

# Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

E. PITA CALANDRE, J. MANZANARES IRIBAS

## INTRODUCCION

Los agentes utilizados para inducir el sueño y producir sedación fueron, a lo largo de muchos siglos, el alcohol y los preparados de opio. A mediados del siglo XIX se introdujeron medicamentos más selectivos para el tratamiento de la ansiedad y de los trastornos del sueño como los bromuros, el hidrato de cloral, el paraldehído, el uretano y el sulfonal, todos los cuales se abandonaron hace ya muchos años. A principios de este siglo se sintetizaron los primeros *barbitúricos* (el barbital en 1903 y el fenobarbital en 1912), fármacos que se emplearon profusamente durante algo más de cincuenta años; sin embargo, su uso implicaba riesgos elevados debido a su potente efecto sedante, a la facilidad con que originaban la muerte del sujeto por depresión respiratoria en caso de sobredosificación y a su capacidad de causar cuadros de dependencia, por lo que se intentaron obtener agentes alternativos que poseyeran idéntica eficacia pero menor toxicidad; de esta forma surgieron la *glutetimida* y la *metacualona* que, no obstante, quedaron relegadas al comprobarse que no aportaban ninguna ventaja terapéutica real respecto a los barbitúricos. En 1955 se sintetizó el *meprobamato* y en 1961 comenzaron a emplearse clínicamente las primeras *benzodiazepinas*: el clordiazepóxido y el diazepam. Este último grupo de fármacos implicó un gran avance terapéutico, puesto que la mayoría de los mismos poseen un efecto ansiolítico selectivo del que carecen los barbitúricos siendo, asimismo, agentes mucho menos tóxicos (Rall, 1990). En la actualidad, si bien las benzodiazepinas continúan siendo los medicamentos de mayor uso en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio, se dispone de nuevos productos pertenecientes a distintos grupos químicos (ciclopirrolonas, azapironas, imidazopiridinas,  $\beta$ -carbolinas, etc.) cuyo potencial terapéutico, en lo que respecta a sus ventajas e inconvenientes, se irá estableciendo con precisión a lo largo de los próximos años a medida que se vaya extendiendo su utilización en la práctica clínica. En la Tabla I se exponen los principales grupos de fármacos disponibles en calidad de ansiolíticos y de hipnóticos; debe destacarse que si bien en dicha tabla se cita tanto al meprobamato como al clometiazol, ambas son sustancias que cada vez se utilizan con menor frecuencia debido a que se dispone de agentes más efectivos y/o menos tóxicos, por lo que no se citan en los distintos apartados de este capítulo. Podría, ciertamente, alegarse lo mismo en relación a los barbitúricos pero, dada la importancia que este grupo farmacológico tuvo en su mo-

mento y considerando que éstos todavía se utilizan en calidad de anestésicos y de antiepilépticos, se ha considerado preferible mencionarlos aunque sin detallar en exceso.

TABLA I

MEDICAMENTOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD Y DEL INSOMNIO

<i>Ansiolíticos</i>	<i>Hipnóticos</i>
—Benzodiazepinas	—Benzodiazepinas
—Meprobamato	—Meprobamato
—Azapironas	—Clometiazol
— $\beta$ -bloqueantes	—Barbitúricos
—Alpidem	—Zopiclona
	—Zolpidem

## EFFECTOS FARMACOLOGICOS Y MECANISMOS DE ACCION

### 1. *Benzodiazepinas*

—*Acción ansiolítica e hipnótica*: la mayoría de las benzodiazepinas ejercen un efecto dual dependiendo de la dosis administrada: en dosis bajas o moderadas reducen el nivel de ansiedad sin originar un grado de sedación relevante en tanto que en dosis elevadas facilitan el sueño. Ello depende tanto de factores farmacocinéticos, como son la velocidad de absorción del fármaco y su penetración en el SNC, como de factores farmacodinámicos, es decir de la afinidad y actividad intrínseca del medicamento sobre sus receptores específicos. Algunas benzodiazepinas tienden con mayor frecuencia a originar sedación marcada y a inducir el sueño, siendo difícil de obtener con ellas un efecto ansiolítico selectivo; este subgrupo lo constituyen las denominadas “benzodiazepinas hipnóticas” utilizadas preferentemente en el tratamiento del insomnio.

—*Acción miorrelajante*: todas las benzodiazepinas, en mayor o menor grado, relajan el músculo esquelético actuando a nivel central tanto supraespinal como espinal. Aunque este efecto es ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas patologías, presenta el inconveniente de que requiere

administración de dosis suficientemente elevadas para originar sedación; en el ser humano, únicamente el clonazepam llega a originar relajación muscular administrado en dosis no sedantes (Rall, 1990).

—*Acción anticonvulsivante*: las benzodiazepinas se comportan como antiepilépticos muy efectivos tanto a nivel experimental como clínico, pudiendo utilizarse en el tratamiento agudo de los estados de mal y en el tratamiento profiláctico de las epilepsias; en este último contexto, sin embargo, presentan la desventaja de originar su tolerancia con elevada frecuencia, lo que limita sustancialmente su efectividad terapéutica (Rall y Schleifer, 1990).

Se admite que todos los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas se originan a través de su unión con receptores específicos denominados receptores benzodiazepínicos; recientemente, al haber sido sintetizadas diversas sustancias de estructura no benzodiazepínica que también se fijan a dichos receptores, se ha propuesto cambiar su denominación por la de receptores "omega". Existen tres tipos fundamentales conocidos de receptores para las benzodiazepinas:

a) *Receptores ligados al complejo macromolecular GABA-A*: fueron los primeros en ser descubiertos e, inicialmente, se clasificaron como un grupo homogéneo. El receptor GABA-A medía la mayor parte de los efectos inhibidores de este neurotransmisor en el SNC; su activación facilita la entrada de Cl<sup>-</sup> en el interior de las neuronas y, en consecuencia, origina un estado de hiperpolarización que aumenta la refractariedad de estas células ante otros estímulos. Hoy se sabe que existen múltiples formas de receptores gabérgicos A, ya que éstos están constituidos por cinco subunidades de las que se conocen los tipos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ,  $\delta$  cada una de las cuales, a su vez, puede mostrar más de una variante isomorfa, lo que confiere una extraordinaria plasticidad a esta clase de receptores y explica las diferencias observadas en la acción de diversos fármacos que actúan a este nivel (Zorumski e Isenberg, 1991). Basándose en la afinidad de distintos fármacos sobre los receptores de las benzodiazepinas, se han clasificado éstos en dos subtipos, etiquetados como  $\omega_1$  y  $\omega_2$ ; los primeros median la actividad ansiolítica e hipnótica, en tanto que los segundos parecen estar específicamente relacionados con el efecto miorrelajante (Langer y Arbilla, 1991; Zivkovic y cols., 1991).

b) *Receptores mitocondriales*: inicialmente se etiquetaron como receptores "periféricos" de las benzodiazepinas, ya que se detectaron diversos tejidos periféricos; posteriormente pudo comprobarse que también se encuentran en el SNC por lo que se han clasificado como receptores  $\omega_3$ . Estos receptores se encuentran en la membrana externa de las mitocondrias y parecen hallarse implicados en la síntesis de esteroides por estas últimas (Papadopoulos, 1991). Se desconoce su posible significado psicopatológico y si las benzodiazepinas median algún tipo de efecto relevante a este nivel; recientemente, no obstante, se ha apreciado una disminución de este tipo de receptores en sujetos con ansiedad crónica generalizada y en sujetos con trastorno obsesivo-compulsivo (Ravizza y cols., 1991).

c) *Receptores micromolares*: se encuentran también en el SNC y las benzodiazepinas únicamente se unen a ellos cuando se encuentran en concentraciones muy elevadas; su acti-

ción está relacionada con la inhibición de la entrada de Ca<sup>++</sup> en la neurona. Se ha postulado que la acción antiepiléptica de las benzodiazepinas en los estados de mal podría estar mediada a nivel de estos receptores (Haefely, 1989).

## 2. Otros fármacos

—*Barbitúricos*: se comportan también como agonistas de los receptores GABA-A, si bien su lugar de fijación no es el mismo que el de las benzodiazepinas. El hecho de que el efecto de los barbitúricos sea más intenso y menos selectivo que el de las benzodiazepinas no se debe únicamente a sus diferencias de acción a nivel gabérgico sino a que los primeros actúan también a otros niveles, como es antagonizando el efecto excitador del ácido glutámico y, en concentraciones más elevadas, interfiriendo el transporte de Ca<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> a través de la membrana neuronal (Prichard y Ransom, 1989).

—*Imidazopiridinas*: tanto el zolpidem (hipnótico) como el alpidem (ansiolítico) son sustancias con afinidad selectiva respecto a los receptores omega, ya que ambos se unen al subtipo  $\omega_1$ , pero no al subtipo  $\omega_2$  (Langer y Arbilla, 1991). El hecho de que estos dos fármacos carezcan de efecto miorrelajante ha favorecido la hipótesis de que éste se encuentra mediado por la activación de los receptores  $\omega_1$ . El alpidem muestra también una elevada afinidad hacia los receptores  $\omega_3$ , pero no parece que ello influya directamente sobre su acción ansiolítica.

—*Ciclopironas*: por el momento, el único representante de este grupo es la zopiclona. Este fármaco se comporta como una benzodiazepina de acción corta preferentemente hipnótica. Actúa como agonista a nivel de los receptores  $\omega_1$  y  $\omega_2$ .

—*Azapironas*: la buspirona, gepirona e ipsapirona son fármacos de moderada capacidad ansiolítica que únicamente se evidencia cuando se administran de forma crónica; en la actualidad se están estudiando también en calidad de antidepressivos (Rickels y cols, 1990a; Rausch y cols., 1990; Heller y cols, 1990). Son agentes agonistas parciales de los receptores 5-HT<sub>1a</sub>; en consecuencia, su acción se centra en la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica, sin afectar a la neurotransmisión gabérgica; no pueden ser utilizados como hipnóticos, ya que carecen de efecto sedante directo (Conde López y Martínez Roig, 1990).

— *$\beta$ -bloqueantes*: estos fármacos se utilizan, basándose en su antagonismo competitivo sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, esencialmente para tratar las manifestaciones somáticas de la ansiedad tales como temblor, taquicardia, sudoración, etc. (Tyreer, 1988).

## FARMACOCINETICA

### 1. Benzodiazepinas

Todas ellas, a excepción de aquellas que se comportan como profármacos como es el caso del clorazepato o del pra-

zepam (que pasan a la circulación en forma de nordiazepam), se absorben bien por vía oral, si bien el tiempo que tardan en alcanzar la concentración plasmática máxima puede oscilar entre 0,5 y 8 horas dependiendo de cada compuesto individual. A excepción del lorazepam y el midazolam, se absorben lenta y erráticamente cuando se inyectan por vía intramuscular. Por ser sustancias de elevada liposolubilidad se metabolizan extensamente a nivel hepático, siendo frecuente la existencia de metabolitos activos, sobre todo en aquellas cuya vida media de eliminación es larga (> 24 horas). La gran mayoría de las benzodiazepinas se degradan a través de procesos de oxidación y glucurononconjugación subsecuente; únicamente el lorazepam, el temazepam y el oxacepam se eliminan exclusivamente por conjugación con el ácido glucurónico, motivo por el cual su cinética de eliminación se ve relativamente poco alterada en los ancianos y en los pacientes con hepatopatías.

Las benzodiazepinas suelen clasificarse de acuerdo con la duración de su efecto que, a grandes rasgos es paralela a la de su vida media de eliminación. Las benzodiazepinas de acción larga resultan especialmente útiles en el tratamiento crónico de la ansiedad ya que pueden ser administradas en dosis única diaria, preferentemente nocturna, y, dado que todas ellas poseen metabolitos activos, su supresión no condiciona una desaparición brusca de su efecto. En el caso de las benzodiazepinas hipnóticas, por el contrario, se prefiere por lo general a aquellas de acción corta, ya que con ello se evita la aparición de sedación diurna. En la Tabla II se clasifican diversas benzodiazepinas en función de la duración de su efecto.

TABLA II

CLASIFICACION DE LA BENZODIAZEPINAS EN FUNCION DE LA DURACION DE SU EFECTO

Acción corta	Acción intermedia	Acción larga
—Brotizolam	—Alprazolam	—Clobazam
—Midazolam	—Bromazepam	—Clorazepato
—Triazolam	—Flunitrazepam	—Clordiazepóxido
	—Ketazolam	—Diazepam
	—Lorazepam	—Flurazepam
	—Lormetazepam	—Medazepam
	—Nitrazepam	—Nordiazepam
	—Oxazepam	—Prazepam
	—Temazepam	

## 2. Otros fármacos

—*Barbitúricos*: se absorben rápida y completamente por vía oral pudiendo ser muchos de ellos administrados también por vía intravenosa. Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos del organismo y se eliminan mayoritariamente por biotransformación hepática.

—*Imidazopiridinas*: el zolpidem se absorbe en elevada proporción por vía oral (70%), siendo su absorción oral rápida;

se elimina por biotransformación hepática, careciendo de metabolitos activos; su vida media de eliminación es de unas 2 horas (Thénot y cols., 1988). La absorción oral del alpidem es rápida pero escasa, siendo su biodisponibilidad oral de un 35% de las dosis administrada; se elimina por metabolización hepática y posee 3 metabolitos farmacológicamente activos; su vida media de eliminación oscila entre 15-20 horas (Casacchia, 1991).

—*Ciclopironas*: la zopiclona se absorbe rápida y completamente por vía oral; se metaboliza extensivamente a nivel hepático siendo uno de sus metabolitos débilmente activo; su vida media de eliminación es de 4-6 horas (Goa y cols., 1986).

—*Azapironas*: la buspirona muestra una biodisponibilidad oral muy baja (4%) debido a su extenso efecto de "primer paso" a nivel hepático. Se metaboliza íntegramente a este nivel, presentando un metabolito activo; su vida media de eliminación muestra una acusada variabilidad interindividual, oscilando entre 2-11 horas (Conde López y Martínez Roig, 1990).

—*β-bloqueantes*: el propranolol, prototipo de este grupo de fármacos, es una sustancia altamente liposoluble, que se absorbe bien por vía oral y accede con facilidad al SNC; se metaboliza en elevada proporción a nivel hepático siendo uno de sus metabolitos, el 4-hidroxiopropranolol, farmacológicamente activo; su vida media de eliminación es de unas 4 horas (Hoffman y Lefkowitz, 1990).

## TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

### 1. Benzodiazepinas

La mayoría de las reacciones adversas de estos fármacos dependen de su acción terapéutica principal. Debe destacarse fundamentalmente la *sedación* diurna que puede afectar, aunque sea de forma leve, a la *coordinación psicomotora* del individuo. Las personas ancianas, por motivos cinéticos y dinámicos, resultan especialmente sensibles a este efecto (Vitiello y Sunderland, 1991), por lo que fácilmente pueden presentar síntomas de *confusión mental* que a veces hacen pensar en la posibilidad de una patología orgánica de tipo demencia. Los niños por el contrario, así como los pacientes con afectación del SNC (retraso mental, lesiones cerebrales, etc.) están preferentemente expuestos a manifestar reacciones de *excitabilidad paradójica* debido a que la reducción en el nivel de alerta y/o ansiedad facilita la liberación de conductas agresivas en aquellos sujetos cuya capacidad de interrelación con el entorno no está bien articulada. La aparición de un *estado de coma* únicamente se produce ante dosis exageradamente elevadas de benzodiazepinas y se revierte fácilmente mediante la administración de flumazenil, antagonista competitivo de los receptores omega (Brodgen y cols., 1988), si bien su efecto es de breve duración.

La *ansiedad diurna*, así como el *insomnio de rebote* (el despertar más temprano de lo habitual) tras una o pocas dosis de benzodiazepinas se considera como un minisíndrome de abstinencia a las mismas y se produce con mayor frecuencia tras la administración de preparados de vida media muy

corta. También puede originar *amnesia anterógrada*, lo que se utiliza como efecto terapéutico en la inducción a la anestesia. En lo que se refiere a la calidad del sueño, tiende a alargar la fase 2 y a acortar las fases 3 y 4, disminuyendo los periodos REM aunque de forma no muy acentuada.

Las benzodiazepinas deprimen levemente el centro respiratorio. La *depresión respiratoria* puede constituir un problema (habitualmente no muy grave) en caso de intoxicación así como en pacientes con patología pulmonar concomitante o en enfermos que padecen miastenia gravis.

Pueden causar *farmacodependencia* aunque su prevalencia es muy inferior a la que se ha postulado y que ha llegado a originar una campaña en contra de la utilización de estos fármacos; de hecho, ha podido comprobarse que la mayoría de los individuos deja de utilizar espontáneamente las benzodiazepinas cuando nota que las necesita (Sellers y cols., 1991). En todo caso, la dependencia tampoco es de carácter grave y el *síndrome de abstinencia* (irritabilidad, hipertensión muscular, temblor, insomnio) suele ser poco intenso; únicamente en casos severos llegan a presentarse convulsiones y cuadros confusionales.

Son excepcionales los casos de *reacciones alérgicas* inducidas por este grupo de medicamentos y casi siempre se trata de manifestaciones dermatológicas benignas; se han descrito muy pocos casos, a pesar de lo extendido de su uso, de reacciones anafilácticas o de discrasias sanguíneas. Ocasionalmente pueden originar *ictericia colestática* benigna y reversible tras la suspensión del agente causal. La intolerancia gastrointestinal no es infrecuente, siendo las manifestaciones más comunes *náuseas* y *vómitos*; estos mismos síntomas son también frecuentes como reacciones de abstinencia, a menudo al día siguiente de haber recibido una benzodiazepina de vida media corta.

Aunque el diazepam, como una de las benzodiazepinas más antiguas y de utilización más extendida, ha sido implicada en la posible presentación de *malformaciones fetales*, especialmente labio leporino y/o paladar hendido, no ha podido demostrarse la causalidad. No están, por tanto, formalmente contraindicadas en el embarazo, aunque se recomienda restringir su uso.

## 2. Otros fármacos

—*Barbitúricos*: su toxicidad es cualitativamente similar a la de las benzodiazepinas pero cuantitativamente mucho más acentuada, pudiendo causar fácilmente la muerte del sujeto en caso de sobredosificación, con el agravante de que no se dispone de un antídoto específico; también su capacidad de originar dependencia es mucho más marcada y el síndrome de abstinencia, muy grave y potencialmente letal, cursa típicamente con crisis convulsivas generalizadas y "delirium". Son agentes inductores enzimáticos muy potentes, lo que condiciona numerosas interacciones con otros medicamentos eliminados fundamentalmente por metabolización hepática (anticonceptivos, anticoagulantes orales, antiépilépticos, etc.); por este mismo motivo, debido a la inducción de la ALA-sintetasa, pueden desencadenar la aparición de crisis de porfiria aguda en las personas que padecen dicha enfermedad (Rall, 1990).

—*Ciclopirrolonas*: los efectos indeseables de la zopiclona son equiparables a los de las benzodiazepinas de acción corta; en relación a éstas se destaca por originar con frecuencia sequedad y amargor de boca el día posterior la ingesta (Goa y cols., 1986).

—*Imidazopiridinas*: al zolpidem se le atribuye escasa capacidad de originar sedación diurna e insomnio de rebote, no provocar tolerancia y no alterar el patrón de sueño fisiológico, que potencia a expensas de los estadios 3 y 4 del mismo, sin afectar en lo más mínimo a las etapas REM. Posee por el contrario, una fuerte capacidad de originar amnesia anterógrada debido a la rapidez con que inicia sus efectos. Asimismo, en personas ancianas puede facilitar la aparición de estados confusionales (Langtry y cols., 1990). Aunque todavía es prematuro valorar la toxicidad del *alpidem* parece, por el momento, ser muy bien tolerado, siendo mínimos sus efectos sobre la capacidad cognitiva y la coordinación psicomotora y siendo muy poco frecuente la sedación (Morselli, 1990).

—*Azapironas*: al actuar a través de un mecanismo de acción distinto al de los otros ansiolíticos e hipnóticos, presentan un perfil de efectos indeseables completamente distinto al de los medicamentos gabérgicos. Entre ellas la *bupiriona* es el medicamento mejor estudiado. No origina sedación ni produce tolerancia, pudiendo provocar síntomas de intolerancia gastrointestinal, cefaleas, nerviosismo y mareo. Debido a que posee afinidad por los receptores dopaminérgicos, existe la sospecha de que pueda ser capaz de producir algún tipo de reacción extrapiramidal, si bien no se ha detectado todavía ningún caso de este tipo. La característica típica que limita su utilidad clínica es el tiempo de latencia que tarda en ejercer su efecto; ello condiciona que no pueda ser utilizado en el tratamiento de la ansiedad aguda aunque, por otra parte, es causa también de que no muestre propensión a originar dependencia ni sea potenciada por el alcohol (Newton y cols., 1986).

— *$\beta$ -bloqueantes*: son fármacos por lo general bien tolerados, hallándose contraindicados, debido precisamente a su acción antagonista competitiva sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, en caso de broncoespasmo, insuficiencia cardíaca o bloqueo atrio-ventricular. En aquellos pacientes en los que provocan alteraciones del sueño, como son el insomnio persistente, la sedación y/o los sueños vívidos, dado que éstas son reacciones adversas que se originan a nivel del CNS, la sustitución de un  $\beta$ -bloqueante lipofílico (vgr. propranolol) por otro hidrofílico (vgr. atenolol) con escasa capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica suele ser beneficiosa.

## INDICACIONES

—*Ansiedad aguda y crónica*: las benzodiazepinas resultan muy útiles en el tratamiento de los cuadros de *ansiedad reactiva al stress*, así como en el de la *ansiedad crónica generalizada* y en la *ansiedad secundaria a patologías somáticas* (Ayuso, 1988). El *alpidem* también ha demostrado ser un ansiolítico eficaz en este tipo de cuadros, siendo considerado como un buen agente alternativo a las benzodiazepinas (Morselli, 1990). La *bupiriona*, debido a su carencia de efecto

inmediato, debe reservarse para el tratamiento de los problemas de ansiedad crónica, factor que limita, forzosamente, su espectro de actividad terapéutica.

—*Trastorno por angustia*: clásicamente, el tratamiento de la crisis de pánico repetitivas con o sin agorafobia se ha basado en la utilización de antidepresivos heterocíclicos (habitualmente la imipramina) o de IMAOs (casi siempre la fenelzina), ya que este síndrome se mostraba refractario a la administración de benzodiazepinas. Recientemente, sin embargo, el alprazolam ha demostrado ser efectivo como tratamiento del trastorno por angustia (Ballenger y cols., 1988; Noyes y cols., 1988) y tiende a emplearse como agente de elección debido a que actúa con mayor rapidez y origina menor proporción de efectos indeseables que los otros medicamentos citados (Roth, 1991).

—*Trastorno obsesivo compulsivo*: tanto las benzodiazepinas como los restantes ansiolíticos de acción gabérgica han demostrado ser inefectivos en el tratamiento de este síndrome que responde de forma muy selectiva a fármacos de acción serotoninérgica y muy especialmente a la clorimipramina, la fluoxetina y la fluvoxamina (Insel y Winslow, 1991); recientemente, la buspirona también ha demostrado ser efectiva en este contexto (Pato y cols., 1991).

—*Fobias*: en el tratamiento de las fobias simples el tratamiento de elección es la psicoterapia, aunque los ansiolíticos pueden utilizarse en calidad de medicación coadyuvante para reducir la ansiedad anticipatoria (Ayuso, 1988). En el caso de la *fobia social* los IMAOs se consideran como los fármacos de elección, pudiendo utilizarse los  $\beta$ -bloqueantes como agentes alternativos en los casos de sintomatología menos acusada o en caso de intolerancia a los primeros (Liebowitz y cols., 1990).

—*Insomnio*: en calidad de agentes hipnóticos se utilizan con preferencia las benzodiazepinas de acción corta (triazolam, brotizolam, midazolam) o intermedia (flunitrazepam, temazepam, lorazepam, lormetazepam). Agentes alternativos que van progresivamente utilizándose como hipnóticos de elección son la zoplicona y el zolpidem. Los barbitúricos, debido a su toxicidad, y el meprobamato, debido a su escasa eficacia, cada vez se utilizan menos en la actualidad.

—*Síndrome de abstinencia etílico*: las benzodiazepinas, inicialmente por vía parenteral, pueden utilizarse en el tratamiento del "delirium tremens", constituyendo una alternativa terapéutica al uso del clometiazol.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

(Hansten y Horn, 1990)

### 1. Benzodiazepinas

—*Etanol*: la ingesta simultánea de alcohol y benzodiazepinas potencia la acción sedante de ambas sustancias, deprimiendo la coordinación psicomotora. Se aconseja evitar la administración concomitante o simultánea de benzodiazepinas y de bebidas alcohólicas. Aunque con menor intensidad, este tipo de interacción se produce igualmente con otros medicamentos de efecto sedante, tales como antihistamínicos  $H_1$ , antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos sedantes, etc.

—*Cimetidina*: Este fármaco inhibe la actividad del citocromo P-450, enlenteciendo la metabolización hepática de la mayoría de las benzodiazepinas (excluyendo únicamente aquellas que se conjugan con el ácido glucurónico) y potenciando marcadamente su efecto. El omeprazol ejerce un efecto similar pero, al tratarse de un fármaco de introducción reciente, la importancia de esta interacción aún no ha quedado claramente establecida.

—*Antibióticos macrólidos*: tanto con la eritromicina como con la troleandomicina se han descrito aumentos sustanciales en las concentraciones plasmáticas de triazolam, así como un incremento en el efecto sedante del fármaco; al parecer ello se debe a una inhibición en el aclaramiento metabólico del mismo. Por el momento, no se han referido casos de una interacción de este tipo con otras benzodiazepinas.

—*Rifampicina*: Este antibiótico, como consecuencia de su efecto inductor enzimático, aumenta la rapidez de eliminación de las benzodiazepinas, reduciendo su efecto, por lo que algunos sujetos necesitan dosis superiores a las habituales para alcanzar un buen efecto ansiolítico.

—*Anticonceptivos orales*: los estrógenos reducen el aclaramiento metabólico de las benzodiazepinas que se metabolizan a través de procesos oxidativos, en tanto que aumentan el aclaramiento de aquellas que se eliminan por glucurononconjugación (lorazepam, oxazepam y temazepam). Algunas enfermas requieren reajustes en la dosificación del ansiolítico prescrito.

—*Levodopa*: en algunos pacientes con Parkinson las benzodiazepinas han originado un empeoramiento de la enfermedad; al parecer, estos ansiolíticos pueden antagonizar el efecto de la levodopa a través de un mecanismo de acción desconocido.

### 2. Otros fármacos

Todos los barbitúricos se comportan como agentes inductores del metabolismo hepático muy potentes, incrementando el aclaramiento y, en consecuencia, reduciendo el efecto terapéutico de numerosos medicamentos. Dado que los barbitúricos apenas se emplean hoy en calidad de hipnóticos, no parece interesante detallar uno por uno los fármacos implicados que son muy numerosos.

Por lo que respecta a ansiolíticos e hipnóticos de nueva generación, todavía no se han establecido qué interacciones, clínicamente relevantes, se presentan al administrarse conjuntamente con otros medicamentos. Aquellas que se han descrito únicamente se han estudiado "in vitro" o en series muy limitadas de voluntarios sanos.

## USO CLINICO

### 1. Ansiedad

En el tratamiento de los casos de ansiedad crónica se considera aconsejable el uso de benzodiazepinas de larga duración, tales como el diazepam o el clorazepato, ya que pueden ser administradas en dosis única nocturna y originan sínto-

mas de abstinencia en menor proporción que las benzodiazepinas de acción corta o intermedia cuando se suspende el tratamiento, ya se lleve a cabo la supresión del medicamento de forma brusca o gradual (Rickels y cols., 1990b; Schwizer y cols., 1990). En los cuadros de ansiedad reactiva al stress, sin embargo, la utilización puntual de benzodiazepinas de acción breve o intermedia puede ser muy efectiva, especialmente si se prescriben de forma condicional en función de los requerimientos del enfermo. Aunque se trata de un medicamento de introducción muy reciente, el alpidem está demostrando ser un ansiolítico muy eficaz (Casacchia, 1989; Morselli, 1990), muy bien tolerado por los pacientes geriátricos (Morselli, 1991) y, quizá por tratarse de un fármaco con efecto agonista parcial, parece que no tiende a originar síntomas de abstinencia tras su supresión abrupta (Lader y Morton, 1991). La buspirona, así como otras azapironas, dado su mecanismo de acción no pueden ser consideradas como ansiolíticos "mayores"; no obstante, diversos estudios han mostrado su utilidad en el paciente ansioso que acude a las consultas de atención primaria siempre y cuando no se trate de sujetos que estuvieran recibiendo previamente benzodiazepinas (Harrington y cols., 1989; Napoliello y Duman-tay, 1991). Finalmente, cabe destacar que la mayor utilidad de los  $\beta$ -bloqueantes en los trastornos de ansiedad se centra en el tratamiento de las reacciones agudas al stress en las que el componente somático suele ser manifiesto (Tyrer, 1988).

## 2. Insomnio

Este es, habitualmente, un síntoma asociado a otras patologías como son la ansiedad, el dolor, diversas patologías so-

máticas (vgr. angina de pecho, artritis reumatoide, etc.) o psiquiátricas (vgr. depresión) o drogodependencias. En consecuencia, debe tratarse, siempre que ello sea posible, su etiología; esto, sin embargo, no es factible en numerosos casos en los que hay que recurrir a la prescripción de medicamentos hipnóticos (Galliard, 1991). Suele clasificarse en insomnio en relación a la duración del mismo, ya que hay que recurrir a la prescripción de medicamentos hipnóticos (Galliard, 1991). Suele clasificarse el insomnio en relación a la duración del mismo, ya que su enfoque terapéutico diferirá según se trate de un trastorno transitorio, asociado a situaciones conflictivas esporádicas, o de un trastorno mantenido, como es el caso del insomnio relacionado con enfermedades crónicas. En todo caso, cuando se decide administrar fármacos hipnóticos, resulta aconsejable considerar los siguientes factores:

—Prescribir medicamentos que se absorban rápidamente y ejerzan su efecto poco rato después de la ingesta.

—Utilizar hipnóticos de duración de efecto corta (triazolam, brotizolam, midazolam, zopiclona o zolpidem) cuando el insomnio se caracteriza por la dificultad en conciliar el sueño o intermedia (flunitrazepam, lorazepam, lormetazepam, etc.) cuando el sujeto se queja de despertares nocturnos frecuentes o despertares de madrugada, evitando en lo posible la aparición de somnolencia o sedación diurnas. El uso de ansiolíticos de larga duración en dosis única nocturna puede resultar muy efectivo en individuos con ansiedad e insomnio concomitantes ya que el mismo fármaco permite tratar ambas patologías.

—Administrar la dosis mínima efectiva en cada enfermo, lo que implica ajustar cuidadosamente el tratamiento en cada caso; ello es especialmente importante en lo que respecta a los pacientes geriátricos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ayuso JL. Trastornos de angustia. R Bayés y J Toro, eds. Martínez Roca SA. Barcelona 1988; 192 pp.
2. Ballenger JC y cols. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 413-422.
3. Brodgen RN y cols. Flumazenil: A preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. Drugs 1988; 35: 448-467.
4. Casacchia M. A double-blind, placebo-controlled study of alpidem, a novel anxiolytic of imidazopyridine structure, in chronically anxious patients. Acta Psychiatr Scand 1989; 80: 137-141.
5. Casacchia M. Therapeutic activity of alpidem in anxious patients: An overview of European studies. En: Biological Psychiatry. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 689-690.
6. Conde López V, Martínez Roig M. Algunos aspectos farmacológicos clínicos de las azaspirodecanodionas. Farmacología del SNC 1990; 4: 85-102.
7. Fármacos ansiolíticos y sedantes. En: Farmacología Humana. J Flórez, JA Armijo y A Mediavilla, eds. EUNSA. Pamplona 1987; Tomo I: pp 301-315.
8. Galliard JM. Rational approach to the treatment to insomnia. En: Biological Psychiatry. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 854-855.
9. Goa KL y cols. Zopiclone: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. Drugs 1986; 32: 48-65.
10. Haefely W. Benzodiazepines. Mechanisms of action. En: Antiepileptic Drugs. 3.ª ed. RH Levy, FE Dreifuss, RH Mattson, BS Meldrum y JK Penry, eds. Raven Press. New York 1989; pp 721-734.
11. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions & Updates. A Clinical Perspective and Analysis of Current Developments. Applied Therapeutics Inc. Lea & Fabiger. Philadelphia 1990; 517 pp.
12. Harrington TM y cols. An open study examining the diagnosis of anxiety and the use of buspirona in a primary care environment. Drug Invest 1989; 1: 3-10.
13. Heller AH y cols. Ipsapirone: Evidence for efficacy in depression. Psychopharmacol. Bull 1990; 26: 219-222.
14. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Adrenergic receptor antagonists. En: The Pharmacological Basis of Therapeutics. A Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies y P Taylor, eds. 8.ª ed. Pergamon Press. New York 1990; pp 221-243.
15. Insel TR, Winslow JT. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: A review. En: Biological Psychiatry. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 664-667.
16. Lader M, Morton S. Anxiolytics and withdrawal signs: Comparative studies of alpidem and benzodiazepines. En: Biological Psychiatry. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 693-695.
17. Langer SZ, Arbilla S. Selectivity for omega receptor subtypes as a strategy for a novel approach in the development of anxiolytic drugs. En: Biological Psychiatry. G Racagni, N Brunello y TL Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: 683-685.
18. Langtry HD y cols. Zolpidem: A review of its pharmacodynamic and

- pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40: 291-313.
19. Liebowitz y cols. Phenzelazine and atenolol in social phobia. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 123-125.
  20. Morselli PL. On the therapeutic action of alpidem in anxiety disorders: An overview of the european data. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23 (suppl III): 129-134.
  21. Morselli PL. Pharmacological treatment of anxiety in the elderly: New perspectives. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: 691-692.
  22. Napoliello MJ, Dumantay AG. Buspirone: A worldwide update. *Br J Psychiatry* 1991; 159 (suppl 12): 40-44.
  23. Newton RE y cols. Review of the side-effect profile of buspirone. *Am J Med* 1986; 80 (3 B): 17-21.
  24. Noyes R y cols. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial. II. Patient acceptance, side effects and safety. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 423-428.
  25. Papadopoulos V. Hormone-stimulated steroidogenesis is coupled to mitochondrial benzodiazepine receptors. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: 742-743.
  26. Pato MT y cols. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 127-129.
  27. Prichard JW, Ransom BR. Phenobarbital. Mechanism of action. En: *Antiepileptic Drugs*. 3.<sup>a</sup> ed. RH Levy, FE Dreifuss, RH Mattson, BS Meldrum y JK Penry, eds. Raven Press. New York 1989; pp 267-282.
  28. Rall TW. Hypnotics and sedatives; ethanol. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. A Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies y P Taylor, eds. 8.<sup>a</sup> ed. Pergamon Press. New York 1990; pp 345-382.
  29. Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the treatment of the epilepsies. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. A Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies y P Taylor, eds. 8.<sup>a</sup> ed. Pergamon Press. New York 1990; pp 436-462.
  30. Ravizza L y cols. Lymphocyte peripheral-type benzodiazepine receptors in neuropsychiatric diseases. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 750-754.
  31. Rausch JL y cols. Gepirone as a 5-HT<sub>1A</sub> agonist in the treatment of major depression. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 169-172.
  32. Rickels K y cols. Buspirone in depressed outpatients: A controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1990a; 26: 163-168.
  33. Rickels K y cols. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990b; 47: 899-907.
  34. Roth M. The place of pharmacotherapy in the management of panic disorder. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: 648-653.
  35. Schweizer E y cols. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 908-913.
  36. Sellers EM y cols. Patient characteristics in benzodiazepine abuse and therapeutic dependence. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 767-770.
  37. Terram J. Hypnotics and sedatives. En: *Meyler's Side Effects of Drugs*. 11.<sup>a</sup> ed. MNG Dukes, ed. Elsevier. Amsterdam 1988; pp 90-104.
  38. Thénot JP y cols. Pharmacokinetics and metabolism of zolpidem in various animal species and in humans. En: *Imidazopyridines in Sleep Disorders. A Novel Experimental and Therapeutic Approach*. JP Sauvanet, SZ Langer y PL Morselli, eds. Raven Press. New York 1988; pp 139-153.
  39. Tyrer P. Current status of  $\beta$ -blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs* 1988; 36: 775-783.
  40. Vitiello B, Sunderland T. Neuropharmacology of benzodiazepines in aging. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: pp 755-756.
  41. Zivkovic B y cols. Role of omega receptor subtypes in the action of hypnotic drugs. En: *Biological Psychiatry*. G Racagni, N Brunello y T Fukuda, eds. Excerpta Medica. Amsterdam 1991; vol I: 856-859.
  42. Zorumski CF, Isenberg KE. Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: Ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatr* 1991; 148: 162-173.