

Tema 4, 1ª Parte (corresponde con el tema 8 del libro): ANSIOLÍTICOS Y SEDANTES HIPNÓTICOS

1. Descripción clínica de la ansiedad
2. Tratamientos farmacológicos para la ansiedad
 - a. ¿Antidepresivos o ansiolíticos?
 - b. Recuperación completa, y no meramente convertir la depresión con ansiedad en ansiedad sin depresión
 - c. Ansiolíticos serotoninérgicos
 - d. Ansiolíticos noradrenérgicos
 - e. Neuronas GABAérgicas y ansiolíticos benzodiazepínicos
 - f. Otros tratamientos farmacológicos para la ansiedad
 - g. Nuevas perspectivas
3. Descripción clínica del insomnio
4. Tratamientos farmacológicos para el insomnio
 - a. Hipnóticos de acción breve no benzodiazepínicos
 - b. Benzodiazepinas sedantes-hipnóticas.
 - c. Antidepresivos con propiedades sedantes-hipnóticas.
 - d. Agentes sin receta
 - e. Otros agentes no benzodiazepínicos como sedantes-hipnóticos
 - f. *Resumen del apartado 4*

-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-

Descripción clínica de la ansiedad

La **ansiedad** es una emoción normal en circunstancias amenazadoras, es una parte de la reacción evolutiva de supervivencia. Aunque puede ser normal y adaptativo, hay circunstancias en las que la presencia de ansiedad constituye una mala adaptación y un trastorno psiquiátrico.

La ansiedad no es una enfermedad con un cuadro sintomático único (*En este tema sólo se centran en el trastorno de ansiedad generalizada, otros trastornos de la ansiedad serán tratados en el tema siguiente, leer lo que aparece en "Qué no es materia de examen" de este capítulo, aparece más adelante en estos apuntes en color rojo*)

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):

- Con frecuencia no se diagnostica en la práctica clínica:
 - Los médicos de *atención primaria* tienden a tratar los síntomas de la ansiedad y la depresión tanto si alcanzan el umbral diagnóstico como si no lo hacen.
 - Los *psiquiatras* tienden a centrarse en el trastorno depresivo mayor o en los subtipos de trastorno de ansiedad que constituyen *afecciones comórbidas* (cuando concurren síntomas semejantes en diferentes trastornos) con el TAG en lugar de abordar el TAG explícitamente.
- Investigaciones recientes sugieren que puede ser más importante de lo que originariamente se creía y que merece un reconocimiento diagnóstico. No es una afección trivial
- Generalmente representa un estado de *recuperación incompleta* de una serie de trastornos de ansiedad y trastornos afectivos. Los pacientes con recuperación incompleta de la depresión pueden presentar una *respuesta ansiosa*:
 - Paciente con depresión ansiosa cuyo trastorno *mejora con un tratamiento antidepresivo* por eliminación del estado depresivo, pero no presenta remisión completa, persiste la ansiedad generalizada.

- El mismo estado residual puede darse en las respuestas incompletas al tratamiento en otros subtipos de trastorno de ansiedad como el trastorno de pánico.
- Recuperación del trastorno: Reducción a sólo 1 o 2 síntomas junto con la sensación subjetiva de recuperar el yo normal:
 - Trastorno depresivo mayor (*un subtipo diagnóstico de la ansiedad diferente del TAG*) presenta una recuperación del 80% en 2 años.
 - TAG tiene una probabilidad de recuperación únicamente del 20%

Tabla 6.1:

Criterios para el diagnóstico de la ansiedad generalizada (según el DSM-IV-TR; APA, 2000)

- A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectativa aprensiva) durante la mayor parte de los días en al menos un período de 6 meses, sobre diversos tipos de sucesos y actividades (como el rendimiento laboral o escolar).
- B. Al individuo le resulta difícil controlar la preocupación.
- C. La ansiedad y preocupación se asocian al menos a 3 (1 en los niños) de los 6 síntomas siguientes (algunos síntomas han estado presentes la mayor parte de los días durante los últimos 6 meses):
- inquietud o sensación de excitación;
 - fatiga fácil;
 - dificultad para concentrarse («mente en blancos»);
 - irritabilidad;
 - tensión muscular, y
 - alteraciones del sueño (dificultad para conciliar el sueño o, al despertarse, sensación de sueño no reparador).
- D. El foco de la ansiedad y la preocupación ansiosa no se limita a las características de algún otro trastorno, como las preocupaciones por sufrir un ataque de pánico (característico del trastorno de pánico), sufrir una situación embarazosa en público (típico en la fobia social), contagiarse de una enfermedad (trastorno obsesivo-compulsivo), estar fuera de casa o de los seres queridos (trastorno de ansiedad de separación), engordar (característico en la anorexia nerviosa), tener quejas de múltiples síntomas físicos (somatización) o por padecer una enfermedad grave (hipocondría), y la ansiedad y preocupación no ocurren exclusivamente durante el curso de un trastorno de estrés postraumático.
- E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- F. Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas, fármacos) o de una enfermedad médica (por ejemplo, hipertiroidismo), y no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico, o un trastorno generalizado del desarrollo.

Estado de ansiedad

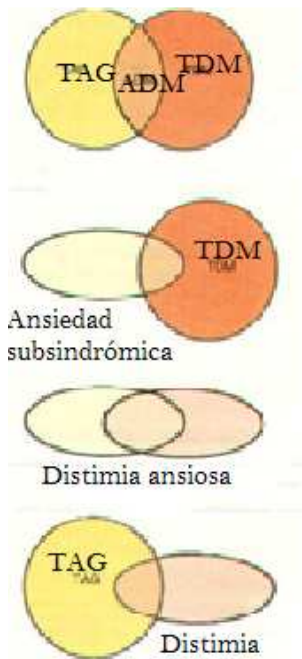
"Doctor, me siento angustiada, pero no sé por qué. Estoy angustiada y no tengo razón para estarlo, sin embargo, lo estoy"



Qué no es materia de examen:

Teniendo en cuenta que ni tan siquiera los clínicos terminan de ponerse de acuerdo en cuanto a una clasificación unánime de los trastornos de ansiedad, especialmente porque en ciertos casos existen interferencias con otros trastornos psiquiátricos, en nuestro caso no vamos a solicitar a nuestros alumnos un conocimiento exhaustivo de dichos trastornos; pero, sobre todo, porque trasciende los objetivos docentes de esta materia. Tendrá el alumno, más adelante, oportunidades de profundizar en diferentes aspectos directamente relacionados con la clínica de los trastornos mentales y afectivos (psicopatología y trastornos de la emoción y/o de la personalidad). Es obvio, por otra parte, que conviene la lectura provechosa de este apartado, en el sentido de que se pueda discriminar entre los diferentes tipos para lograr comprender y justificar la utilización específica de diferentes fármacos ansiolíticos, bien se trate de trastornos generales o más específicos (como los trastornos de pánico, fobias, etc., que serán tratados separadamente en el capítulo siguiente [cap. 9]). En cualquier caso, la identificación y caracterización aislada de los diferentes síndromes o subsíndromes de ansiedad no serán objeto de examen sino en relación con los fármacos específicos recomendados en cada tipo de trastorno.

Combinaciones de trastornos de la ansiedad:



"Aniedad de depresión mixta (ADM)":

El TAG se puede solapar con el trastorno depresivo mayor (TDM) para formar la aniedad de depresión mixta (ADM)

"Depresión ansiosa": El TDM se solapa con síntomas de aniedad subsindrómica

Aniedad subsindrómica

"Distimia ansiosa o Aniedad Depresión mixta subsindrómica":

Síntomas de depresión y aniedad están presentes pero con una intensidad subsindrómica. Es decir, no alcanzan la intensidad suficiente como para cumplir criterios de trastorno depresivo o de trastorno por aniedad

Distimia ansiosa

"TAG con rasgos depresivos": El TAG se solapa con algunos síntomas de depresión (distimia)

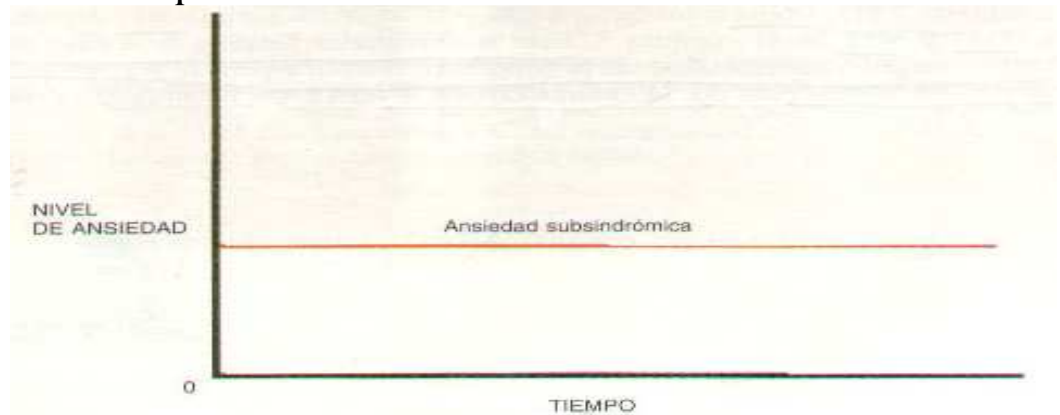
Aniedad subsindrómica:

Tipos:

- **Aniedad subsindrómica recurrente:** Presentan un curso clínico intermitente, con **altibajos** en el transcurso del tiempo entre un estado normal y un estado de aniedad subsindrómica.



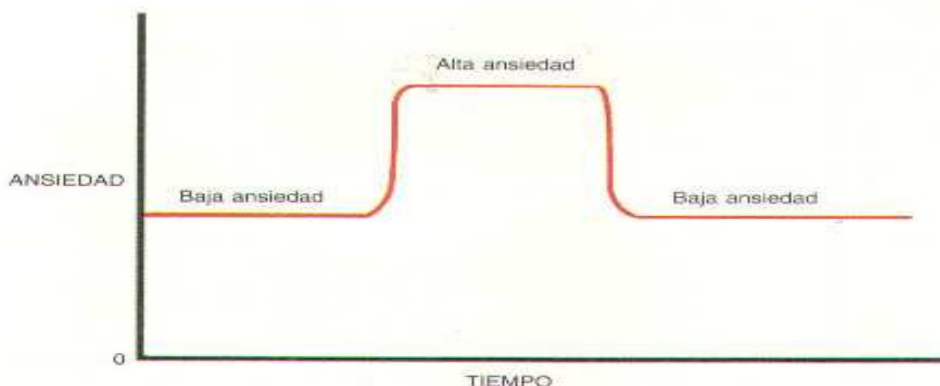
- **Aniedad subsindrómica crónica:** presentan un curso clínico crónico y relativamente **estable**, aunque **no remite con el tiempo**. Es un estado crónico de deterioro sintomático



La aniedad subsindrómica puede ser precursora de:

- **TAG:** La aniedad subsindrómica puede también ser precursora de un episodio de TAG completo. Tales pacientes pueden presentar un curso clínico intermitente, con altibajos en el transcurso del tiempo entre la aniedad subsindrómica y el TAG. La descompensación hacia un TAG completo,

con recuperación sólo hasta un estado de ansiedad subsindrómica en el transcurso del tiempo, se puede denominar también **síndrome de ansiedad doble**.

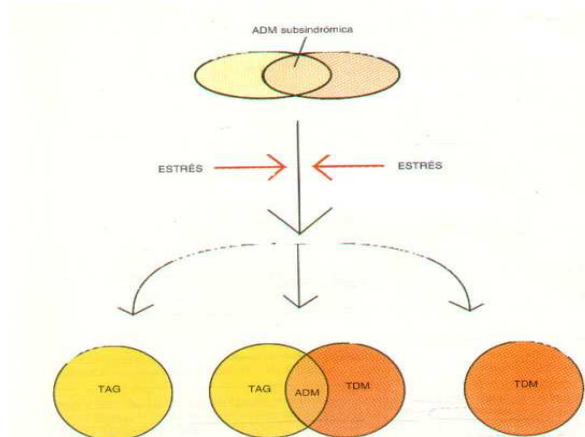


- **Trastorno de pánico:** La ansiedad subsindrómica puede ser precursora no sólo de la descompensación hacia un TAG, sino que el TAG, a su vez, puede ser precursor de la descompensación hacia el trastorno de pánico en algunos pacientes.



La ansiedad depresión mixta subsindrómica (ADM subsindrómica):

- Puede ser un estado psicológico inestable, caracterizado por la vulnerabilidad en condiciones de estrés a la descompensación hacia trastornos psiquiátricos más graves, como un TAG, un síndrome completo de ADM o un TDM



Tratamientos farmacológicos para la ansiedad

¿Antidepresivos o ansiolíticos?

Si la ansiedad patológica y generalizada es un estado de recuperación incompleta de la depresión o al menos determinados subtipos de trastorno de ansiedad, no sería sorprendente que *los tratamientos altamente efectivos para la depresión y los trastornos de ansiedad pudieran resultar efectivos para los síntomas generalizados de la ansiedad*. De hecho, los principales tratamientos actuales para la ansiedad generalizada son fármacos originariamente desarrollados como antidepresivos.

Historia:

- En la década de 1960 la depresión y sus tratamientos se clasificaron separadamente de la ansiedad y los diversos subtipos de trastorno de ansiedad y sus tratamientos
- En las décadas de 1970 y 1980:
 - Se observó que ciertos ATC e IMAO resultaban efectivos para el tratamiento del trastorno de pánico, y que un ATC en concreto (**clomipramina**) resultaba efectivo en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).
 - Se empezó a solapar el uso de antidepresivos y ansiolíticos tradicionales para el tratamiento de algunos subtipos de trastorno de ansiedad y mezclas de depresión y ansiedad, pero *no* para el TAG.
- Década de 1990:
 - Los ISRS reemplazaron a los ansiolíticos clásicos como tratamientos de primera línea para los diversos subtipos de trastorno de ansiedad y para las mezclas de ansiedad y depresión, pero *no* para el TAG.
 - Las benzodiacepinas se convirtieron en tratamientos de segunda línea o en tratamientos de potenciación para aquellos subtipos de trastorno de ansiedad.
- Actualmente:
 - La venlafaxina XR se ha convertido en el primer agente aprobado tanto para la depresión como para la ansiedad en el TAG.
 - La mirtazapina y la nefazodona han mostrado resultados positivos en casos individuales y pequeños ensayos en el TAG.
 - La buspirona se sigue considerando un ansiolítico general de primera línea, pero no se ha desarrollado un perfil de eficacia convincente en los diversos subtipos de trastorno de ansiedad o en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Recuperación completa, y no meramente convertir la depresión con ansiedad en ansiedad sin depresión

Hay un alto grado de comorbilidad entre la depresión y la ansiedad generalizada, por lo que se han buscado fármacos que combinen la acción antidepresiva con la acción ansiolítica:

- Alternativamente, se pueden administrar dos agentes de forma simultánea: uno eficaz para la depresión y otro para el trastorno de ansiedad.
- La depresión y algunos subtipos de ansiedad se tratan con ISRS, en un solo fármaco, pero no es útil para los pacientes con depresión mayor y TAG comórbidos. En estos casos, se aborda primero la depresión en la jerarquía de los síntomas, pero con el resultado de que algunos pacientes responden disminuyendo sus síntomas globales de depresión mientras que siguen teniendo síntomas generalizados de ansiedad, en lugar de remitir completamente hasta un estado de bienestar sin síntomas.
- Actualmente dado que algunos antidepresivos son también ansiolíticos, ahora es posible eliminar los síntomas de ambos trastornos.

Ansiolíticos serotoninérgicos

La *ansiedad* es un síndrome de desregulación de 5HT y la *depresión* es un síndrome por deficiencia de 5HT → La serotonina tiene un importante papel a la hora de mediar los síntomas de depresión y ansiedad. Esta simplificación no explica cómo los *antidepresivos serotoninérgicos* puedan tratar la ansiedad.

La **buspirona** es el agente prototípico de la clase de ansiolíticos como agonista de 5HT_{1A}:

Ventajas con respecto a las benzodiacepinas:

- Falta de interacciones con el alcohol, las benzodiacepinas o los agentes sedantes-hipnóticos, ausencia de dependencia farmacológica o de síndrome de abstinencia en su uso a largo plazo, y la facilidad de uso en pacientes con una historia anterior de abuso de drogas y alcohol.

Desventajas con respecto a las benzodiacepinas:

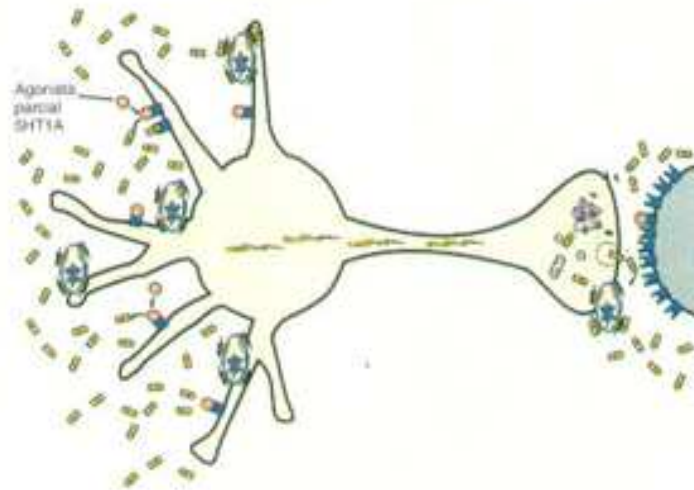
- Retardo en el inicio de la acción similar al retardo del inicio terapéutico de los antidepresivos.

Mecanismo de acción:

- Agonistas 5HT_{1A} actúa por *adaptaciones* en los receptores de los neurotransmisores (a diferencia de las benzodiacepinas que actúan de *forma aguda por ocupación* de los receptores de benzodiacepinas).

Gráfico 6.1:

Los agonistas parciales de 5HT_{1A} como la bupiriona pueden reducir la ansiedad mediante acciones tanto en los autorreceptores somatodendríticos presinápticos (izquierda) como en los receptores postsinápticos (derecha). Las acciones presinápticas probablemente están más relacionadas con acciones ansiolíticas, mientras que es más probable que las postsinápticas se hallen vinculadas a efectos secundarios como náuseas y mareos



Utilización:

- Tiende a usarse en pacientes con ansiedad crónica y persistente, en pacientes con abuso de sustancias comórbidas y en ancianos, puesto que es bien tolerada y no presenta interacciones farmacocinéticas significativas

Ansiolíticos noradrenérgicos

Zona del Locus coeruleus:

- Su estimulación eléctrica lo hace *hiperactivo* y crea un estado análogo a la ansiedad en los animales experimentales.
- Se cree que la base de los estados de ansiedad es la hiperactividad de las *neuronas noradrenérgicas*. Los ejemplos de síntomas de ansiedad coherentes con hiperactividad noradrenérgica incluyen:

Taquicardia	Pupilas dilatadas
Temblor	Ansiedad
Sudoración.	

Agonista α_2 :

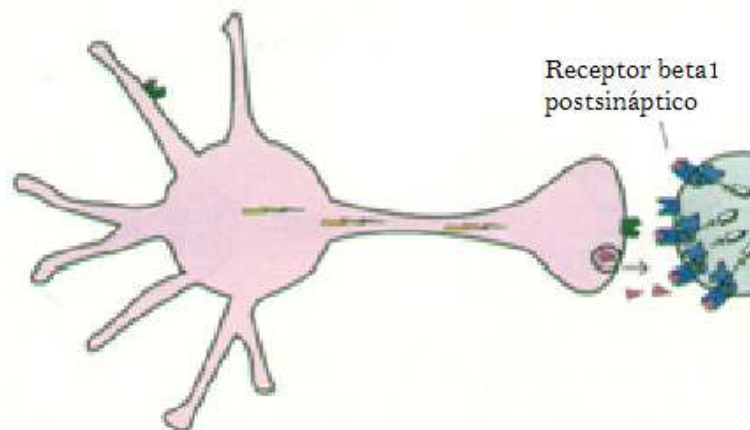
- La administración de un agonista α_2 debería actuar de una manera similar a la acción de la propia norepinefrina en sus autorreceptores α_2 presinápticos
- La ansiedad se puede reducir debido a que un agonista α_2 estimula a esos autorreceptores α_2 , “pisando el freno” de la liberación de norepinefrina.
- Ejemplo: Clonidina. Agonista con acciones ansiolíticas clínicamente reconocidas.
- *Mecanismo de acción:*
 - Reducir tanto el impulso neuronal en las neuronas NE como la liberación de NE desde los terminales axónicos NE.

- Efectos: disminuirán los síntomas asociados con la ansiedad, especialmente los síntomas autónomos como pupilas dilatadas, taquicardia, temblor y sudoración

Receptores β -postsinápticos:

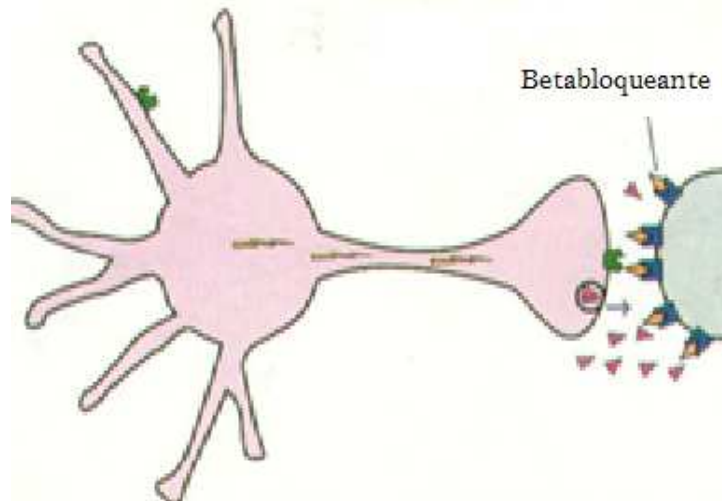
Hiperactividad de las neuronas NE y el exceso de liberación de NE desde las terminaciones nerviosas:

- El exceso de actividad NE hace que un exceso de NE ocupe los receptores beta-adrenérgicos postsinápticos. Ello, a su vez, causa un exceso en la señalización post. A través del segundo y de los siguientes sistemas mensajeros.
- Estas señales en exceso a través de los receptores beta-adrenérgicos postsinápticas median en los síntomas autónomos asociados con la ansiedad, entre los que se incluye la taquicardia, las pupilas dilatadas, el temblor y la sudoración.



Bloqueo con betabloqueantes:

- Un antagonista impide el exceso de actividad de las neuronas NE y el exceso de liberación de NE.
- Esta acción antagonista en los receptores beta puede disminuir los síntomas autónomos asociados con la ansiedad, tales como pupilas dilatadas, temblor, taquicardia y sudoración.

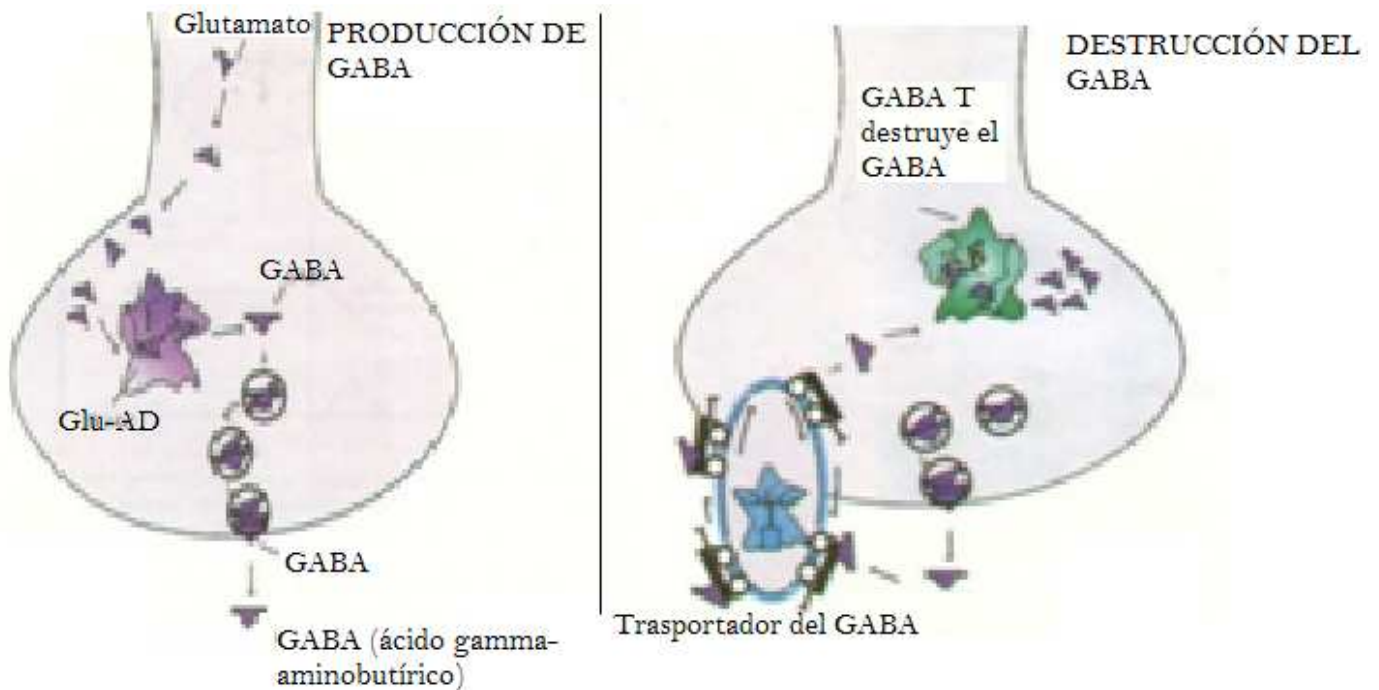


Neuronas GABAérgicas y ansiolíticos benzodiazepínicos

GABA:

- Principal neurotransmisor inhibitorio cerebral.
- *Síntesis:* A partir del **glutamato** por medio del **enzima descarboxilasa del ácido glutámico (Glu-AD)**.
- *Finalización de síntesis:* La acción del GABA se termina dos formas:
 - Destrucción enzimática por la GABA transaminasa (**GABA T**)

- Eliminación de la hendidura sináptica mediante el **transportador de GABA** presináptico (bomba de recaptación). Tras ser transportado otra vez al interior de la neurona pre, el GABA puede volver a almacenarse en vesículas sinápticas para su reutilización en una neurotransmisión posterior.



- Glutamato (o ácido glutámico):
 - Procede de los almacenes intraneuronales de aminoácidos.
 - Aminoácido no esencial, libre y más abundante en sistema nervioso central (SNC).
 - Participa en múltiples funciones metabólicas
 - Puede sintetizarse a partir de numerosos precursores
- Receptores GABA:
 - Regula neurotransmisión GABAérgica.
 - Existen 2 subtipos:
 - **GABA A:**
 - Hacen de guardabarreras del canal de cloro (Cl⁻)
 - **Modulados alostéricamente** por una mezcla de receptores cercanos. (¡Ojo! *recordar que:* Los moduladores son sustancias que se unen a una región de la enzima que sirve para regular su actividad, a esta región se le conoce como sitio alostérico, a las enzimas que lo contienen, se les denomina alostéricas. Los positivos, aceleran la catálisis, los negativos la disminuyen.

Sitio de unión clave GABA A con:	Receptor responsable de efectos:
Benzodiazepinas	Ansiolíticos sedantes-hipnóticos Relajante muscular
Picrotoxona	Estimulante del SNC En dosis tóxicas produce convulsiones
Receptores para no benzodiazepínicos. <i>Ejemplos:</i> zolpidem, zaleplón, buspirona	Sedantes- hipnóticos Ansiolíticos
Barbitúricos	Sedantes-hipnóticos Anticonvulsivos
Alcohol	Conductuales por tomar alcohol

Sedantes e hipnóticos seleccionados					
Clase	Fármaco	Clase	Fármaco	Clase	Fármaco
Alcoholes	Etanol Hidrato de cloral	Benzodiazepinas	Alprazolam Clonazepóxido Clorazepato Diazepam Flurazepam Lorazepam Oxazepam Prizepam Temazepam Triazolam	Carbamatos	Meprobamato
Barbitúricos	Amobarbital Aprobarbital Mefobarbital Fentobarbital Fenobarbital Secobarbital Tiopental		Otros	Buspirona Zaleplón Zolpidem	

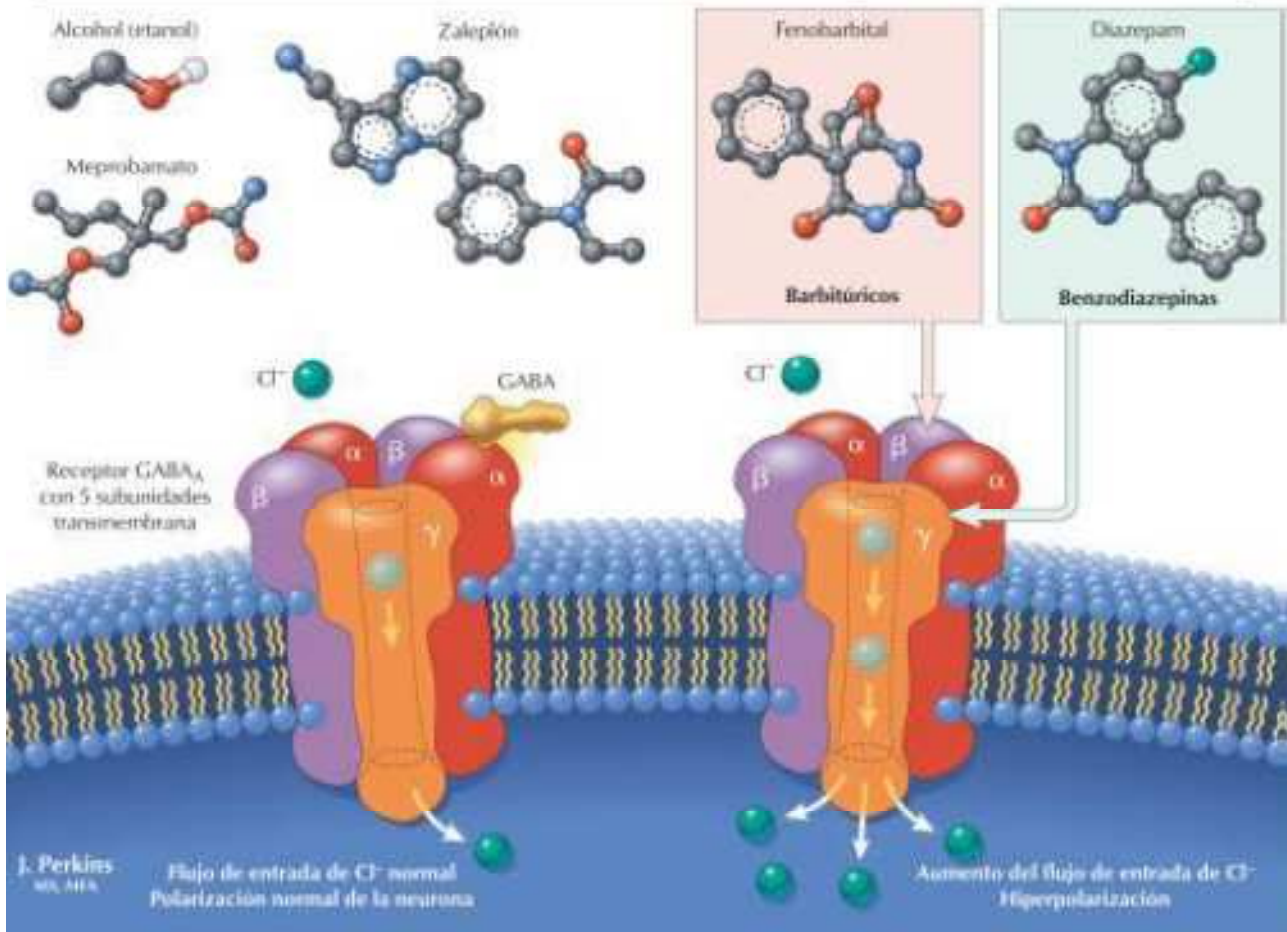
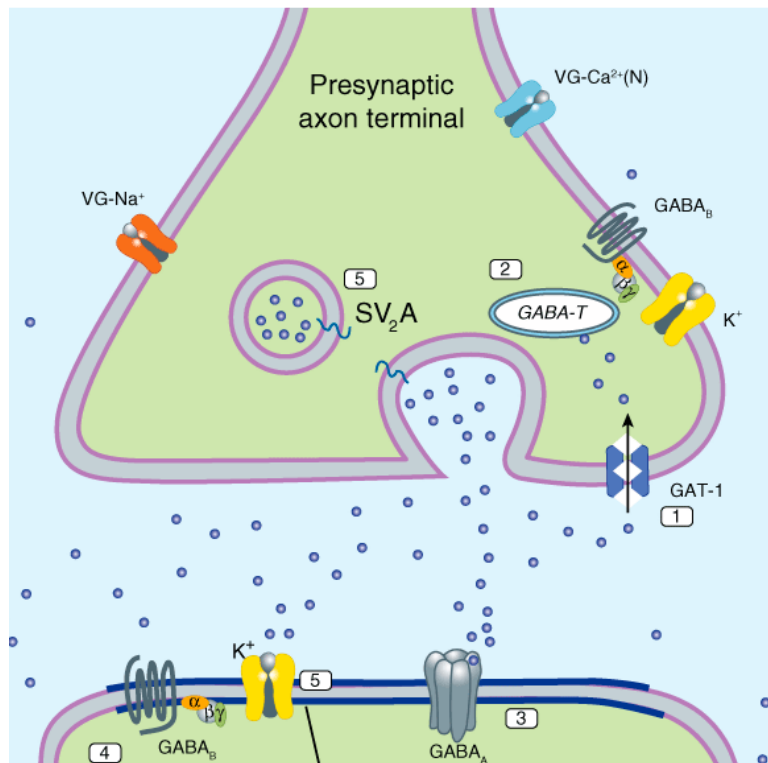


Figura: 6.2.

Los sedantes-hipnóticos presentan una diversidad química considerable, aunque comparten la habilidad para modular el flujo de la entrada de Cl^- mediante la interacción con un complejo canal de Cl^- del receptor GABA A, estos permiten aumentar la duración de apertura del canal de Cl^- mediada por el GABA A \rightarrow Da lugar a una hiperpolarización de las neuronas \rightarrow Reducción de los potenciales de acción (Los potenciales de acción se utilizan en el cuerpo para llevar información entre unos tejidos y otros, lo que hace que sean una característica microscópica esencial para la vida de los animales. Pueden generarse por diversos tipos de células corporales, pero las más activas en su uso son las células del sistema nervioso para enviar mensajes entre células nerviosas o desde células nerviosas a otros tejidos corporales). La variedad de combinaciones entre las subunidades da lugar a muchos subtipos de receptores, cada uno de ellos se une a un sitio específico del complejo receptor.

Figura: 6.3.

Receptores del GABA en la sinapsis de GABA: En el lado presináptico se encuentra: Las vesículas que contienen el GABA (nº5), el GABA T que destruye el GABA (nº2), el transportador del GABA una bomba de transporte activo que extrae el GABA de la hendidura (espacio) sináptico (nº1). En el lado postsináptico se encuentra el receptor GABA A (nº3) y el receptor GABA B (nº4).



▪ **GABA B:**

- No está modulado alostéricamente a las benzodiazepinas
- Está ligado selectivamente al relajante muscular **baclofen**.
- Su papel fisiológico todavía no se conoce bien, pero no parece estar íntimamente ligado a los trastornos de ansiedad o a los ansiolíticos

Receptores benzodiazepínicos:

Pueden existir hasta 5 subtipos de receptores benzodiazepínicos, incluyendo 3 con perfiles farmacológicos claramente diferenciados:

- **Benzodiazepina-1 (o omega-1):**
 - se localizan preferentemente en el cerebelo y contienen sitios de reconocimiento con elevadas afinidades tanto para las benzodiazepinas como para agentes con diferentes estructuras químicas.
 - Mediadoras de las acciones ansiolíticas y sedantes-hipnóticas
- **Benzodiazepina-2 (omega-2):**
 - Se localizan predominantemente en la médula espinal y en el cuerpo estriado. Áreas del cerebro que regulan la cognición, la memoria y el funcionamiento motor.
 - Implicados en la mediación de las acciones relajantes musculares de las benzodiazepinas
- **Benzodiazepina-3 (tipo “periférico”):**
 - Se localiza fuera del SNC, abunda en el riñón.
 - Su papel en las acciones ansiolíticas todavía no está claro.

Se cree que las acciones en los receptores benzodiazepínicos constituyen la base prácticamente de todas las acciones farmacológicas de las benzodiazepinas:

- *Deseables:* ansiolíticos, sedantes-hipnóticos, anticonvulsivos, relajantes musculares.
- *Indeseables:* agentes amnésicos, administrados crónicamente causan adaptaciones en el receptor benzodiazepínico responsable de la producción de dependencia y de síndrome de abstinencia respecto a dichos agentes.

Complejo GABA-benzodiazepina:

- Constituye la base de las acciones farmacológicas de los fármacos anti-ansiedad.

- Se ha planteado la teoría de que sirve como vehículo para mediar la propia *emoción* de la ansiedad.
- Complejo receptor de acceso controlado por ligando (ver *Tema 1, 1º parte* de los apuntes)

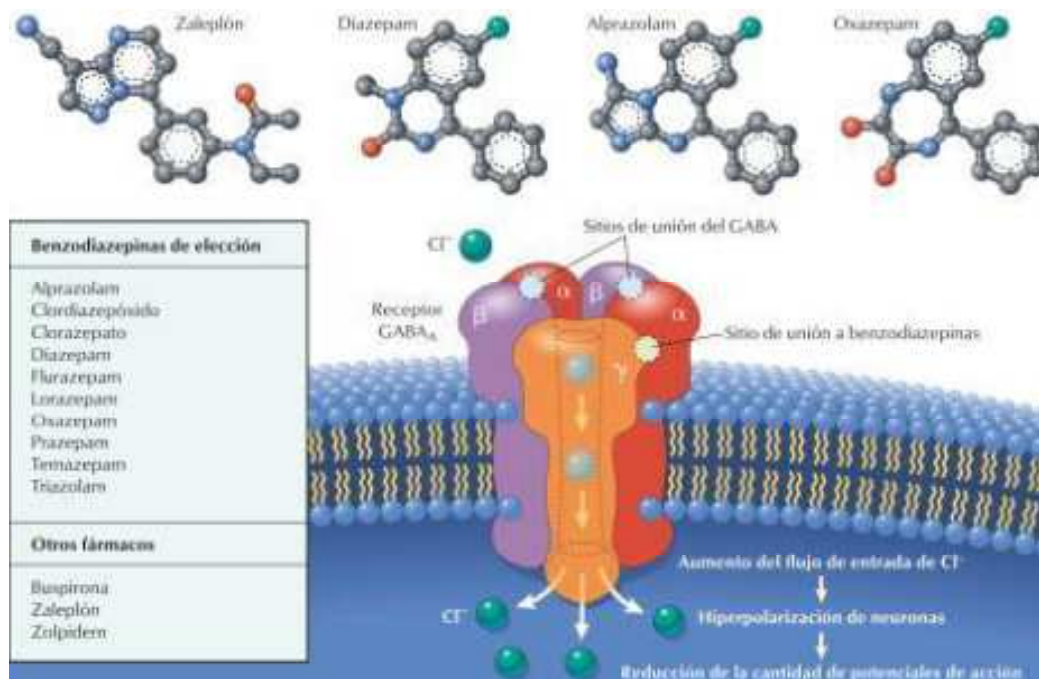


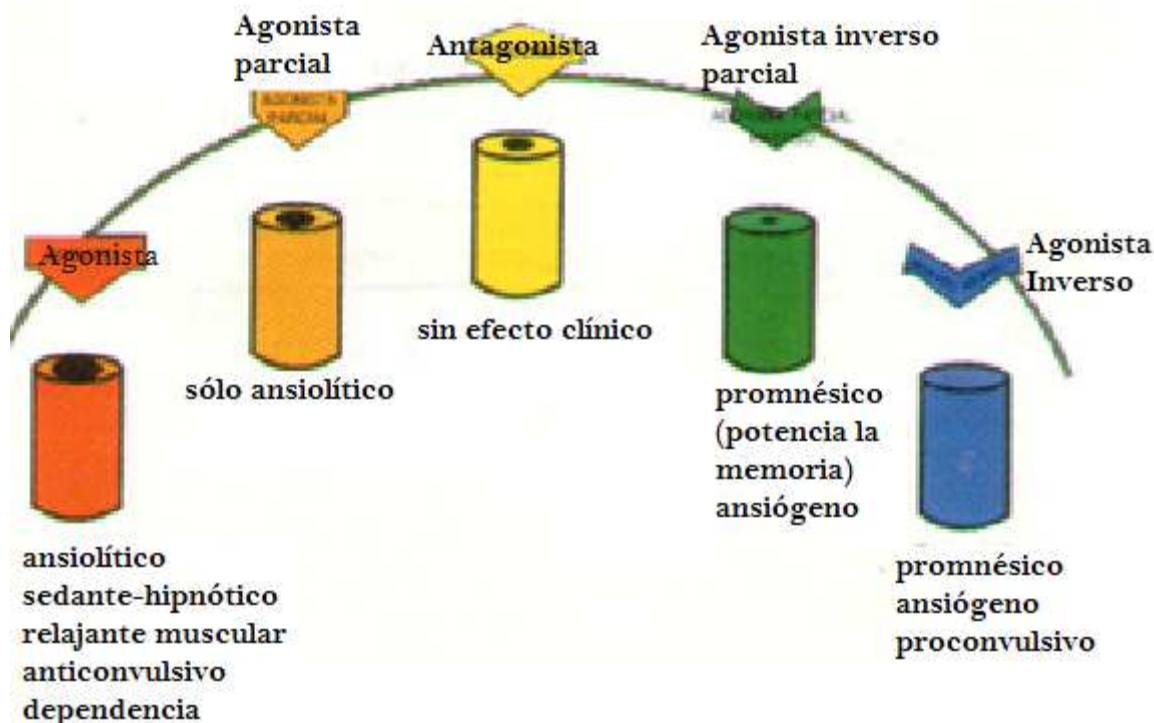
Figura 6.4:

Las 2 categorías principales de ansiolíticos son las benzodiazepinas y otros fármacos (ejemplo buspirona, zaleplón y zolpidem)

- Las benzodiazepinas son **moduladores alostéricos positivos** de la neurotransmisión inhibitora rápida del GABA en los receptores GABA_A, es decir modulan alostéricamente la capacidad del GABA de abrir el canal de cloro:
 - Cuando una benzodiazepina se liga a su propio sitio de unión en el receptor benzodiazepínico (un sitio de unión vecino al del receptor GABA) no ocurre nada si el GABA no se encuentra unido también a su propio receptor GABA_A. Las benzodiazepinas no pueden incrementar en absoluto la conductancia del cloro cuando actúan solas.
 - Cuando el GABA sólo liga al receptor GABA_A, abre el canal de cloro, de manera que puede entrar más cloro en la célula (sin el GABA entra *un poco* de cloro a la célula) y producir neurotransmisión inhibitora.
 - Cuando el GABA está unido a su sitio receptor GABA_A, la unión simultánea de la benzodiazepina a su sitio de unión benzodiazepínico ("Alostérico": significa *otro sitio*) causa un *gran aumento* en la capacidad del GABA para incrementar la conductancia del cloro a través del canal. Es decir, GABA+benzodiazepina equivale a 1+1=10 y no 2, este mecanismo amplía enormemente la capacidad de la neurona de regular su neurotransmisión inhibitora rápida con ligandos químicos.
- Espectro agonista de los receptores benzodiazepínicos:
 - **Agonista inverso benzodiazepínico:** Cuando uno se une al sitio benzodiazepínico disminuye la conductancia del cloro que provoca el GABA causando:
 - Ansiedad, aumento de probabilidad de convulsiones, antisedantes, promnésicos (promueven la memoria).
 - **Agonista parcial:** Tienen la posibilidad teórica de separar los efectos deseados de los no deseados.
 - Se han sintetizado y evaluado una amplia variedad de agonistas parciales para el receptor benzodiazepínico. Los resultados, en general son decepcionantes, dado que el exceso de agonismo parcial hace que tales agentes no puedan distinguirse de los agonistas completos ya comercializados.

- Serían ansiolíticos pero con menor sedación y menor propensión a la dependencia y síndrome de abstinencia.
- **Antagonista: Flumazenil.** Revierte las acciones de los agonistas inversos

ESPECTRO AGONISTA DE LA ANSIEDAD



Las benzodiazepinas y el tratamiento de la ansiedad:

- *Ansiedad a corto plazo*
 - Ejemplo: trastorno adaptativo tras un acontecimiento vital estresante
 - Pueden proporcionar un *alivio rápido con poco riesgo* de dependencia o de síndrome de abstinencia si su uso se limita a un período de entre varias semanas y pocos meses.
- *Ansiedad durante más de 4 a 6 meses*
 - TAG, trastorno de pánico o ansiedad asociada a la depresión
 - El riesgo de dependencia y síndrome de abstinencia se incrementan en gran medida. Puede que su uso a largo plazo no esté justificado.
 - Los cambios en el estilo de vida pueden constituir una gran mejora a largo plazo, incluyendo técnicas de reducción del estrés, ejercicio, dieta sana, situación laboral apropiada y manejo adecuado de los asuntos interpersonales.

Otros tratamientos farmacológicos para la ansiedad

Barbitúricos:

- Primeros tratamientos para TAG
- No tienen acción ansiolítica específica: reducen la ansiedad en proporción directa a su capacidad sedante.
- *Efectos secundarios:*
 - Grave dependencia y abstinencia
 - Falta de un perfil de seguridad favorable, especialmente cuando se mezclan con otros fármacos o en casos de sobredosis
 - Por ello, cayeron en desuso (son obsoletos) tan pronto como se descubrieron las benzodiazepinas: ansiolíticos muchos más selectivos y menos peligrosos.

Meprobamato y tibamato:

Son miembros de un grupo químico denominado *propanodiolos* farmacológicamente *muy similares* a los barbitúricos. No se ha demostrado ninguna ventaja sobre los barbitúricos.

Han caído en desuso y se prescribe con poca frecuencia.

Tratamientos coadyuvantes (agentes de segunda línea):

- Funcionan esencialmente produciendo sedación antes que un efecto ansiolítico no específico.
- Se dispone de numerosos tratamientos coadyuvantes para el TAG: antihistamínicos sedantes, bloqueantes beta-adrenérgicos y la clonidina.

Nuevas perspectivas

Agonistas parciales de los receptores de benzodiazepinas: Están en fase de investigación. Sería teóricamente posible mejorar las acciones de los agonistas completos si se pudiera identificar un agonista parcial con una parcialidad óptima.

Antagonista de la colecistoquinina (CCK): Se encuentra en evaluación clínica para el trastorno de ansiedad, especialmente el trastorno de pánico.

Antagonistas del factor liberador de la corticotropina (CRF): CRF es un neuropéptido que puede mediar en algunas conductas ansiosas en animales experimentales (*a saber cuántos experimentos han hecho con ellos para dejarlos ansiosos* 😊) → Propuesta: antagonistas CRF son ansiolíticos.

Esteroides neuroactivos: Son moléculas basadas en una estructura química esteroide que interactúan con el completo GABA-Benzodiazepina. Como algunos de estos agentes son naturales, se espera que sus análogos puedan ser eficaces ansiolíticos más naturales que los ansiolíticos benzodiazepínicos comercializados.

Descripción clínica del insomnio

El insomnio es una **queja**, no una enfermedad.

Causas:

- Se clasifica tanto en el DSM-IV como en la Clasificación Internacional
- Puede ser un problema primario, o bien puede ser secundario a trastornos médicos o psiquiátricos, o determinadas medicaciones o factores psicofisiológicos (estrés, trastornos de los ritmos circadianos como el jet lag).

Clasificación del insomnio debido a su ORIGEN (existen más ejemplos)

Primario	Con una fisiopatología del sueño subyacente (ejemplo narcolepsia, parasomnias)
Secundario	A un trastorno psiquiátrico
	A una medicación o al abuso de drogas
	A una enfermedad médica general , especialmente, con dolor o respiración que perturbe el sueño
Desajuste de los ritmos circadianos	
Trastorno motor periódico de los miembros	
Síndrome de las piernas inquietas	

Clasificación del insomnio debido a su DURACIÓN

Tipo	Características	Tratamiento
Transitorio	Jet lag (viaje a otra zona horaria) Dormir en entorno no familiar Estrés situacional agudo	No requiere tratamiento, revierte por sí solo con el tiempo

A corto plazo	Estrés que no se resuelve en pocos días (divorcio, quiebra, pleito)	-Pueden no cumplir más criterios de trastorno psiquiátrico que los del trastorno adaptativo, y sin embargo, puede requerir un alivio sintomático a corto plazo para poder funcionar óptimamente -Tratamiento de 3 semanas como mucho
A largo plazo (crónico)	Persistente e incapacitante. Suelen presentar asociado: -Trastorno psiquiátrico -Uso, abuso o abstinencia de drogas -Enfermedad médica	El tratamiento de los trastornos asociados puede ser suficiente para eliminar el insomnio. Sin embargo, si el trastorno subyacente no es tratable, o si se requiere aliviar el síntoma del insomnio antes de que pueda aliviarse la afección subyacente, puede ser necesario tratar con agentes sedantes-hipnóticos. Tratamiento crónico: - Siempre (de forma intermitente), 1 de c/ 3 noches durante 4 meses - Los sedantes-hipnóticos crean dependencia pero no pierden su eficacia, por lo que se puede ampliar el tratamiento más allá de 4 meses en pacientes con síntomas de insomnio constante. En tales casos, la necesidad continuada de sedantes-hipnóticos se debería reevaluar cada varios meses.

Tratamientos farmacológicos para el insomnio

Hipnóticos de acción breve no benzodiazepínicos

- Se están convirtiendo rápidamente en el tratamiento de **primera línea** para el insomnio.
- Presentan ventajas farmacológicas sobre las benzodiazepinas
 - Por su mecanismo de acción
 - Farmacocinéticas: **Inicio rápido** y **duración breve**, con lo que se evita la acumulación efectos residuales.
 - La unión de los agentes no benzodiazepínicos al receptor de benzodiazepinas es distinta de la unión de estas últimas a su receptor, y puede exhibir propiedades de agonista parcial. Quizá por esta razón el insomnio de rebote (es decir, el insomnio causado por la retirada del fármaco), la dependencia, los síntomas de abstinencia y la pérdida de eficacia con el tiempo sean tan poco comunes con los sedantes-hipnóticos no benzodiazepínicos.
- Zaleplon y Zolpidem: Actúa selectivamente en los receptores benzodiazepínicos omega 1 implicados en la sedación, pero no en los receptores omega 2 → Presentan menos efectos secundarios no deseados cognitivos, de memoria y motores que las benzodiazepinas, que actúan tanto sobre los receptores omega 1 como los receptores omega 2.
- Actualmente los fármacos disponibles son:
 - **Zaleplon:**
 - Es lo último en cuanto inicio rápido (concentración máxima al cabo de 1 hora) y duración breve (una hora y media, sin ningún metabolito activo)
 - Ideal para el *jet lag* y para quienes necesiten que el fármaco haya desaparecido completamente antes de levantarse.
 - Trata los problemas de:
 - *Inicio del sueño:* facilita con ello la continuidad del sueño durante la noche, permitiendo que el sueño siga su curso.
 - *Perturbación del sueño durante la noche:* Presenta una acción lo bastante breve como para que el hecho de tomar la primera dosis, o incluso una segunda dosis durante la noche no impida que el fármaco haya desaparecido a la hora de levantarse por la mañana.

- **Zolpidem:**
 - Primer sedante-hipnótico no benzodiazepínico selectivo omega 1.
 - Alcanza su concentración máxima a las 2-3 horas y tiene una vida media de 1,5- 3 horas.
- **Zopiclona:**
 - Disponible fuera de Estados Unidos
 - Presenta una concentración farmacológica máxima algo más tardía que el zaleplon, aunque más rápida que el zolpidem (entre 1-3 horas supongo). Sin embargo su vida media es mucho más larga que ambos (3,5-6 horas).

Benzodiazepinas sedantes-hipnóticas.

Sigue siendo el grupo de fármacos más ampliamente recetados para el tratamiento del insomnio.

Mecanismo de acción:

- Es el mismo que para la ansiedad.
- El que una benzodiazepina se use para la sedación o para la ansiedad se basa, en gran medida, en *su vida media*, ya que el insomnio se prefiere utilizar fármaco de vida media más breve debido a que resulta más probable que éstos hayan desaparecido de la sangre por la mañana. Sin embargo, en la práctica casi todas las benzodiazepinas se utilizan para el tratamiento del insomnio.

Farmacocinética difiere significativamente entre ellos. Destacan:

- **Trialozam:** inicio rápido y vida media breve
- **Flurazepam:** inicio relativamente rápido, pero una vida media prolongada
- **Temazepam:** inicio algo retardado, pero una vida media intermedia.

¿Cuál es el tratamiento ideal?: Depende del paciente. Se usa una terapia individual

- Si un paciente tiene dificultades para quedarse dormido, se debería considerar el uso de un agente de inicio rápido y breve.
- Si un paciente tiene insomnio durante la noche, lo mejor sería una benzodiazepina de inicio intermedio y duración intermedia.
- Si un paciente tiene problemas tanto para quedarse dormido como para seguir durmiendo, podría ser necesario un agente de inicio rápido y duración intermedia.

Efectos de la administración:

- A largo plazo:
 - Desarrollo de la **tolerancia**, de tal modo que éstos dejan de actuar después de una o dos semanas.
 - Si se toma durante meses o semanas, puede haber un **síndrome de abstinencia** causado por la retirada de la medicación, especialmente si se interrumpe repentinamente.
 - **Insomnio de rebote:** empeoramiento del insomnio tan pronto como se interrumpe benzodiazepinas.
 - Se puede evitar con el uso a corto plazo, o sólo intermitentemente.
- A corto plazo:
 - Se asocia a pacientes que se han tomado una dosis demasiado elevada
 - Efectos residuales a la mañana siguiente de la administración: “sensación de estar drogado”, persistencia de sedación cuando el paciente desea estar alerta, interferencia con la formación de recuerdos cuando el paciente está despierto.
 - Se puede evitar con benzodiazepinas de vida más corta, o cambiando a un hipnótico no benzodiazepínico de duración breve, especialmente en los pacientes de edad avanzada.

Antidepresivos con propiedades sedantes-hipnóticos

- **Antidepresivos tricíclicos (ATC):** sirve para el insomnio por sus propiedades anticolinérgicas-antihistamínicas, esta razón no tiene nada que ver con que los ATC sean antidepresivos.
- **Trazadona:** posee propiedades antagonistas 5HT_{2A} que pueden actuar induciendo y restaurando el sueño de ondas lentas. Se puede utilizar de modo seguro con la mayoría de los demás fármacos psicotrópicos y, en consecuencia, constituye una opción muy utilizada cuando un paciente debe tomar otra medicación que perturbe el sueño, como un ISRS.
- **Mirtazapina**
- **Nefazodona**

Agentes sin receta

Hay numerosos agentes sin receta (“píldoras para dormir”) populares entre el público general. Prácticamente todas las píldoras para dormir que se venden sin receta contienen esencialmente 1 o más de 3 ingredientes activos:

- 1) El agente anticolinérgico **escopolamina**
- 2) Un antiheistamínico que posee propiedades anticolinérgicas
- 3) Aliviador moderado del dolor.
 - *Efectos secundarios:* sequedad de la boca, visión borrosa, estreñimiento, confusión o problemas de memoria, especialmente en ancianos (¡No sabía yo que un agente sin receta podía causar tantas cosas! ☹ vaya...).
 - *Ventajas:* No generan una auténtica dependencia, no causan problemas de sueño graves cuando se retiran, y en general son seguros en las dosis que se suministras sin receta

Productos naturales

Diversos productos como la **melatonina** y las hierbas medicinales como la **valeriana** se han convertido en remedios populares utilizados ampliamente por algunos pacientes. No hay evaluaciones exhaustivas de la seguridad y eficacia de estos productos, tampoco hay consenso de cuáles deberían ser sus dosis.

Otros agentes no benzodiacepínicos como sedantes-hipnóticos: Sedantes-hipnóticos más antiguos

Tipos:

- **Barbitúricos** y los compuestos relacionados tales como etclorvinol, etinamato, hidrato cloral y derivados
 - **Hidrato cloral:**
 - Efectivo a corto plazo, barato.
 - Produce tolerancia y dependencia física y adicción.
 - Uso con precaución en aquellos pacientes con historia de abusos de alcohol o drogas y su utilización a corto plazo en cualquier paciente
 - Se evita con pacientes:
 1. con enfermedades renales, hepáticas, cardíacas.
 2. tomando otros fármacos
- **Derivados de las piperinidionas** como la glutetimida y el metiprilon.

Uso: debido a los problemas de tolerancia, abuso, dependencia, sobredosis y diversas reacciones de abstinencia mucho más graves que las asociadas con las benzodiacepinas, se prescriben en muy pocas ocasiones como sedantes-hipnóticos.

Resumen: Tratamiento para el insomnio

Agente sedante-hipnótico	Principios activos más destacados:	
Nuevos agentes no benzodiazepínicos	Zaleplon Zolpidem Zopiclona	Inicio rápido, duración breve
Benzodiazepinas	Triazolam	Inicio rápido, duración breve
	Estazolam Temazolam	Inicio retardado, duración intermedia
	Flurazepam Quazepam	Inicio rápido, duración prolongada
Antidepresivos sedantes	ATC Trazodona Mirtazapina Nefazodona	
Antiheamínicos sedantes (pueden estar disponibles sin receta)	Difenhidramina Doxilamina Hidroxicina	
Anticolinérgicos sedantes (sin receta)	Escopolamina	
Productos naturales	Melatonina Valeriana	
Sedantes-hipnóticos más antiguos	Hidrato de cloral	

*Apuntes realizados por Sarai Fajardo Gonzalez
curso 2011-2012*