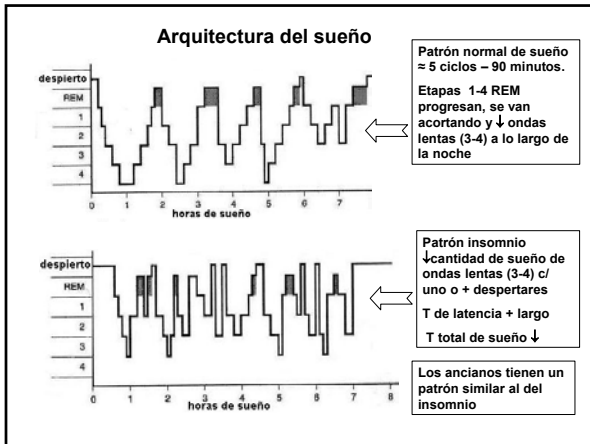
- **PATOLOGICA:** Respuesta maladaptativa= ansiedad crónica
- Interfiere comportamiento
- Altera equilibrio psicossomático en ausencia de peligro
- Comportamiento de aprehensión, angustia, irritabilidad, temor
- Síntomas somáticos: sudoración, palpitaciones, cefalea, insomnio, trastornos digestivos

Clasificación ansiedad

- **Ansiedad aguda o situacional:** Causa identificable. Stress, enfermedad orgánica, psíquica, o abstinencia. Autolimitada, no requiere fármacos. En condiciones severas Bz de t ½ larga a la noche o propranolol p/alivio inmediato y luego psicoterapia
- **Ansiedad generalizada:** estado persistente de miedo y aprehensión respecto a eventos futuros. Terapeutica corta Bz acción larga 4 semanas, ↓ dosis gradualmente -4 semanas como puente para psicoterapia.
- **Ataques de pánico:** severa ansiedad aguda con síntomas psicológicos, sudoración, temblor, taquicardia y otros síntomas viscerales. Responden a ATD (en fase aguda alprazolam coadyuvante)
- **Fobias:** miedo excesivo a condiciones particulares (viajar en avión). **Agorafobia:** gralm coexiste con T.pánico: miedo a estar en lugares abiertos o públicos. Tto = T.pánico
- **Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC):** Obsesiones persistentes y recurrentes e impulsos. **Compulsiones** (comportamiento repetitivo en respuesta a obsesiones). Tto: ATD, las Bz NO son útiles salvo ansiedad generalizada conjuntamente

Clasificación insomnio

- **Transitorio o intermitente:** 1 noche, en algunas semanas, aparece y desaparece (medidas no farmacológicas) no dar Bzd. En casos necesarios Bz que no formen metabolitos activos (oxazepam) 1-3 noches
- **Crónico:** Constante ocurre la mayor parte de las noches:
 - a) Corta duración** (< 3 semanas) Probl.orgánicos, emocionales. Medidas no farmacológicas. En casos necesarios Bz de acción intermedia, < dosis posible y no + de 2 semanas
 - b) Larga duración** (> 3 semanas) Patología psiquiátrica. Priorizar el tratamiento de la causa subyacente (farmacológica, médica o psiquiátrica), Bz de corta duración. Si tratamiento >un mes debe ser intermitente y la retirada gradual.



Efectos de Bzd s/ sueño

Etapa	REM	EEG	Bzd
Despierto	NO	Alta frecuenc. baja amplitud	Induce sueño
Etapa 1-2	NO	Baja frecuenc. alta amplitud = despierto	Prolonga
Etapa 3	NO	baja frecuenc. Alta amplitud	Acorta
Etapa 4	NO	baja frecuenc. Alta amplitud	Anula
REM	SI	Alta frecuenc. baja amplitud	Acorta

Elección de Bzd

- Acción corta: Insomnio-ansiedad rebote, abstinencia, amnesia anterógrada
- Acción intermedia: acumulación efectos residuales

Efectos indeseables

- Fenómenos residuales:** ↓ Reflejos, ataxia, disartria, fracturas de fémur
- Tolerancia,** dependencia y abstinencia
- Reacciones paradójales:** marcadas en anciano, niños, contraria a efectos esperados, aumento ansiedad, hostilidad, alteración conducta social

Zopiclona y zolpidem: se reportó confusión, depresión, dependencia, síntomas psiquiátricos, déficit de memoria

BENZODIACEPINAS EN ARGENTINA

Nombres genéricos: 23

N.COMERCIALES O DE FANTASÍA : 118
 MONODROGAS : 103
 ASOCIACIONES IRRACIONALES: 13 (Sulpirida, simeticona, antidepresivos, neurolépticos, domperidona, mazindol, anticolinérgicos)

COMERCIALES MONODROGAS: (103)

DIAZEPAM : 20	BROMAZEPAM: 19	CLOBAZAM 2
LORAZEPAM : 16	FLUNITRAZEPAM: 6	CLONAZEPAM 1
ZOPICLONA: 5	ALPRAZOLAM : 6	NITRAZEPAM 1
ZOLPIDEM : 3	KETAZOLAM : 2	ESTAZOLAM 1
FLURAZEPAM: 2	CLORAZEPATO 8	LOPRAZOLAM 1

Sobreprescripción BZDs

- 23 Bzd más de 100 nombres de fantasía
- 1 BZD para cada problema de la vida
- Sobrediagnosticar para sobreprescribir
- Correspondencia entre molestias del paciente y beneficios de la promoción comercial de las últimas BZD
- BZDs y la solución de los problemas del diario vivir
- BZDs y la “solución” del insomnio

Popularidad Benzodiazepinas

- Relativa seguridad:**
 - “Inocuidad” no producirían la muerte por sobredosis,
 - “solucionan” los problemas de la vida diaria
- Gran demanda:**
 - Médicos y pacientes

Síndrome Abstinencia

- Leve: anorexia, ansiedad leve
- Moderado: ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, pánico, temblor, sudoración, palpitations, disestesias, síndrome similar a gripe, alteraciones de la memoria.

Síntomas de Abstinencia de BZ

- Dosis Moderadas: Ansiedad, agitación, aumento sensibilidad a la luz y ruidos. Parestesias, calambres, crisis mioclónicas, trastornos del sueño, vértigos.
- Dosis Altas: Convulsiones, delirios, alucinosis

Factores que predicen dependencia Bzd

FACTORES	PUNTAJE
Bz 1½ larga: 1, inter½: 2, corta: 3	3
Dosis elevada (0-1-2)	2
Tratamiento mayor de 3 meses (2) tratamiento mayor de 2 semanas (1) menor de 2 semanas (0)	2
Características de la personalidad (0-2)	2
t ½ de eliminación corta (0 - 2)	2
Evidencias de tolerancia o escalada (0 - 2)	2
Total máximo puntaje	13

PUNTAJE	RESULTADOS
1	NO DEPENDENCIA
2-4	CIERTA DEPENDENCIA (RETIRADA GRADUAL)
5-8	RETIRADA EN 12 MESES
8-13	ASEGURA QUE HABRÁ SÍNDROME DE ABSTINENCIA

En tratamientos > 3 semanas retirar reduciendo la dosis en 6 a 8 semanas, en tratamientos mayores de 3 meses retirar gradualmente

EUM Bzd consumo anual IOSCOR Corrientes1995

ATC	NOMBRE	DDDs	DDDs/1000/d
N05BA06	lorazepam	262512	4,39
N05CD03	flunitrazepam	123600	2,06
N05BA01	diazepam	99450	1,66
N05BA08	bromazepam	1800	0,03
		487.362	8.08
	Gasto total	\$194.944	

130.000 afiliados, prescripción con F.Terapéutico restringido

EUM Bzd consumo anual ISSUNNE Corrientes1996

ATC	NOMBRE	DDDs	DDDs/1000/d
N05BA12	alprazolam	160200	37,28
N05BA08	bromazepam	70920	16,50
N05CD03	flunitrazepam	54000	12,57
N05BA06	lorazepam	51360	11,95
N05BA09	clobazam	10800	2,51
N05BA01	diazepam	10440	2,43
N05CG01	zolpidem	8400	1,95
N05CF01	zopiclona	7200	1,68
N05BA	clorazepato dipotasico-sulpirida	3919	0,91
N05BA10	ketazolam	3600	0,84
N05BA18	loflazepato de etilo	3600	0,84
N05BA22	clonazepam	3000	0,70
	TOTAL DDDs	387439	90
	Gasto total	\$154.975	

11.000 afiliados

EUM Bzd consumo anual INSSsEP Chaco- 1997

ATC	NOMBRE	DDDs	DDDs/1000/d
N05BA12	alprazolam	621651	10,1378
N05BA08	bromazepam	206543	3,3683
N05BA06	lorazepam	187424	3,0565
N05CD03	flunitrazepam	149477	2,4377
N05BA01	diazepam	60275	0,9830
N05BA98	bromazepam-clebopride -simeticona	23479	0,3829
N05CF01	zopiclona	20125	0,3282
N05CG01	zolpidem	17249	0,2813
N05BA09	clobazam	11499	0,1875
N05BA95	oxazepam-beta alanina	9580	0,1562
N05CD11	loprazolam	7666	0,1250
N05BA97	clorazepato dipotasico-sulpirida	6707	0,1094
N05BA18	loflazepato de etilo	5750	0,0938
N05BA05	clorazepato dipotasico	5270	0,0859
N05BA96	alprazolam-sulpirida	4887	0,0797
N05BA99	diazepam-metoclopramida-simeticona	4792	0,0781
N05CD08	midazolam	1916	0,0312
	Total DDDs	1.344.290	
	Gasto total	\$537.716	

130.000 afiliados

FVG: Síntomas psiquiátricos y neurológicos reportados en el NEA

ALPRAZOLAM	Neurosis	Irritabilidad, disartria, inestabilidad emocional
ALPRAZOLAM	Neurosis de angustia (3 semanas)	Trastornos mnésicos de la memoria reciente, falta de concentración, sexo F 26 años
ALPRAZOLAM	Ansiofóbico	Paciente que recibe 3 dosis y comienza con taquicardia, intolerancia a los ruidos, acúfenos, inestabilidad emocional. (53 años F)
DIAZEPAM	Ansiofóbico	Inestabilidad postural (sexo F 45 años)
HALOPERIDOL LEVOPROMAZINA DIAZEPAM	Esquizofrenia	Cuadro disociativo, incoherencia, depresión respiratoria severa, hipotensión (60/40) Sexo M 49 años
LOFLAZEPATO	Trastornos del sueño, bruxismo	Angustia, depresión alternando con euforia (26 años F)
LORAZEPAM	Intoxicación accidental	Niño de 4 años ingiere lorazepam, padece alucinaciones visuales, auditivas.
LORAZEPAM	Ansiofóbico, hipnosis utilización por más de 10 años, 10 mg/día	Crisis de ausencia, movimientos automáticos miembros superiores siempre en igual secuencia (40-60 seg.) Melanosis facial, seborrea fuenta (49 años, M)

FVG: reportes que indican adicción

alprazolam	Historia de uso de Bz de 13 años, anteriormente adicta a lorazepam	Presenta síndrome de abstinencia, excitación, ansiedad, angustia, insomnio intolerancia a los ruidos 32 años, F
alprazolam	Al suspender la medicación por internación por problemas cardiovasculares	psicosis paranoide, excitación, irritabilidad, cambio de carácter, agresividad. (Síndrome de abstinencia agudo, cedió con la administración de diazepam) 70 años M
alprazolam	Ansiedad situacional (automedicación) +/- 3 meses	Al suspender se produce alteración de la conducta (timia hipomaniaca) 26 años F
bromazepam	Insomnio, hace 2 años bromazepam 6mg/d	Al no poder conseguir el medicamento presenta grave insomnio, llanto, síntomas autonómicos (34 años F)
bromazepam + alprazolam	Hace 3 años bromazepam y hace un año + alprazolam por neurosis	Padece alucinosis (micro y macrozoopsias) con inquietud, sudoración, insomnio y cenesias
diazepam d-propoxifeno	Adicto a klotidol y Valium, luego de revascularización miocárdica hace 16 años (6-10 ampollas/día de cada droga, se autoadministra e.v.,	consulta por enfaco en brazo y dolor torácico atípico, cede con administración e.v. de los agentes (66 años, sexo masculino)
diazepam lora- zepam bromaze- pam (polidic- to) marihuana, psico- cibina misionensis o cucumelo)	Adicción a Bz con síndrome de abstinencia, más de 5 años de uso, se le indica clonazepam, internación laborterapia	síndrome abstinencia con agresividad, inquietud motora, angustia depresión, temblores generalizados, crisis autonómicas vagotónicas con brusca caída de la PA 50/30 (30 años, sexo masculino)

FVG: reportes que indican adicción

FLUNITRAZEPAM	26 años, adicto desde los 19 años a flunitrazepam marihuana y cocaína	presenta alucinaciones auditivas y visuales tanto en la ingesta como en la abstinencia, internado por adicción a flunitrazepam, cuando no lo toma presenta ansiedad, insomnio, agresividad (26 años M)
LORAZEPAM	Neurosis de angustia (5 años de utilización)	10 mg/día, al no ingerir una dosis presenta síndrome de abstinencia nerviosismo intenso, temblores, ansiedad, angustia, insomnio, 32 años F
LORAZEPAM+ CLONAZEPAM	Paciente adicto a benzodiazepinas alcohólico crónico	39 años sexo masculino, cuando no las consigue síndrome de abstinencia

Síntomas de abuso o sobreutilización de Benzodiazepinas¹

(Valsecia M., Malgor L., Dos Santos L. Patología Farmacológica Producida Por Benzodiazepinas. Bol Asoc Colomb Farm Año 5, 2, pag. 67, 1997)

RAM por sobreutilización de Bz: excesiva sedación, disartria, diplopía.

Efectos neuropsiquiátricos graves como angustia, agitación, disestesias con percepción anormalmente aguda del ruido y de la luz, trastornos gustativos y olfativos, parestesias, dolor, depresión, alucinaciones, estado paranoide, despersonalización, desrealización, y amnesia.

Interacciones con otros psicofármacos (neurolépticos): excesiva hipotensión, hipersomnia y sedación.



Síntomas de abuso o sobreutilización de Benzodiazepinas²

(Valsecia M., Malgor L., Dos Santos L. Patología Farmacológica Producida Por Benzodiazepinas. Bol Asoc Colomb Farm Año 5, 2, pag. 67, 1997)

Farmacoddependencia a las Bz: síntomas de abstinencia: psicológicos, neurológicos, autonómicos.

Síntoma común=Ansiedad, con manifestaciones físicas y psíquicas, aprehensión, insomnio, palpitaciones, sudoración, temblores, trastornos gastrointestinales, agorafobia y ataques de pánico.

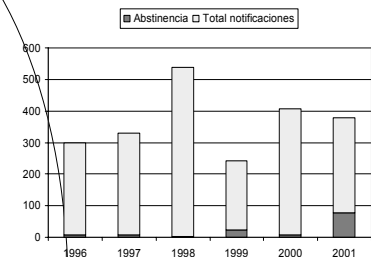
Estado vulnerable de recurrencia de síntomas: "ansiedad rebote" que indujeron a la readministración de Bz, desarrollando una conducta de reforzamiento con una muy difícil la retirada de la Bz.



Abstinencia a benzodiazepinas durante la crisis de Argentina: su reflejo en el sistema de Farmacovigilancia

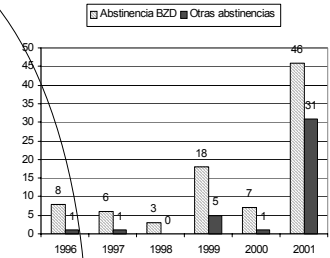
(Valsecia M., Lojo V., Dos Santos L., Figueroa A., Legorria J. Abstinencia to benzodiazepinas and deep economic crisis BMJ, 2002, 15 December) <http://bmj.com/cgi/letters/325/7375/1261#27387>

- En el centro regional de Farmacovigilancia del Nordeste de Argentina en el año 2001 se observó un incremento de reportes de síndrome de abstinencia, debidos probablemente a la falta de accesibilidad al medicamento por la crisis económico-financiera.



Abstinencia a benzodiacepinas durante la crisis de Argentina: su reflejo en el sistema de Farmacovigilancia

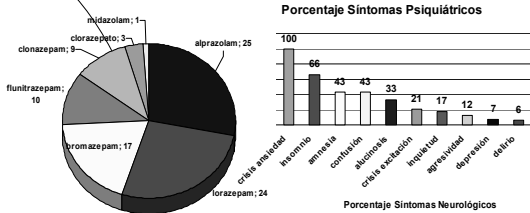
-Valdecia M., Lojo J., Dos Santos L., Figueras A., Laporte JR. Abstinence to benzodiazepines and deep economic crisis BMJ, 2002, (5 December) <http://bmj.com/cgi/letters/325/7375/1261#27587>



En el 2001 el 20% (n=77) de los reportes (n=379), fueron de síndrome de abstinencia. El 60% a BZD, el resto a etanol o múltiples adicciones (hongos alucinógenos, cocaína, anfetaminas)

Abstinencia a benzodiacepinas durante la crisis de Argentina: su reflejo en el sistema de Farmacovigilancia

-Valdecia M., Lojo J., Dos Santos L., Figueras A., Laporte JR. Abstinence to benzodiazepines and deep economic crisis BMJ, 2002, (5 December) <http://bmj.com/cgi/letters/325/7375/1261#27587>



La crisis económico-financiera limitó la accesibilidad al medicamento y a otras sustancias químicas.

A través de los reportes se manifiesta una patología neuropsiquiátrica producida ante la retirada de medicamentos. 13 reportes de abstinencia a BZD, se constató entre 5 y 20 años de utilización crónica sin una indicación justificada

Son fármacos "para el estilo de vida" con muy pocas indicaciones en terapéutica: anticonvulsivantes o por cortos periodos de tiempo en la ansiedad generalizada o en el insomnio, debido a la posibilidad de producir dependencia psicofísica (Laporte, Capella, Med Clín (Barc) 1990; 95:693).

La supuesta "inocuidad" de las benzodiacepinas, el uso crónico y la retirada brusca causaron crisis de ansiedad, insomnio, amnesia, confusión, alucinosis, crisis de excitación, inquietud, agresividad, depresión, temblor generalizado, mialgias y convulsiones

En los años 2001 y 2002 se notificaron los mayores porcentajes de abstinencias, el mayor número fue en el 2001, coincidiendo con el momento más crítico de la crisis económico-financiera de Argentina.

Año	Abstinencia a benzodiacepinas		Abstinencia a otras sustancias		Total de notificaciones de abstinencia	
	N	% sobre total de notificaciones	N	% sobre total de notificaciones	N	% sobre total de notificaciones
1996	8	2.7	1	0.3	9	3.0
1997	6	1.8	1	0.3	7	2.1
1998	3	0.6	0	0.0	3	0.6
1999	18	2.9	5	0.4	23	3.3
2000	7	1.7	1	0.2	8	2.0
2001	48	12.7	30	7.9	78	20.6
2002	26	8.0	4	1.2	30	9.2
2003	11	3.5	0	0.0	11	3.5
Total	127	4.2	42	1.4	169	5.6

USO INDEBIDO DE ANSIOLÍTICOS

- I - Reacciones adversas por sobreutilización
- a-Excesiva sedación y depresión del SNC
 - b- Efectos cognoscitivos
 - c- Reacciones psicoafectivas y emocionales
 - d - Reacciones psicoafectivas paradójales
 - e - Efectos endocrinos
 - f - Efectos neurotóxicos
 - g- Efectos adversos en el embarazo: -Utero inhibición, prolongación del parto - Dificultades en el ajuste funcional neonatal - Depresión respiratoria y síndrome de abstinencia del RN - Teratogenicidad del comportamiento.

USO INDEBIDO DE ANSIOLÍTICOS

- II - Farmacodependencia a las benzodiacepinas
- Los síntomas de abstinencia aparecen 2-10 días después de la supresión (Bz de corta, media o larga duración)
 - Todas pueden producir dependencia. Lorazepam, flurazepam, triazolam y alprazolam, pueden producir dependencia en una semana.
- SINDROME DE ABSTINENCIA:
- Síntomas psicológicos -Síntomas neurológicos
 - Síntomas G-I -Síntomas cardiovasculares
 - Otros: respiratorios, urinarios, pérdida de la libido, síndrome "pseudogripal"
- CONDUCTA DE REFORZAMIENTO

VFV: Bzd-Síntomas de abstinencia

Alteración SNC:	Disfunción S.N.A.:
Ansiedad intensa 42%	Sudoración 7,2%
Insomnio 18%	Trastornos G-I 7,2%
Alucinosis 7,2%	Palpitaciones 3%
Excit. psíquica 5,4%	Visión borrosa 5,4%
	Temblores 3%

- Combinaciones a dosis fijas de valor inapropiable (CFI) Valsecia, M., Malgor, L., Gerometta, R., Verges, E., Cardozo Riquiez, L.; Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam: 47(4) supp 1: 59, 1997)
- RAM - Geriatria a) Valsecia, M., Malgor, L., Gerometta, R., Verges, E. Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam: 47(4) supp 1, Pág. 59, 1997 b) Mondani, D.; Valsecia, M., Dos Santos L.; Malgor, L. Res. del VII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria., pag 96, nov. 1998)
- Patología Psiquiátrica Y Neurológica. Producida Por Fármacos. Valsecia M., Dos Santos L., Verges E., Malgor L. Acta Physiol. Pharmacol Therap. Latinoam. Vol. 46, Num.4 supp.1: 50, 1996).
- Patología Farmacológica Producida Por Benzodiazepinas Valsecia M., Malgor L., Dos Santos L. Bol Asoc Colomb Farm Año 5, 2, pag. 67, 1997

VFV: Extensión acciones farmacológicas

• Depresión psíquica	7,2%
• Disartria	5,4%
• Mialgias	3%
• Depresión respiratoria	5,4%
• Confusión	5,4%
• Diplopía	5,4%
• Alteraciones de la memoria	5,4%

Combinaciones a dosis fijas irracionales

Fuente: www.alfabeta.net

ALPLAX DIGEST Alprazolam 0.25mg; Sulpirida 50mg.

Acción Terapéutica: Ansiolítico-antidepresivo, normalizador de las distonías neurovegetativas o trastornos somatoformes.

ALPLAX NET

Alprazolam 0.25mg; Domperidona 10mg; Simeticona 40.00 mg.

Acción Terapéutica: Ansiolítico. Antiemético. Antidispéptico. Antiflatulento. Gastrocinético. Normalizador de la digestión. Indicado en trastornos psicósomáticos del tracto digestivo.

Combinaciones a dosis fijas irracionales

NOVO VEGESTABIL Alprazolam 0.25 mg; Sulpirida 50 mg.

Acción Terapéutica: Ansiolítico. Eutímico-antidepresivo.

TENSIUM GASTRIC Alprazolam 0.25 mg; Domperidona 10 mg; Simeticona 40 mg.

Acción Terapéutica: Ansiolítico. Antiemético. Gastrocinético. Antidispéptico. Antiflatulento.

ARNOL 720-T • Pancreatina 720 mg; Fenipentol 70 mg; Celulosa 2 mg; Diazepam 2 mg.

Acción Terapéutica: Antidispéptico psicósomático. Presentaciones: 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Combinaciones a dosis fijas irracionales

DAFNE • OMEGA: Dicyclomine 8 mg; Diazepam 4 mg; Lidocaína 3.5 mg; Glicinato de Aluminio 150 mg; Oxido de Magnesio 80 mg; Metilpolisiloxano 10 mg.
Acción Terapéutica: Protector de la mucosa gastroduodenal. Antiespasmódico. Antiflatulento. Mucoanalgésico. Ansiolítico.

Posología: Dispepsia gástrica/Epigastralgias: 1 gragea por la mañana y 2 juntas por la noche. Enfermedad ulcerosa gastroduodenal: 1 a 2 grageas por la mañana y 2 grageas por la noche. En caso de ser necesario se puede agregar 1 a 2 grageas al mediodía.
Presentaciones: Envases conteniendo 20 y 50 grageas de doble liberación.

DISLEMBRAL: Bromuro de Butilescopolamina 5 mg; Diazepam 2.5 mg.
Dislembrial Forte: Bromuro de Butilescopolamina 10 mg; Diazepam 2.5 mg.
Acción Terapéutica: Antiespasmódico. Tranquilizante.
Posología: Adultos: 1 gragea, 1 a 3 veces al día.

FARADIL • SIDUS: Metoclopramida 10 mg; Diazepam 2 mg; Simeticona 40 mg.
Acción Terapéutica: Antidispéptico psicósomático.
Indicaciones: Todo tipo de trastornos digestivos. Sensación de peso epigástrico. Retardo de la evacuación gástrica. Náuseas. Vómitos. Hipo, etc.
Posología: 1 a 2 comprimidos antes de las comidas.

Combinaciones a dosis fijas irracionales

• **PASMINOX® 40 SOMATICO** :Bromuro de Octilonio 40 mg; Diazepam 2 mg.
Acción Terapéutica: Antiespasmódico. Ansiolítico.

• **PASSACANTHINE COMPUESTO**
Diazepam 2 mg; Hioscina Bromhidrato 5 mg.
Acción Terapéutica: Tranquilizante. Antiespasmódico. Antiangustioso.

Combinaciones a dosis fijas irracionales

- **PLIDEX + Diazepam 3.5 mg; Ioduro de Isopropamida 2.5 mg.**

Acción Terapéutica: Asocia un tranquilizante de acción central con un antiespasmódico de acción periférica, anulando así, en los trastornos viscerales, tanto la causa como el efecto, sea que la tensión o la angustia intervengan en ellos como origen, componente o resultante. Normaliza las reacciones psíquicas y regula la dinámica visceral eliminando los espasmos, retenciones o distonías localizadas.

Posología: El médico determinará las dosis según las necesidades del caso. En general, la dosis media es de 1 gragea, 3-4 veces al día. En ancianos y personas debilitadas conviene comenzar con 1-2 grageas diarias e ir aumentando paulatinamente la dosis hasta lograr la respuesta deseada.

Contraindicaciones: No utilizarlo en caso de alergia a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria grave, miastenia graves, glaucoma, retención urinaria por enfermedades prostáticas, estrechez pilórica orgánica.

•

Combinaciones a dosis fijas irracionales

- **- TRATOBES •**

Diazepam 9 mg - Dietilpropion – (o Anfepramona) 30 mg;
Acción Terapéutica: Asociación anorexígena bidireccional.

Indicaciones: Todos los cuadros de obesidad incipiente. Sobrepeso en todas sus formas. Obesidad por disregulación alimentaria. Obesidad post-involución. Obesidad por trastornos diabetogénicos.

Para mayor información en cuanto a propiedades farmacológicas, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, sobredosisación, conservación o cualquier duda, comunicarse con Asesoría Médica.

- **Pausafren :** Oxazepam + Beta Alanina

Acción Terapéutica: medicación no hormonal de síntomas y signos de la menopausia natural o quirúrgica.

La acción terapéutica se debe a la actividad de la beta-alanina, que controla por competencia con la histamina las oleadas de calor, características de la menopausia, y al oxazepam que actúa como tranquilizante, controlando las manifestaciones psíquicas, tal como el nerviosismo, de la misma.

Combinaciones a dosis fijas irracionales

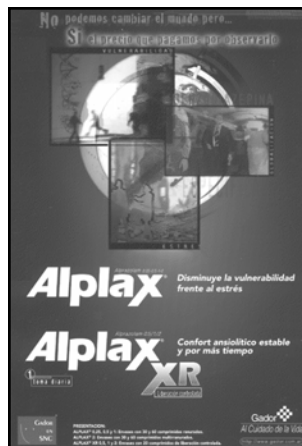
- **Cavodan: Butilescopolamina, Nitrazepam, Oxacepán**

Acción Terapéutica: Psicoestabilizador.
Hipnótico. Ansiolítico. Anticolinérgico

- **Pankreoflat Sedante**

Oxacepán, pancreatina, Simeticona

Acción Terapéutica: Digestivo.
Antiflatulento. Ansiolítico.



La cultura del medicamento o medicalización de las comunidades

La cultura del medicamento o medicalización de las comunidades

Valsecia, M (Editorial). Boletín FÁrmacos. 2002,5(2): 1-2 (<http://www.boletinfarmacos.org>)

En Argentina conviven medicamentos de eficacia demostrada con otros que son de valor dudoso o nulo y también combinaciones a dosis fijas inaceptables, desde todo punto de vista, con numerosos principios activos en un solo preparado. La población debería saber que estas sustancias no solamente no “agregan” salud, sino que pueden producir “enfermedad” es decir reacciones adversas.

- Es importante y grave para la comunidad, la propaganda confusa e inexacta con que se comercializan algunos productos.

La cultura del medicamento o medicalización de las comunidades

Valsecia, M. Boletín FÁrmacos. 2002,5(2): 1-2 (<http://www.boletinfarmacos.org>)

- De este modo, para no deprimirse o para estar feliz habría que consumir un antidepresivo, o para mejorar la figura adelgazantes o anabolizantes o sino, algo del gran “recetario para vivir mejor” como: polivitamínicos, ansiolíticos, energizantes, aminoácidos, coenzima Q10, entre otros. Como si esto fuera un símbolo de estatus.

Reacciones paradójales a BZD

Pharmacotherapy 2004, 24:9, 1177-1185

- Se caracterizan por locuacidad, liberación emocional, excitación, y excesivo movimiento.

Pueden ocurrir en menos del 1% de los pacientes.

Mecanismo: no se conoce bien. (Generalmente idiosincrático)

Factores predisponentes: edad (niños- ancianos), variabilidad genética en receptor GABA, abuso de alcohol, o trastornos psiquiátricos o de la personalidad.

Tratamiento: Flumazenil, ha demostrado manejar estas reacciones con mínimos efectos adversos.