

BENZODIAZEPINAS

Hernán Martínez Glattli

Médico Psiquiatra.

Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Psicofarmacología. Facultad de Psicología. UBA.

Las benzodiazepinas son sustancias que se utilizan para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Pero también se indican en muchas otras situaciones, como por ejemplo en el insomnio, o como relajantes musculares, en las convulsiones, o como medicación preanestésica en las cirugías (ver Indicaciones).

Para ingresar al estudio de las benzodiazepinas y sus usos, vamos a transitar por los conceptos básicos de la ansiedad y sus trastornos. Recordaremos algunos fundamentos de la neurotransmisión, especialmente la gabaérgica. También repasaremos algunos aspectos de la farmacocinética y de la farmacodinamia y veremos a las benzodiazepinas en general y las particularidades de algunas de ellas. Nuestro interés es centrarnos en la relación de la farmacología con la clínica, poniendo un cuidado especial en transmitir conceptos claros que sean comprensibles para todos los agentes de salud mental.

Ansiedad normal

Todas las personas pueden sentir ansiedad. Cuando un individuo experimenta una situación que podría ser considerada exigente para lo que es habitual en su vida, necesita una adaptación. La señal

de que la situación le demanda un esfuerzo extra, un ajuste, es la ansiedad. Se puede decir que la ansiedad es una advertencia beneficiosa que tenemos disponible ante la aparición de un peligro real. Esta ansiedad normal tiene la característica de ser transitoria, dependiente de la situación que la causa y de tener una intensidad acorde al estímulo que la origina. Es frecuente que la ansiedad disminuya el umbral al llanto, siendo frecuente la aparición del llorar. Así, puede ser normal y adaptativo reaccionar con cierto grado de nerviosismo e intranquilidad ante un examen, o antes de pasar por una operación quirúrgica, o cuando vamos a enfrentar una situación muy anhelada. Pero también es adaptativo llegar a sentir mucho miedo o terror ante una experiencia peligrosa como puede ser un asalto; o al estar involucrado en un accidente o al verlo; o el hecho de encontrarse en un terremoto o en un tsunami. Pero en todos los casos en que la ansiedad es una respuesta normal adaptativa, esta cede al desaparecer la exigencia de la situación.

Ansiedad patológica

La ansiedad no es normal cuando es persistente a través del tiempo

y se hace independiente de la existencia o no de los estímulos externos que pueden provocarla. Y, además, su intensidad es muy alta, quedando desproporcionada con respecto al peligro real que amenaza al individuo. La persona que la sufra va a tratar de alejarse de determinadas situaciones que la asustan retrayéndose socialmente o teniendo conductas evitativas. También va a padecer, asociada a su sufrimiento psíquico, una constelación persistente de síntomas físicos.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por presentar, básicamente, una excesiva ansiedad, preocupaciones exageradas, y miedos y temores desmedidos. Estos desórdenes se acompañan de un aumento de la tensión nerviosa y/o de un incremento de la activación o alerta, que están generalmente asociados a síntomas físicos como:

- los que tiene estímulo autonómico como la taquicardia, las palpitaciones, la transpiración excesiva, la boca seca, los temblores o las sacudidas musculares, la palidez en la piel o el rubor;
- las molestias en el tórax como opresión o dolor precordial y sensación de nudo en la garganta;

- los síntomas respiratorios como hiperventilación, disnea (sensación de falta de aire);
- los síntomas gastrointestinales que van desde molestias digestivas inespecíficas, dolor de estómago y falta de apetito, hasta la alteración del tránsito intestinal con diarreas, náuseas y vómitos;
- las molestias genitourinarias, como la poliuria;
- las manifestaciones músculoesqueléticas, como tensión y dolores musculares, inquietud motora, temblores en manos y cara (“latidos” en los párpados o en los labios) o sensación de debilidad corporal;
- los fenómenos neurológicos como las cefaleas, los mareos, sensación de inestabilidad, parestesias (“hormiguelo”).

Además le causan al individuo que los padece un malestar notable o un deterioro significativo en su actividad en diversas áreas de la vida.

Veremos dos clasificaciones de los trastornos de ansiedad. Primero incluiremos el ordenamiento de la CIE-10 (Clasificación Internacional de las Enfermedades de la OMS, capítulo 5: “Trastornos mentales y del comportamiento”), y después la sistematización del DSM-IV-TR (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana -APA-). No nos vamos a explayar en cada uno de los cuadros clínicos ya que los veremos en el capítulo de trastornos de ansiedad y su tratamiento.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD: CLASIFICACIONES DE LA CIE-11 Y DEL DSM-V

CIE-11

06 TRASTORNOS DE ANSIEDAD O RELACIONADOS CON EL MIEDO	6C TRASTORNO DE ANSIEDAD INDUCIDO POR SUSTANCIAS
6B00 TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA	6B23 HIPOCONDRIAS
6B01 TRASTORNO DE PÁNICO	6E63 SINDROME DE ANSIEDAD SECUNDARIO
6B02 AGORAFOBIA	6B0Y OTRO TRASTORNO DE ANSIEDAD O RELACIONADOS CON EL MIEDO ESPECIFICADOS
6B03 FOBIA ESPECÍFICA	6B0Z OTRO TRASTORNO DE ANSIEDAD O RELACIONADO CON EL MIEDO SIN ESPECIFICACIÓN
6B04 TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL	
6B05 TRASTORNO DE ANSIEDAD POR SEPARACIÓN	
6B06 MUTISMO SELECTIVO	

DSM-V

TRASTORNOS DE ANSIEDAD	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA
TRASTORNO DE ANSIEDAD POR SEPARACIÓN	TRASTORNO DE ANSIEDAD INDUCIDO POR SUSTANCIAS/MEDICAMENTOS
MUTISMO SELECTIVO	TRASTORNO DE ANSIEDAD DEBIDO A OTRA AFECCIÓN MÉDICA
FOBIA ESPECÍFICA	OTRO TRASTORNO DE ANSIEDAD ESPECIFICADO
FOBIA SOCIAL	OTRO TRASTORNO DE ANSIEDAD NO ESPECIFICADO
TRASTORNO DE PÁNICO	
AGORAFOBIA	

NEUROTRANSMISIÓN GABAÉRGICA

EL GABA

El GABA (ácido gama-aminobutírico) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Se forma en las neuronas a

partir de su precursor, el glutamato, un aminoácido excitatorio. Permanece dentro de las neuronas acumulado en vesículas. Cuando aparece un estímulo nervioso que induce a la célula a actuar, las vesículas se acercan a la membrana presináptica, se adosan a ella y se

abren hacia el exterior, liberándose el neurotransmisor GABA. Ya en el espacio sináptico, va a interactuar con los receptores GABA. Y, va a terminar su acción al ser retirada del espacio sináptico por efecto de la captación neuronal (principalmente postsináptica), y no neuronal (células de la glía).

Receptores para el GABA

Hay tres receptores para el neurotransmisor GABA: GABA A, GABA B y GABA C. Los tres, distintos y de localización diferente, actúan produciendo la hiperpolarización de las células sobre las que actúan. Se considera que a partir de la interacción de las benzodiazepinas con los receptores GABA A se producen los efectos clínicos importantes de estas drogas.

Los receptores GABA A se encuentran en el SNC. Son postsinápticos, y están localizados tanto en el cuerpo, como en las dendritas y en los axones de las neuronas.

Los receptores GABA A son estructuras que conforman un canal de cloro (ionóforo del cloro). El neurotransmisor GABA, que tiene función de agonista al unirse con el receptor GABA A, produce una apertura del canal iónico con un aumento del pasaje del cloro hacia la célula. Esto produce una hiperpolarización del interior celular lo que disminuye la excitabilidad de la neurona, y así se inhibe su descarga eléctrica.

Los receptores GABA A tienen un **sitio benzodiazepínico o receptor benzodiazepínico central (BZ)**. Es un sitio de unión para las benzodiazepinas distinto

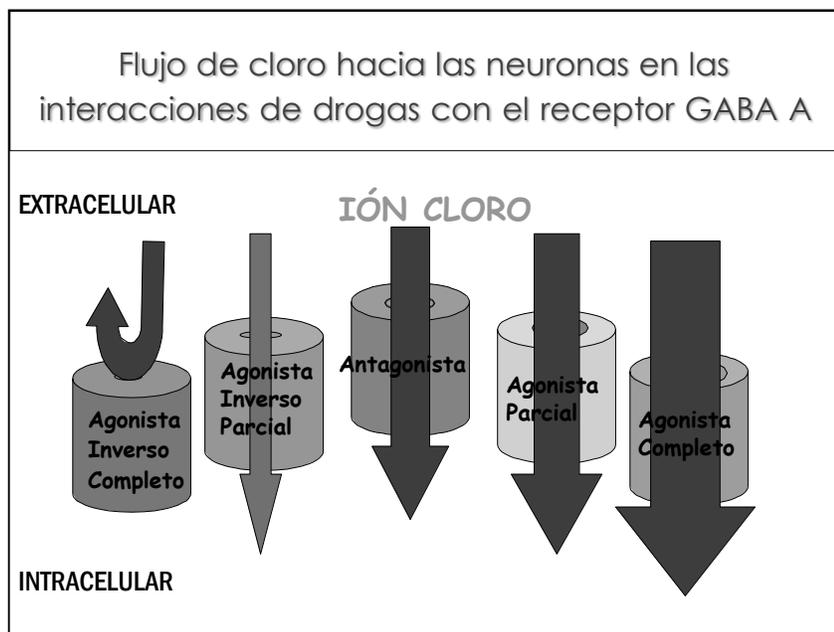
(alostérico) al sitio en el que se une el GABA. Cuando las benzodiazepinas interactúan con el sitio BZ aumentan el efecto del neurotransmisor GABA acrecentando su unión al receptor GABA A y aumentando las veces que el canal iónico se abre. Para que las benzodiazepinas puedan actuar debe estar siempre presente en el receptor GABA A el neurotransmisor GABA.

Tipos de interacción de las drogas con los receptores GABA A:

Cuando una droga tiene afinidad por el receptor GABA A y se une a él, puede provocarle varios efectos. Estos efectos van a ser distintos según la actividad intrínseca (eficacia) del compuesto sobre ese receptor y de que manera module al receptor. Así nos vamos a encontrar con compuestos con actividad de agonistas completos, de agonistas parciales, de antagonistas, de agonistas inversos parciales y de agonistas inversos completos. Para todos estos tipos de interacciones la droga tiene que tener afinidad por el receptor (ya que tanto los agonistas como los antagonistas deben tener afinidad por el receptor). Pero, sólo los agonistas tienen actividad intrínseca y van a estimular una respuesta biológica, es decir, que van a provocar por sí mismos un cambio en la estructura sobre la que actúan. Los antagonistas, en cambio, sin actividad intrínseca, van a funcionar impidiendo la acción de alguna molécula agonista.

Las benzodiazepinas son **agonistas completos** del receptor GABA A. Esto quiere decir que tienen afinidad por él y que tienen actividad intrínseca sobre ese receptor. A la vez, son moduladores alostéricos positivos,

estimulando la unión del neurotransmisor GABA sobre el receptor, aumentando la frecuencia de aperturas del canal iónico, lo que produce el incremento de la entrada de cloro a la célula.



El flumazenil es una molécula que se utiliza para antagonizar el efecto de las benzodiazepinas. Como es un **antagonista benzodiazepínico**, tiene afinidad por el receptor GABA A pero no tiene sobre él actividad intrínseca. No produce cambios por sí mismo en la actividad del receptor sino que su efecto se evidencia cuando impide la acción de las benzodiazepinas. Es decir que si las benzodiazepinas incrementan la función que tiene el GABA de abrir los canales de cloro, al incluir flumazenil las benzodiazepinas dejan de tener efecto sobre el receptor GABA A y estos canales

vuelven a presentar la frecuencia de apertura producida exclusivamente por el neurotransmisor GABA (ver al final: Flumazenil).

Un **agonista parcial**, por ser agonista tiene actividad intrínseca, pero es menor que la de un agonista completo. Es decir que si ambos están actuando, va a disminuir el efecto con respecto al agonista completo puro. Pero si actúa solo, va a tener actividad agonista por sí mismo, aunque sea menor que la del agonista completo. Ejemplos de agonistas parciales para los receptores GABA A son el imidazenil y el bretazenil. Por otro lado tenemos los **agonistas inversos** que son aquellas moléculas que tiene actividad intrínseca negativa y que son moduladores alostéricos negativos del receptor GABA A. Un

ejemplo de **agonista inverso completo** son las beta carbolinas. Estas tienen afinidad por el receptor y le producen con su actividad intrínseca negativa una modulación negativa. Así disminuye la unión del neurotransmisor GABA al receptor por lo cual se atenúa la frecuencia de apertura del ionóforo y se restringe la entrada de cloro a la neurona a niveles menores a los que produciría el GABA solo. Las beta carbolinas producen por sí mismas ansiedad y

convulsiones, efectos contrarios a las benzodiazepinas. Por su parte, un **agonista inverso parcial** como el sarmazenil (produce síntomas de abstinencia en monos de laboratorio que consumen benzodiazepinas) tiene una actividad intrínseca negativa menor que el agonista inverso completo siendo un modulador alostérico negativo parcial. Así, produce una acción intermedia entre el agonista inverso completo y el antagonista

TABLA: TIPOS DE INTERACCIÓN DE MOLÉCULAS CON EL RECEPTOR GABA A, EN PRESENCIA DE GABA

	AGONISTA INVERSO COMPLETO	AGONISTA INVERSO PARCIAL	ANTAGONISTA	AGONISTA PARCIAL	AGONISTA COMPLETO
EJEMPLO	BETACARBOLINAS	SARMAZENIL	FLUMAZENIL	IMIDAZENIL BRETAZENIL	BENZODIAZEPINAS
AFINIDAD	SI	SI	SI	SI	SI
ACTIVIDAD INTRÍNSECA	SI NEGATIVA	SI MENOR QUE AGONISTA INVERSO COMPLETO	No	SI MENOR QUE AGONISTA COMPLETO	SI POSITIVA
MODULADOR ALOSTÉRICO	NEGATIVO	PARCIAL NEGATIVO	ANTAGONIZA LA ACCIÓN DE LOS AGONISTAS	PARCIAL POSITIVO	POSITIVO
UNIÓN DE GABA AL RECEPTOR	DISMINUYE	DISMINUYE MENOS QUE AGONISTA INVERSO COMPLETO	NO LO INFLUYE	AUMENTA MENOS QUE AGONISTA COMPLETO	AUMENTA
FRECUENCIA DE APERTURA DEL IONÓFORO (PASAJE DE CLORO)	DISMINUYE	DISMINUYE MENOS QUE AGONISTA INVERSO COMPLETO	IGUAL QUE EN PRESENCIA DEL NEUROTRANSMISOR SOLO	AUMENTA MENOS QUE AGONISTA COMPLETO	AUMENTA

BENZODIAZEPINAS

Mecanismo de acción de las Benzodiazepinas

Cuando las benzodiazepinas se unen, en una neurona

postsináptica, al Rc GABA A (que es un canal iónico controlado por ligando), este permite la entrada de mayor cantidad del anión cloro (Cl^- : es un elemento de carga negativa) a la célula. Al entrar

cloro a la neurona, esta se hiperpolariza (se vuelve más negativa) y se aleja de la carga que necesita para poder comenzar su actividad eléctrica como manera de llevar la información hacia la siguiente sinápsis. Otra manera de decirlo es que la hiperpolarización aleja a la neurona de su umbral de disparo. Así se inhibe la descarga eléctrica de la neurona postsináptica.

Potencias relativas de distintas benzodiazepinas

Cuando vamos a indicar una benzodiazepina tenemos que saber cuál es la potencia que tiene en comparación con otras drogas del mismo grupo. Así sabremos

aproximadamente cuál es la dosis que tendremos que administrarle al paciente si queremos lograr el mismo efecto. Una droga es más potente que otra cuando en una curva dosis/efecto o dosis/respuesta (farmacodinamia) alcanza una respuesta determinada con menor dosis. Vamos a ubicar a distintas benzodiazepinas en orden creciente de dosis, pero con la requisito de que las dosis sean equivalentes en cuanto a producir el mismo efecto. Esto determina un orden decreciente de potencia relativa (las menos potentes necesitan mayor dosis para lograr el mismo efecto)

DOSIS EQUIVALENTES Y POTENCIAS RELATIVAS DE LAS BENZODIAZEPINAS

POTENCIA RELATIVA	BENZODIAZEPINA	DOSIS EN MG.	DOSIS
MAYOR  MENOR	CLONAZEPAM	0.25	MENOR  MAYOR
	ALPRAZOLÁM	0.50	
	LORAZEPÁM	1	
	MIDAZOLÁM	1.50	
	BROMAZEPÁM	3	
	DIAZEPÁM	5	
	CLORDIAZEPÓXIDO	10	
	OXAZEPÁM	15	

Farmacocinética de las benzodiazepinas:

Vías de administración:

Oral: es la vía más utilizada para las benzodiazepinas, ya que son moléculas con buena absorción en el tubo digestivo.

Sublingual: es una vía más directa para la llegada a la circulación sistémica. Las drogas utilizadas en esta vía son lorazepám, alprazolám y clonazepám

Intramuscular: La benzodiazepina de elección para el uso intramuscular es el lorazepám. También se utiliza el midazolám

como hipnótico. El resto tiene una absorción imprecisa por esta vía.

Endovenosa: Se utiliza en situaciones de agitación extrema para lograr una sedación rápida: diazepam, lorazepam, midazolam

Absorción: Las benzodiazepinas tienen buena absorción cuando son utilizadas por vía oral. El tiempo que tardan en absorberse es distinto para las distintas benzodiazepinas.

TIEMPO DE ABSORCIÓN DE LAS
BENZODIAZEPINAS
(LLEGADA AL PICO MÁXIMO, EN HORAS)

FLUNITRAZEPÁM	2 ½ A 3
CLONAZEPÁM	1 A 3
LORAZEPÁM	2
ALPRAZOLÁM	1 ½ A 2
BROMAZEPÁM	1 A 4
DIAZEPÁM	½ A 1
MIDAZOLÁM	½ A 1
TRIAZOLÁM	1
FLURAZEPÁM	1 A 2
PRAZEPÁM	1 A 2

Este tiempo de absorción nos va a dar la velocidad de inicio de la acción. De esta manera podremos elegir la molécula más adecuada teniendo en cuenta el efecto principal que queremos lograr. Así, si buscamos un fármaco inductor del sueño o que tenga un efecto sedativo en una urgencia, necesitaremos una molécula que tenga una absorción rápida. Representado en la curva farmacocinética, veríamos que en poco tiempo aumenta mucho la concentración del fármaco, formando un pico hacia arriba. Si el paciente puede quedarse dormido pero tiene dificultades para mantener el sueño, podremos dar una benzodiazepina cuyo efecto tarde más tiempo en

aparecer, sabiendo que en general los fármacos que tardan más tiempo en ser absorbidos además tienen sus picos de concentración más extendidos. Haríamos una elección similar si quisiéramos que la persona no sienta el efecto sedativo o el hipnótico, pero sí el ansiolítico (mayor tiempo de absorción, pico de concentración menos pronunciado, concentración más estable).

Distribución.

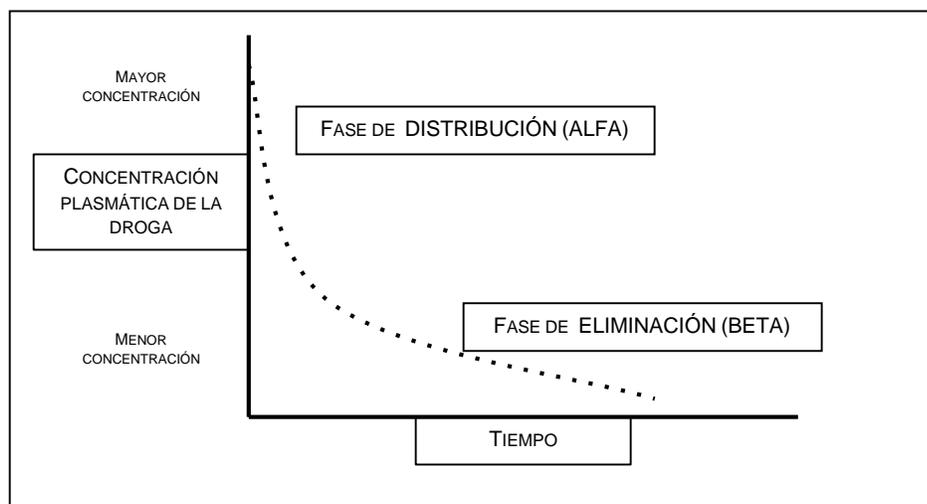
Una vez que entran en los vasos sanguíneos y, como las benzodiazepinas son muy liposolubles, necesitan ser transportadas por las proteínas plasmáticas, a las que se unen en una proporción importante.

Recordemos que las moléculas que están unidas a las proteínas plasmáticas siguen circulando por los vasos sanguíneos y que las moléculas libres son las que pasan a los tejidos. Estas moléculas libres son las activas. La importancia de esto es que en cualquier situación donde disminuyan las proteínas que transportan a las benzodiazepinas (por ejemplo en la hipoalbuminemia (cirrosis, síndrome nefrótico, síndromes de malnutrición, enfermedades inflamatorias del intestino) o en las que estas moléculas sean desplazadas de su unión a las proteínas plasmáticas (como en las interacciones medicamentosas), aumentará la proporción de la droga libre. Y como esta es la droga activa, va a provocar una acción farmacológica mayor, pudiendo llegar a producirse una intoxicación.

La distribución de las benzodiazepinas es amplia, por lo cual llegan a la mayor parte del cuerpo.

Veremos qué sucede cuando se da una dosis única de benzodiazepinas a una persona directamente en la sangre, es decir por vía intravascular: al inyectar directamente en la sangre una dosis de benzodiazepinas, vemos que luego de su inmediata llegada a la concentración máxima, su concentración cae de manera rápida: esto es producto de que la droga pasa ágilmente del compartimiento vascular (llamado compartimiento central), a los tejidos (al SNC y a otros órganos muy profundos como el corazón, el hígado y los riñones). Si lo expresamos en la curva de

concentración/tiempo (farmacocinética) veremos que la concentración de la benzodiazepina baja rápidamente, expresando la desaparición importante de la molécula del plasma en poco tiempo. Esta es la **fase alfa**, que es la expresión de la primera parte del camino que hacen las benzodiazepinas una vez que entran en la circulación. Esta fase depende de la vida media de distribución. Pero, por el pasaje de las moléculas desde la sangre en dirección a los tejidos, llega un momento en que la concentración de benzodiazepinas en estos es mayor que en el plasma. Y para volver a equilibrarse salen las moléculas, en sentido contrario, desde los tejidos hacia los vasos sanguíneos. Es la etapa de redistribución. Esta tiende a que las concentraciones en los tejidos y en el plasma lleguen a ser iguales. Y en la curva farmacocinética de concentración tiempo, se verá que la concentración de la benzodiazepina disminuye pero más lentamente. Lo que sucede en este caso, es que la droga vuelve al plasma, aumentando su concentración y va a ser eliminada del plasma por la biotransformación y la excreción, que es una manera más lenta de desalojar a la droga de la circulación que cuando se distribuye rápidamente hacia los tejidos. Se llama a esta etapa, la **fase beta**, y depende de la vida media de eliminación.



FASE ALFA: FASE DE DISTRIBUCIÓN. CAÍDA MUY ACUSADA EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS.

FASE BETA: FASE DE ELIMINACIÓN. CAÍDA DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS MENOS PRONUNCIADA QUE LA FASE ALFA.

Así, los tejidos se convierten en reservorio de la droga y la mantiene en niveles parejos que van descendiendo lentamente. Este pasaje desde los tejidos a la sangre, permite que la droga que previamente se había acumulado en los tejidos llegue ahora al SNC, sitio de acción de la droga.

¿Cuál es su implicancia clínica? Supongamos que en una situación de urgencia se utiliza un fármaco para lograr un efecto ansiolítico y sedante, por ejemplo para una crisis de angustia. Se elige una benzodiazepina que tiene una fase de distribución rápida y una fase de eliminación lenta (como el diazepam). Con la primera dosis aparece, al principio, el efecto ansiolítico, pero con una corta duración por la rápida distribución en los tejidos. En este momento la duración de la acción depende de la fase de distribución (alfa). En cambio, si indicamos una droga con menor distribución en los tejidos (en este caso la fase alfa no va a hacer disminuir la droga tan velozmente), como el lorazepam,

su efecto, con una sola dosis va a ser más prolongado. Si indicamos estos mismos fármacos en dosis repetidas hasta que se produzca su equilibrio plasmático, veremos que el lorazepam que tiene una vida media de eliminación (fase beta) más corta, va a tener menor duración de acción que el diazepam. Este tiene, como dijimos, una fase de eliminación más prolongada, a lo que se agrega que tiene un metabolito activo que extiende muchas horas su efecto. Estamos en la fase de eliminación y el tiempo de acción, va a depender del metabolismo y de la excreción. Es decir, que el tiempo de acción de las benzodiazepinas no depende exclusivamente de su vida media sino también de su distribución y de la manera en que se administren.

Las benzodiazepinas atraviesan la barrera hematoencefálica, ya que deben actuar sobre el SNC. En las mujeres, durante el embarazo, atraviesan la placenta y llegan al feto.

Metabolismo. Vida media. Duración de acción.

Como vimos, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de las benzodiazepinas va a producir diferencias significativas en el comportamiento de las distintas

moléculas cuando se administren en dosis repetidas. Así, la $t_{1/2}$ influye tanto en la duración de la acción como en la acumulación del fármaco en el organismo. Veámoslo en el siguiente cuadro:

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE BENZODIAZEPINAS

VIDA MEDIA	DROGA	CARACTERISTICAS
PROLONGADA (MÁS DE 24 HORAS)	DIAZEPAM CLORDIAZEPOXIDO CLONAZEPAM CLORAZEPATO	MENOR NÚMERO DE TOMAS ACUMULACIÓN CON DOSIS MÚLTIPLES SEDACIÓN DIURNA CUANDO SE USAN COMO HIPNÓTICO MENOR POSIBILIDAD DE PRODUCIR SÍNDROME DE ABSTINENCIA NO PRODUCEN ANSIEDAD E INSOMNIO DE REBOTE
INTERMEDIA (12 A 24 HORAS)	FLUNITRAZEPAM LORAZEPAM BROMAZEPAM ALPRAZOLAM	MENOR ACUMULACIÓN Y SEDACIÓN DIURNA QUE LAS ANTERIORES
CORTA (6 A 12 HORAS)	OXAZEPAM	MENOR ACUMULACIÓN Y SEDACIÓN DIURNA QUE LAS ANTERIORES
ULTRACORTA (MENOS DE 6 HORAS)	MIDAZOLAM TRIAZOLAM	MAYOR NÚMERO DE TOMAS NO SE ACUMULAN MENOR POSIBILIDAD DE SEDACIÓN DIURNA AL USARLAS COMO HIPNÓTICO PRODUCEN SÍNDROME DE ABSTINENCIA PUEDEN PRODUCIR ANSIEDAD E INSOMNIO DE REBOTE USO: HIPNÓTICOS E INDUCTORES ANESTÉSICOS.

Eliminación: se realiza por medio del metabolismo y de la excreción

Metabolismo: Todas las benzodiazepinas tienen que transformarse en moléculas hidrosolubles para que puedan ser eliminadas del organismo por medio de la excreción renal. El cuerpo lo realiza en casi todas las benzodiazepinas a través de la conjugación de estas moléculas con el ácido glucurónico. A esta modificación se la llama “reacción de fase II”, de conjugación. Para algunas moléculas, como el lorazepám y el oxazepám, este es el único paso metabólico que van a sufrir para ser eliminadas. Otras moléculas, en cambio, van a tener que pasar por dos o por tres transformaciones, de las cuales la conjugación será la última. Las otras dos transformaciones se llaman “reacciones de fase I”, de oxidorreducción. Así, por ejemplo, hay benzodiazepinas como el bromazepám, el alprazolám, el midazolám o el triazolám, que utilizan dos pasos metabólicos. La primera de las conversiones es una oxidorreducción, que va a dar como producto otro compuesto, con actividad de benzodiazepina (metabolito activo) y la segunda una conjugación con ácido glucurónico, que inactiva a la molécula y la hace hidrosoluble para poder ser eliminada por el riñón con la orina. Y hay otras benzodiazepinas que utilizan tres pasos metabólicos antes de ser eliminadas. Este es el caso del diazepam, del clorazepato (prodruga que se convierte en desmetildiazepam) y del clordiazepóxido que en el primer

paso se transforman generalmente en una molécula con actividad de benzodiazepina como es el nordiazepam, de larga vida media. En el segundo paso (ambos son fase I), se convierten en otro metabolito activo (oxazepam) que se conjugará con el ácido glucurónico para poder ser inactivado y eliminado. La conjugación con el ácido glucurónico es el paso metabólico menos afectado por la edad y por las enfermedades hepáticas. Por esto es que es de preferencia utilizar el lorazepam en pacientes ancianos o con cirrosis.

Por su parte, el clonazepam se inactiva por una vía diferente (hidroxilación oxidativa y nitroreducción), no conjugándose con el ácido glucurónico.

Excreción: Como vimos, es por orina a través del mecanismo de filtrado renal. Por esto la molécula es previamente transformada en hidrosoluble.

Acciones farmacológicas de las benzodiazepinas

Describiremos las acciones farmacológicas de las benzodiazepinas para después señalar sus indicaciones, ya que ambas están en estrecha relación.

1. **Ansiolítica:** disminuye o suprime la ansiedad. Da sensación de tranquilidad y disminuye la tensión psíquica y física.
2. **Sedante:** es la acción por la cual el individuo ve mermar su actividad general, donde disminuye su tiempo de reacción, con limitación de las funciones psicomotoras y mentales (como la atención y

la concentración) y dificultad para la coordinación motora (ataxia). Esta acción es la que provoca la sedación diurna o "efecto resaca".

3. **Hipnótica:** Disminuyen el tiempo que tarda la persona en dormirse; facilitan el permanecer dormido y aumentan el umbral para despertarse (es decir que se necesita un estímulo mayor para que pase del sueño a la vigilia). Así, proporcionan una menor cantidad de despertares. Reducen los terrores nocturnos y las pesadillas (porque disminuye la etapa 4 del sueño). Con respecto al tiempo global del sueño, lo aumenta.
4. **Anticonvulsivante:** El efecto de las benzodiazepinas sobre las convulsiones se ejerce impidiendo la difusión de la actividad epiléptica. Las benzodiazepinas más anticonvulsivas son el flunitrazepam, el clonazepam, el bromazepam y el nitrazepam. Se utilizan más frecuentemente el clonazepam en los tratamientos a largo plazo, y en casos de urgencia por convulsiones que no ceden (estado epiléptico), sobre todo el diazepam endovenoso.
5. **Relajante muscular:** La droga más utilizada para la miorelajación es el diazepam. Por otro lado, el clonazepam produce relajación muscular en dosis no sedantes, no así el diazepam.
6. **Antipánico:** Se llama así a la acción de algunas benzodiazepinas que evitan los síntomas del ataque pánico como el clonazepam y

el alprazolam principalmente, y también el lorazepam.

Indicaciones de las benzodiazepinas

1 Ansiedad :

- a) Trastorno de ansiedad generalizada.
- b) Ansiedad anticipatoria en trastornos de pánico. Crisis de pánico
- c) Ansiedad debida a factores estresantes vitales. Reacción aguda al estrés
- d) Ansiedad debida a condiciones médicas: Endoscopias, cateterismos; preanestesia y postquirúrgicos; ansiedad por retirada del respirador; síndromes dolorosos de corta duración; infarto agudo del miocardio.

2 Insomnio: Inducción y/o mantenimiento del sueño

3 Fobia social

4 Depresión con ansiedad

5 Abstinencia alcohólica

6 Agitación psicomotriz

- a) Agitación psicótica
- b) Agitación psicomotriz senil
- c) Delirium
- d) Agitación maníaca

7 Movimientos anormales producidos por antipsicóticos:

- a) Reacciones distónicas agudas o mioclónicas
- b) Acatisia
- c) Disquinesias tardías

8 Síndromes convulsivos:

- a) Epilepsia
- b) Estatus epiléptico

Efectos adversos

1. Hipersedación
2. Efecto resaca, con somnolencia diurna
3. Relajación muscular excesiva
4. Sequedad de boca
5. Astenia
6. Cefaleas
7. Visión borrosa
8. Aumento de peso
9. Alteraciones gastrointestinales
10. Alteraciones de memoria: puede aparecer amnesia anterógrada (la alteración de la memoria de fijación) principalmente con benzodiazepinas de acción corta (se ve especialmente con el triazolám, después de 1 a 3 horas de tomarlo). Este efecto se produce porque puede impedir la llegada de los datos nuevos a la región de la corteza cerebral donde deberían ser almacenados (hipocampo). Como no altera otros mecanismos de memoria no se ven afectadas las memorias inmediata ni retrógrada
11. Disminución de la agudeza mental y de las habilidades motoras (enlentecimiento psicomotriz)
12. Ataxia, disartria y vertigos con dosis altas o en ancianos (estos presentan un mayor riesgo de caídas)
13. Efectos paradójales: efectos que se producen en dosis habituales y que son contrarios al propósito por el cual se indica la droga: irritabilidad, agresividad, labilidad emocional, agitación. Es más frecuente en niños y ancianos y en personas con lesiones en el SNC.

Sobredosis

Las benzodiazepinas son muy seguras aún en dosis muy altas, siendo sus dosis letales muy lejanas de las dosis terapéuticas. A diferencia de otros depresores del SNC (por ejemplo los barbitúricos o los narcóticos), a dosis terapéuticas no producen depresión cardio respiratoria. Y, aún en sobredosis no suelen producir depresión respiratoria por sí solas.

Flumazenil: Es un antagonista de las benzodiazepinas en el sitio benzodiazepínico del receptor GABA A, pero no actúa directamente sobre el flujo de cloro porque no tiene actividad intrínseca o eficacia. En una intoxicación con benzodiazepinas se presenta un deterioro de la conciencia por el efecto sedante e hipnótico de estas drogas (recordemos que las benzodiazepinas actúan potenciando al GABA). Al suministrar flumazenil se antagoniza el efecto de la benzodiazepina y se suprime el efecto sedante e hipnótico provocando que la persona vuelva al estado de vigilia. Si su deterioro de la conciencia no fue por benzodiazepinas no despertará porque el flumazenil no es antagonista de otras drogas.

Contraindicaciones absolutas del uso de las benzodiazepinas

Intoxicación alcohólica aguda
Miastenia gravis
Pacientes en shock o en coma

Contraindicaciones relativas

(hay que evaluar con mucho cuidado la relación riesgo/beneficio)

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Insuficiencia respiratoria;
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hepatopatía. Insuficiencia renal. Hipoalbuminemia (disminuir la dosis).

Glaucoma de ángulo estrecho

Síndromes cerebrales orgánicos

Embarazo y lactancia (Categoría D)

Menores de 18 años

Dependencia o antecedentes de consumo de drogas y alcohol

Tolerancia

Es la disminución del efecto manteniendo la misma dosis, o la necesidad de aumentar la dosis para lograr el mismo efecto.

Las BZD de vida media larga prácticamente no presentan el fenómeno de tolerancia. El riesgo de abuso y dependencia es mayor en BZD de alta potencia, de acción corta administradas a dosis elevadas y por mucho tiempo. Las de mayor riesgo son el lorazepam, el alprazolam y el triazolam y los de menor riesgo el oxazepam, el clorazepato y el clonazepam.

Dependencia

Es la dificultad para dejar una droga debido al cuadro de abstinencia que se produce. Las benzodiazepinas presentan riesgo de abuso y dependencia pero estos disminuyen si son utilizadas racionalmente. La dependencia es tanto psíquica como física.

Al retirar las benzodiazepinas se pueden producir la **recurrencia** del trastorno primitivo, el **rebote** con los síntomas originales con mayor intensidad y la **abstinencia** que se presenta como el rebote pero con síntomas nuevos asociados.

Abstinencia

Se produce por la suspensión brusca de las benzodiazepinas. Las manifestaciones clínicas son: ansiedad, irritabilidad, insomnio, disforia, cefaleas, foto y audiosensibilidad, dolores y contracturas musculares, temblor, sudoración, náuseas, anorexia, molestias abdominales, taquicardia e hipertensión sistólica leve. Cuando se produce un síndrome de abstinencia grave se presentan alteraciones sensorio-perceptivas, crisis de pánico, ideas paranoides, despersonalización, delirios, síndrome confusional y convulsiones.

Embarazo y Parto. Embriotoxicidad:

Se trata de no indicar benzodiazepinas en el embarazo, pero siempre hay que tener en cuenta la relación que existe entre el riesgo y la necesidad de indicarlas.

Con respecto a las malformaciones congénitas, no pudo ser comprobada una relación causal entre el diazepam y la aparición de labio leporino y paladar hendido en el recién nacido. Tampoco hay estudios que descarten que las benzodiazepinas sean teratogénicas, por lo cual se trata de no administrarlas en el

embarazo, principalmente en el primer trimestre.

En el momento del parto hay que tener en cuenta:

1. si se administran benzodiazepinas en el momento del parto, el recién nacido puede presentar hipotonía muscular y dificultades respiratorias (apneas)
2. si la parturienta recibió benzodiazepinas durante el embarazo, también las recibió el hijo. Al cortar el cordón se suprime la llegada de sangre materna y por lo tanto de benzodiazepinas al recién nacido. Esto puede producir un síndrome de abstinencia en el bebé con síntomas de irritabilidad, insomnio, temblores, hipertonía muscular y convulsiones.

En la lactancia, hay que evaluar junto al neonatólogo o al pediatra la indicación porque son secretadas por la leche materna

Bibliografía:

1. Arana, George; Rosebaum, Jerrol. Drogas Psiquiátricas. Cuarta Edición. Marbán Libros. Madrid. 2002
2. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>.
3. American Psychological Association [APA]. (2014). Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5).
4. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6º edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1982.
5. Moizeszowicz, Julio. Psicofarmacología Psicodinámica IV. Editorial Paidós. Buenos Aires. 1998
6. Schatzberg, Alan; Cole, Jonathan; DeBattista, Charles. Manual of Clinical Psychopharmacology. Third edition. American Psychiatric Press. Washington. 1997
7. Stahl, Stephen M. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific basis and clinical applications. Cambridge University Press. UK. 1997.
8. Zieher, Luis M. Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas. Tercera edición. Gráfica Siltor. Buenos Aires. 2003