



FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS Y SEDANTES

INTRODUCCIÓN

Los fármacos ansiolíticos son sustancias que alivian, reducen o eliminan los signos y síntomas de la ansiedad. Es un grupo de fármacos que incluye las benzodiazepinas, la buspirona, la hidroxizina y el meprobamato.

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas han establecido una nueva terapéutica farmacológica al desplazar a los barbitúricos en el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, espasticidad y convulsiones. Su mayor seguridad, amplio margen terapéutico y su bajo coste hacen que sean los fármacos de elección en el tratamiento de la ansiedad.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las benzodiazepinas actúan a través de receptores específicos en el sistema nervioso central (SNC), situados en la membrana celular en la sinapsis gabaérgica a nivel post-sináptico. Actúan de manera sinérgica al ácido gamma aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio. La benzodiazepina se fija a un componente del receptor GABA A aumentando la afinidad del receptor por el neurotransmisor. La formación del complejo benzodiazepina-GABA aumenta la permeabilidad al ión cloruro de la neurona, favoreciendo así su entrada, con la consiguiente hiperpolarización de la célula, provocando una inhibición de la actividad neuronal. De este modo, son necesarias concentraciones menores de agonista inhibitorio, produciendo una “amplificación” de su efecto.

Se han identificado varios subtipos de receptores benzodiazepínicos que median diferentes efectos clínicos: omega 1 (implicados en los efectos hipnóticos) y omega 2 (relacionados con efectos a nivel de memoria, cognición y control motor).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de las benzodiazepinas es compleja, con gran variabilidad inter e intraindividual que viene influida por: dosis administrada, funcionalismo hepático, edad del paciente, administración en dosis única o en dosis múltiple del fármaco, liposolubilidad del fármaco e interacciones farmacológicas. La liposolubilidad aparece como un factor importante en el inicio de acción, en la semivida de eliminación y en la duración de acción; a mayor liposolubilidad, mayor absorción y el inicio de acción es más rápido.

Se absorben de manera rápida y amplia en el tracto gastrointestinal, con una concentración plasmática máxima a las 0.5-8 horas tras la administración. La distribución sigue un modelo bicompartimental. La distribución al compartimiento central es rápida, atraviesan la barrera hematoencefálica hasta llegar al SNC, con una segunda fase de redistribución a los tejidos menos irrigados, principalmente tejido adiposo. Esta fase de redistribución tras la administración única de la benzodiazepina, determina su duración de acción. Los fármacos altamente lipofílicos tienden a redistribuirse más rápidamente que los menos lipofílicos, que permanecen a concentraciones terapéuticas en el lugar de acción del receptor en el SNC durante más tiempo que los fármacos más lipofílicos.

En la administración en dosis múltiples, una vez los tejidos adiposos periféricos se saturan con los fármacos más lipofílicos, el fármaco no puede distribuirse tan rápidamente y se produce un menor cambio en el gradiente de concentración desde el compartimiento vascular hasta el compartimiento lipídico. No existe un aumento en el efecto terapéutico ya que se desarrolla tolerancia con el tiempo. En la administración de dosis múltiples, la semivida es un mejor valor predictivo de la respuesta.

Se metabolizan a nivel hepático, a través de dos vías metabólicas, la vía “no sintética” o fase I que incluye procesos como: oxidación, reducción e hidrólisis, que dan lugar a metabolitos activos que mediante glucuroconjugación o “vía sintética” (fase II) posterior se convierten en compuestos eliminables por vía renal. Existen varios fármacos que sólo

tienen glucuroconjugación, (loracepam, oxacepam, temacepam, triazolam), dando lugar a metabolitos inactivos. La edad y la insuficiencia hepática reducen más las reacciones oxidativas que las de conjugación, por lo que estos últimos fármacos serán de elección en los ancianos y en paciente con patología hepática. Finalmente, se excretan por vía renal como conjugados hidrosolubles.

CLASIFICACIÓN

Existe una amplia gama de benzodiazepinas, que difieren entre sí por su semivida, el inicio de acción y su potencia. El inicio de acción depende de la forma farmacéutica, vía de administración, liposolubilidad del fármaco y del tiempo que tarda en atravesar la barrera hematoencefálica. Según el tiempo que tardan en alcanzar la concentración plasmática máxima (Tmax.) se clasifican en:

- **Inicio rápido:** Tmax. < 1 hora
- **Inicio intermedio:** Tmax. entre 1-2 horas
- **Inicio lento:** Tmax. > 2 horas

La semivida de eliminación está condicionada por la liposolubilidad del fármaco, la biotransformación hepática, la presencia de metabolitos activos, y la proporción de grasa corporal total del individuo. Estos condicionantes favorecen la variabilidad en las distintas semividas de eliminación (T 1/2), que se clasifican en:

- **Corta:** T 1/2 < 6 horas
- **Intermedia:** T 1/2 entre 6-24 horas
- **Prolongada:** T 1/2 > 24 horas

En la **tabla 1** se clasifican las diferentes benzodiazepinas usadas como ansiolítico según su velocidad de absorción y semivida plasmática.

Tabla 1: Velocidad de absorción y semivida plasmática de las diferentes benzodiazepinas ansiolíticas

PRINCIPIO ACTIVO	T max (h)	SEMIVIDA PLASMÁTICA
BENTAZEPAM	1-2 h	4,5-2,8 h
CLOTIAZEPAM	0,5-1,5 h	4-18 h
ALPRAZOLAM	1 h	12-15 h
BROMAZEPAM	2 h	8-19 h
FLUNITRAZEPAM	1 h	15-24 h
HALAZEPAM	1-3 h	15-35 h
LORAZEPAM	2 h	12 h
OXAZEPAM	2-3 h	6-20 h
CLORAZEPATO	1-1,5 h	40-60 h
DIAZEPAM	30-40 min	15-60 h
CLORDIAZEPOXIDO	2-4 h	7-28 h
CLOBAZAM	1-4 h	20 h
PINAZEPAM	2-3 h	15-17 h

CRITERIOS DE SELECCIÓN

No existen evidencias de que una benzodiazepina sea mejor que otra, se utilizará una u otra teniendo en cuenta sus ventajas e inconvenientes. Así, las de semivida corta aportan como ventaja que no se acumulan en el organismo y una menor incidencia de sedación residual, mientras que sus inconvenientes radican en que deben dosificarse con mayor frecuencia, producen con más frecuencia amnesia anterógrada y el síndrome de abstinencia es más severo, pudiendo producir insomnio y ansiedad de rebote.

Las benzodiazepinas de semivida prolongada tienen las ventajas de que deben dosificarse con menor frecuencia y las concentraciones plasmáticas tanto del fármaco como de los metabolitos activos son más estables; además, el síndrome de abstinencia es menos severo que en el caso de las benzodiazepinas de semivida corta. Como desventaja tienen una mayor acumulación del fármaco en el organismo, así como riesgo de alteraciones psicomotoras e incremento de la sedación.

Las dosis únicas pueden ser apropiadas como profilaxis de las reacciones agudas de estrés en situaciones de estrés predecibles (viajes en avión, visitas al dentista en pacientes con fobia), aunque las terapias psicológicas son preferibles a largo plazo. En crisis agudas de pánico o ansiedad es preferible un ansiolítico de semivida corta.

De manera similar, las tandas cortas (1 a 7 días) de benzodiacepinas están indicadas en los casos de estrés tras situaciones catastróficas (accidentes, desastres naturales), que tienen un alto porcentaje de resolución espontánea. En casos de ansiedad episódica, que a menudo está asociada a fluctuaciones en la ansiedad crónica generalizada, puede considerarse un tratamiento intermitente, en tandas de 2 a 4 semanas

En la ansiedad crónica generalizada las benzodiacepinas son de primera elección, el rango de dosis entre 10-30 mg de diacepam o equivalente, con una duración media de entre 2 y 6 semanas. Cabe destacar que el alprazolam se ha convertido en una de las benzodiacepinas más prescritas debido a su rápido inicio de acción, ausencia de metabolitos activos a nivel hepático y su no acumulación en el organismo debido a su semivida entorno a las 12 horas. Sin embargo, tanto el oxacepam como el loracepam son muy parecidos, teniendo como ventaja su absorción más lenta, minimizando el efecto hipnótico. En la **tabla 2** se indica la posología de las diferentes benzodiacepinas en el tratamiento de la ansiedad.

Actualmente, para el tratamiento a largo plazo del trastorno de pánico está muy extendido el uso combinado de benzodiacepinas y antidepresivos con acción serotoninérgica (ej: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Se comienza el tratamiento con benzodiacepinas y antidepresivo, manteniendo el tratamiento con benzodiacepinas durante 4-12 semanas, retirándose lentamente mientras se continúa el tratamiento con el antidepresivo. Las benzodiacepinas más utilizadas han sido alprazolam, loracepam, diacepam y clonacepam. Ej. dosis de alprazolam de 2-3 mg día, pudiéndose llegar hasta los 4-5 mg/día.

El lorazepam, oxazepam, temazepam y lormetazepam no tienen metabolismo hepático, únicamente se conjugan con ácido glucurónico. Por ello son los fármacos ansiolíticos e hipnóticos más apropiados en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática y/o alcoholismo.

Tabla 2: Posología de las benzodiacepinas ansiolíticas

PRINCIPIO ACTIVO	SEMIVIDA	INDICACIONES	POSOLOGÍA ADULTOS	POSOLOGÍA ANCIANOS Y DEBILITADOS	POSOLOGÍA NIÑOS
BENTAZEPAM	CORTA	ANSIOLITICO	25 mg/8h (max 50 mg/8h)	25 mg/12-24h	
CLOTIAZEPAM	CORTA	ANSIOLITICO	5 mg/8-24h (max 20 mg/8h)	5 mg/24h (max 10 mg/8h)	
ALPRAZOLAM	INTERMEDIA	ANSIOLITICO	0,25-0,50 mg/8h (max 1 mg/6h)	0,25 mg/8-12h (max 2 mg/24h)	
	INTERMEDIA	PANICO	0,5 mg/8h (max 2,5 mg/6h)	0,25 mg/8-12h (max 2 mg/24h)	
BROMAZEPAM	INTERMEDIA	ANSIOLITICO	1,5 mg/8h (max 12 mg/8h)	1,5 mg/24h (max 6 mg/8h)	
FLUNITRAZEPAM	INTERMEDIA	ANSIOLITICO PRE-IQ	IV: 1-2 mg		
HALAZEPAM	INTERMEDIA	ANSIOLITICO	20-40 mg/6-8h	20 mg/12-24h	
LORAZEPAM	INTERMEDIA	ANSIOLITICO	1-2 mg/12h (max 5 mg/12h)	1 mg/24h (max 2,5 mg/12h)	
OXAZEPAM	INTERMEDIA	ANSIOLITICO ALCOHOLISMO	10-30 mg/6-8h	10 mg/8h	
CLORAZEPATO	LARGA (>24 h)	ANSIOLITICO	ORAL: 5-15 mg/6-12h (max 25mg/6h) IV/IM: 2 mg/ 8h (max 100 mg/ 8h)	5 mg/8-24h (max 10 mg/6h)	0,25mg/kg/12h (max 1mg/kg/12h)
DIAZEPAM	LARGA	ANSIOLITICO	ORAL: 2-10mg/8-12h	ORAL: 2-2,5mg/12-24h	ORAL: 0,04-0,20 mg/kg/6-8h
	LARGA	ANSIEDAD PRE-IQ	IV: 10-20 mg		
CLORDIAZEPOXIDO	LARGA	ANSIOLITICO	5-25 mg/6-8h	5 mg/6-12h	5-10 mg/6-12h (> 6 años)
CLOBAZAM	LARGA	ANSIOLITICO	10-15 mg/12h	ORAL: 10 mg/24h	5 mg/8h
PINAZEPAM	LARGA	ANSIOLITICO	2,5-10 mg/12h	2,5-5 mg/24h	

Nota: dosis referidas a vía oral excepto si se indica otra vía. En la tabla se incluyen las benzodiacepinas usadas como ansiolíticos.

En niños está considerado sólo el uso terapéutico de: diazepam, clorazepato, clordiazepoxido, clonazepam (antiepiléptico) y clobazam (coadyuvante antiepiléptico).

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento ansiolítico con benzodiazepinas será “lo más corto posible”. Una vez instaurado el tratamiento, debe reevaluarse siempre la situación clínica del paciente a intervalos regulares, y siempre teniendo en cuenta un máximo en la duración total del tratamiento, no superior a las 8-12 semanas, salvo criterio especializado. Si una benzodiazepina provoca efectos adversos intolerables o no es eficaz tras un período de 2-3 semanas de tratamiento, deberá valorarse el tratamiento con otra benzodiazepina con perfil farmacocinético diferente.

En el año 2000, La Agencia Española del Medicamento tomó una medida reguladora (Circular 3/2000), de forma armónica con los demás Estados miembros europeos, para intentar reducir el tiempo de tratamiento con los ansiolíticos o hipnóticos del grupo de las benzodiazepinas y análogos (zolpidem y zopiclona). Sin embargo, tal como indica un reciente estudio realizado en España, los resultados distan bastante de ser los ideales, ya que en el estudio llevado a cabo por 2 farmacéuticas, en el que se realizaron 120 encuestas a usuarios de oficina de farmacia, se constató que un 80,9% de los encuestados superaban la cifra de un máximo de 12 semanas para el tratamiento ansiolítico, y un 71,5% del total de los encuestados, llevaban pautado una benzodiazepina como tratamiento ansiolítico desde hacía más de un año.

EFICACIA CLÍNICA y PAPEL EN TERAPÉUTICA

Las benzodiazepinas están indicadas para el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad, crisis de pánico, fobias y ansiedad generalizada. Son los fármacos más utilizados para esta patología, aunque en la ansiedad moderada, ocasional o reactiva no han demostrado más eficacia que placebo, y en la mayoría de las veces, estos últimos casos no requieren tratamiento farmacológico.

Las ventajas clínicas de las benzodiazepinas como ansiolíticos estriban en su rápido inicio de acción, aparente incluso tras la administración única. Este efecto inmediato contrasta con los efectos ansiolíticos retardados de los antidepresivos, la buspirona y los tratamientos psicológicos. Además, las benzodiazepinas poseen una toxicidad menor y son más seguras que la mayoría de los fármacos alternativos. Todo ello, unido a su bajo costo, hace que sean el fármaco de primera elección para un alivio rápido de la ansiedad que no puede ser soportada, independientemente de su causa.

Es importante tener en cuenta que los fármacos son solamente una parte de la terapia ansiolítica (psicoterapia, terapia social, etc..) que deben llevarse a cabo previa o concomitantemente al tratamiento con ansiolíticos. Las benzodiazepinas solo proporcionan un tratamiento sintomático de la ansiedad, sin curar el trastorno subyacente.

Han demostrado su eficacia clínica, y así lo corroboran diversos estudios. Así por ejemplo, en una revisión sistemática de la bibliografía, en la que se incluyeron 17 ensayos clínicos y 2044 pacientes, las benzodiazepinas mejoraban los síntomas de manera significativa frente a placebo tras un período de tratamiento entre 2-9 semanas. Un ensayo clínico posterior con 310 pacientes comparó diazepam (15-35 mg), abecarnil (ansiolítico con gran afinidad por los receptores benzodiazepínicos del SNC), (7,5-17,5 mg/día) y placebo, encontró que diazepam mejoraba de manera significativa los la proporción de pacientes con una mejora moderada de los valores de la Impresión Clínica Global a las 6 semanas comparado con placebo (73% con diazepam y 56% con placebo, $p < 0,01$).

Cuando se han comparado diferentes benzodiazepinas entre sí, destacan 2 ensayos clínicos randomizados, el primero con 121 pacientes, que comparó alprazolam de liberación sostenida versus bromazepam. Tras 5 semanas de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en las escalas de valoración de ansiedad de Hamilton. El segundo ensayo clínico randomizado que incluyó 64 pacientes, comparó metaxolam versus alprazolam no encontró diferencias significativas en la proporción de pacientes que experimentaron una gran mejora o una mejora moderada a las 3 semanas de tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS

Las benzodiazepinas son fármacos relativamente seguros, presentan un amplio margen terapéutico y no producen insuficiencia respiratoria fatal o colapso cardiovascular, siempre que no se asocien a otros depresores del sistema nervioso central.

La tolerancia a los efectos ansiolíticos parece que se desarrolla más lentamente que a los efectos hipnóticos. En el ámbito clínico la mayoría de pacientes experimentan somnolencia inicial que desaparece al cabo de unos días, mientras que el efecto ansiolítico permanece durante unas semanas. No obstante, no parece existir evidencia de que mantengan su

efectividad tras 4 meses de tratamiento regular. Existe controversia al respecto, mientras existen algunos estudios que indican que los efectos ansiolíticos se mantienen durante al menos 22 semanas, las observaciones clínicas de pacientes tratados a largo plazo con benzodiazepinas sugieren que el uso prolongado durante años controla poco o incluso puede agravar los estados de ansiedad. La cuestión continúa siendo controvertida, aunque existe un acuerdo general de que el tratamiento con benzodiazepinas en la mayoría de casos de ansiedad debe limitarse siempre que sea posible al tratamiento más corto posible. Existe además tolerancia cruzada entre la mayoría de ansiolíticos de distintas clases, excepto con la buspirona.

La somnolencia es un efecto que aparece en un 10 % de los pacientes tratados. Depende de la dosis, tiempo de administración y edad del paciente. Suele aparecer en la primera semana del tratamiento y por el fenómeno de tolerancia disminuye al final de la segunda semana.

Otras reacciones notificadas a nivel de SNC han sido: ataxia, vértigos, disartria, incoordinación, diplopía, nistagmus y rara vez parestesias. También se ha constatado déficit de la atención y se han descrito amnesias retrógradas (sobre todo cuando son dosis altas y la vía de administración es la endovenosa). Estos efectos son más frecuentes en benzodiazepinas de semivida corta y alta potencia. También se han comunicado cuadros confusionales, sobre todo en pacientes con merma cognitiva como los ancianos.

Ocasionalmente, se producen reacciones paradójicas, de tipo idiosincrásico, caracterizadas por ansiedad, inquietud, trastornos del sueño, excitación, accesos de furia e hiperreflexia. Son más frecuentes en pacientes con lesiones cerebrales y durante las dos primeras semanas del tratamiento.

A nivel cardiovascular y respiratorio: los casos de depresión respiratoria son raros y se suelen asociar a un uso intravenoso de la benzodiazepina. En los enfermos con EPOC y apnea del sueño puede potenciarse la depresión respiratoria. También son raros los efectos cardiovasculares como hipotensión arterial, hipertensión arterial, taquicardia, bradicardia y palpitaciones.

Otros efectos descritos son: disminución del impulso sexual, alteraciones miccionales (probablemente por hipotonía muscular), reacciones alérgicas de hipersensibilidad, manifestaciones cutáneas menores, leucopenia.

Síndrome de retirada o de abstinencia:

Las benzodiazepinas pueden producir síndrome de retirada cuando se suspenden bruscamente. La incidencia del síndrome de retirada en la práctica clínica general se ha estimado en un 30 %.

Dentro del síndrome de interrupción se puede distinguir:

- Recurrencia de cualquier trastorno subyacente.
- Síntomas de rebote, que duran solamente algunos días después que el fármaco se ha retirado.
- Síndrome de abstinencia propiamente, con síntomas generalmente autolimitantes, de naturaleza autónoma. Éstos incluyen una sensibilidad excesiva a la luz y el sonido, temblores, sudoración, insomnio, malestar abdominal, náuseas, taquicardia o hipertensión ligera.

La disminución de la dosis de manera gradual produce los mejores resultados, se sugieren pautas de retirada de un 25% de la dosis total por semana, hasta suspender el tratamiento.

Aunque la frecuencia de estas reacciones puede ser la misma para las diferentes benzodiazepinas, en las de semivida corta estos síntomas se dan al cabo de 24-48 horas y los síntomas son más severos, mientras que en las de semivida larga los síntomas son menos severos y aparecerán más tarde, al cabo de 2-5 días.

Para el tratamiento del síndrome de abstinencia se han utilizado carbamacepina, clonidina, antidepresivos y propranolol de manera satisfactoria.

Las estrategias para facilitar la retirada de los fármacos incluyen explicar al paciente los problemas de un uso continuado. Un estudio realizado en gran Bretaña así lo constata; en él, se envió una carta a 209 pacientes (media de edad: 69 años) tratados a largo plazo con benzodiazepinas. Un grupo recibió la carta, otros recibieron además de la carta, folletos informativos y el grupo control que no recibió ninguna intervención. Tras 6 meses, los dos grupos en que se intervino redujeron su consumo en aproximadamente un tercio, con una diferencia significativa con el grupo control. En otro estudio en que se incluyeron 3234 pacientes distribuidos en 15 consultas, se procedió a la revisión de la medicación de cada paciente por el médico general. Al cabo de 8 meses, a un 16% de los pacientes se les suspendió la prescripción de benzodiazepinas.

INTERACCIONES

El efecto aditivo con otros depresores del SNC es una de las interacciones más significativas, destacando el efecto aditivo depresor del SNC si se administran concomitantemente con el etanol, además de una posible disminución del metabolismo de las benzodiazepinas. Puede llegar a ser grave, por lo que se debe evitar. El resto de interacciones pueden considerarse de carácter moderado, entre ellas destacan:

- **Ácido valpróico:** posible toxicidad del diazepam I.V. (emplear diazepam I.V. con precaución); posible disminución del efecto del clonazepam, puede precipitar un estado de ausencia (evitar su uso concomitante); posible toxicidad del midazolam (controlar la concentración de midazolam); posible toxicidad del lorazepam (disminución del metabolismo glucuronidación), deben controlarse las manifestaciones clínicas.
- **Anticonceptivos orales:** aumentan concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas.
- **Antidepresivos tricíclicos:** puede mejorar el cumplimiento reduciendo los efectos adversos subjetivos y provocando una inmediata disminución de la ansiedad y del insomnio. Sin embargo existe riesgo de somnolencia, confusión y falta de coordinación, y se aumenta el riesgo de sobredosis.
- **Antihistamínicos H1:** potencian la acción sedante de las benzodiazepinas.
- **Betabloqueantes:** riesgo de sobredosificación con metoprolol y propranolol. Atenolol no presenta riesgo.
- **Carbamacepina:** induce enzimáticamente pérdida de eficacia. Alprazolam, clonazepam y posiblemente clobazam.
- **Cimetidina:** inhibe metabolismo hepático de las benzodiazepinas. Notificado con diazepam, clordiazepóxido, alprazolam, triazolam, flurazepam. Usar ranitidina como alternativa.
- **Disulfiram:** el disulfiram inhibe metabolismo de las benzodiazepinas. (Si es necesario utilizar lorazepam, temazepam, oxazepam u alprazolam).
- **Fenitoína:** la fenitoína aumenta metabolismo de las benzodiazepinas (clonazepam, clobazam y posiblemente oxazepam). Controlar niveles de las benzodiazepinas.
- **Fluoxetina:** riesgo de sedación excesiva, pérdida de coordinación motriz fina.
- **Ketoconazol:** inhibe metabolismo las benzodiazepinas.
- **Levodopa:** Interacción farmacodinámica, riesgo pérdida eficacia antiparkinsoniana.
- **Macrólidos:** los macrólidos disminuyen el metabolismo de las benzodiazepinas. Posible toxicidad con el triazolam o el midazolam con eritromicina, claritromicina o roxitromicina. Si no puede utilizarse un antibiótico alternativo, vigilar un posible efecto excesivo de la benzodiazepina.
- **Carbonato de litio:** riesgo de hipotermia severa (diazepam) Clonazepam: neurotoxicidad acentuada.
- **Omeprazol:** disminuye metabolismo de las benzodiazepinas.
- **Paracetamol:** disminuye la excreción renal de las benzodiazepinas.
- **Rifampicina:** aumenta metabolismo de las benzodiazepinas. En caso necesario utilizar lorazepam, temazepam, oxazepam.
- **Teofilina:** disminuye el efecto de diazepam, alprazolam o midazolam con aminofilina (posible bloqueo de los receptores adenosínicos).

OTROS ANSIOLÍTICOS NO BENZODIACEPÍNICOS

BUSPIRONA

La buspirona es un agente ansiolítico derivado de las azaspirodecanodionas, sin acción hipnótica, relajante muscular o antiepiléptico. Parece que la mayor parte del efecto ansiolítico de la buspirona es debido a los mecanismos serotoninérgicos. También posee propiedades dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Posología: Adultos: inicialmente, 5 mg/8 h, pudiendo incrementarse la dosis diaria en 5 mg cada 2-3 días, en función de la respuesta clínica, hasta una dosis máxima de 60 mg. La dosis usual de mantenimiento es de 20-30 mg/día en 2-3 tomas

Farmacocinética: La absorción oral es rápida y casi completa (Tmax: 60-90 min), pero sufre amplio metabolismo de primer paso. Su biodisponibilidad es del 4%. Los alimentos disminuyen la absorción pero aumentan la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica, por lo que se recomienda tomar con alimentos. El tiempo preciso para que aparezca la acción ansiolítica suele estar comprendido dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, aunque a veces pueden necesitarse 3-4 semanas. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Su semivida de eliminación es de 2-11 h. Se elimina en forma metabolizada por orina (29-63%) y por heces (13-38%).

PAPEL EN TERAPÉUTICA

Es un ansiolítico de segunda elección debido a su tardío comienzo de acción, ya que los resultados óptimos de tratamiento se obtienen después de 3-4 semanas de tratamiento. Su utilidad radica en que no produce sedación y suele emplearse cuando las benzodiazepinas están contraindicadas.

No se ha notificado dependencia física ni síndrome de retirada, ni tampoco se desarrolla tolerancia ni interacciona con alcohol, por lo que puede estar indicado en pacientes con tendencias adictivas.

Según demuestran algunos ensayos clínicos randomizados, el uso reciente de benzodiazepinas podría limitar la efectividad de buspirona en pacientes con ansiedad generalizada.

Los ensayos clínicos randomizados han demostrado que la buspirona mejora los síntomas tras 4-9 semanas comparado con placebo. Los ensayos clínicos randomizados no encontraron diferencias significativas en la sintomatología a las 6-8 semanas entre buspirona, venlafaxina, diazepam o hidroxizina aunque los estudios puede que no tuvieran la suficiente potencia estadística para detectar diferencias clínicamente significativas.

Puede disminuir el umbral convulsivo y puede alterar los niveles de digoxina.

MEPROBAMATO

Derivado del carbamato. Posee actividad ansiolítica, hipnótica y relajante muscular débil.

Posología: Adultos: 400 mg/6-8 h, pudiendo incrementarse la dosis diaria, en función de la respuesta clínica, hasta un máximo de 600 mg/6 h (2,4 g/día). Niños (>6 años): 100-200 mg/8-12 h (20-25 mg/kg/día).

Farmacocinética: Es absorbido rápidamente tras administración oral. Los primeros efectos aparecen al cabo de 1 hora (T max: 2 horas). Sufre amplio metabolismo hepático y se excreta por la orina principalmente en forma hidroxilada y conjugado con ácido glucurónico. Su semivida de eliminación es de: 6-16 h, y menos del 10% se elimina en forma inalterada.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

Está indicado en la ansiedad moderada como fármaco de segunda elección. Puede ser útil como tratamiento concomitante cuando la ansiedad complica la psicosis o en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Es un fármaco poco empleado por no aportar ventajas sobre otras alternativas y por el riesgo de dependencia.

HIDROXIZINA

Es un antihistamínico H-1 derivado de la piperazina. Además de la actividad antihistamínica, posee actividad sedante, anticolinérgica, antiespasmódica, anestésica local, depresora del SNC y antiemética. Está indicado en la ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos.

Posología: Adultos, 25-100 mg/6-8 h. Niños (>6 años), 12,5-25 mg/6 h. Niños (<6 años), 12,5 mg/6 h. Se deben evitar los tratamientos superiores a dos o tres semanas, sugiriéndose el uso intermitente del fármaco durante este período. Si se trata durante más de una semana, se aconseja que la supresión del tratamiento sea gradual, a fin de minimizar el riesgo de insomnio de rebote.

Farmacocinética: Es absorbido rápidamente tras administración oral. Los primeros efectos aparecen a los 10-30 minutos y la T max es de 2 horas. Se metaboliza en el hígado en cetrizina (metabolito activo) y su semivida de eliminación es de 20 h, eliminándose por heces.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

La hidroxizina, sola o en combinación con analgésicos narcóticos se usa como medicación pre-operatoria, para sedación o alivio de la ansiedad.

Tres ensayos clínicos randomizados en los que se comparaba hidroxizina versus placebo, han aportado diferentes resultados. En el primero de ellos, con 110 pacientes se comparó hidroxizina frente a placebo, e hidroxizina mejoraba los síntomas de ansiedad a las 4 o 12 semanas. En un segundo ensayo clínico randomizado, con 244 pacientes,

comparaba hidroxizina, buspirona y placebo. No se encontró diferencia entre hidroxizina y buspirona en la respuesta a las 4 semanas, aunque sí se encontró que hidroxizina mejoraba los síntomas de ansiedad a las 4 o 12 semanas frente a placebo. Por último Otro ensayo clínico randomizado, con 369 pacientes, en el que se comparaba hidroxizina, bromazepam y placebo durante 12 semanas, seguido de placebo durante 1 semana en todos los grupos. Comparado con placebo, la hidroxizina mejoraba los síntomas de ansiedad a las 6 semanas, sin embargo la diferencia no era significativa si se comparaba con los resultados del grupo con bromazepam también a las 6 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Hospital Formulary Service. 2003 Drug Information.
2. Anónimo. Managing hypnotic and anxiolytic withdrawal in primary care. Drug Update nº 14. Regional Drug and Therapeutic center. Disponible en: <http://www.nyrtdc.nhs.uk>
3. Anónimo. Drugint Versión 1.0 para Windows. Copyright Drugmaster Group S.L. Barcelona.
4. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. Drugs 1994;48:25-40.
5. Bailey LG, Ward M, Musa MN. Clinical pharmacokinetics of Benzodiazepines. J.Clin. Pharmacol, 1994; 34: 804-811.
6. Calderón P., Gutiérrez J. R., Velasco J. J. Psiquiatría. En J. Bonal, A. Dominguez-Gil, M^a C. Gamundi, V. Napal, E. Valverde Editores. Farmacia Hospitalaria, 2002; 1333-1394.
7. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002.
8. Gale C., Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. Benzodiazepines. Disp. en: <http://www.clinicalevidenceonline.com>
9. Gale C., Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. Buspirona. Disponible en: <http://www.clinicalevidenceonline.com>
10. Gale C., Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. Hydroxyzine. Disponible en: <http://www.clinicalevidenceonline.com>
11. Ezquieta, M.F, Igoa, R. Uso de benzodiazepinas y su adecuación a las últimas instrucciones de la Agencia Española del Medicamento. Pharmaceutical Care España. 2003; 5(3): 116-119.
12. Gámez M., Irala C. Selección de Benzodiazepinas. Bases para su utilización racional en el hospital. Farmacia Hospitalaria 1997; 21 (2): 117-122.
13. Jiménez F.J., Cabrera C., Delgado C., Cabrera F., Martínez Román J.A., de la Sierra G., et al. Sistema Nervioso. En L.F. Villa. Medimecum guía de terapia farmacológica Ed. Adis, Barcelona 2002: 575-662.
14. Kaplan H I, Sadoch B J. Benzodiazepinas. En: Manual de Farmacoterapia en Psiquiatría. Ed. Médica Hispanoamericana: 57-70.
15. Kim R.B. Interacciones de las Benzodiazepinas. En: Compendio de interacciones medicamentosas. Kim R.B. Editor. The Medical Letter on drugs and Therapeutics. Edición española, Prous Science, S.A. Barcelona.
16. Madurga M. Regulación de las benzodiazepinas: cambios en la información. Panorama Actual del Medicamento 2000, (24) nº 232.
17. Moro MA. Benzodiazepinas. Farmacoterapia, 1991; VIII: 390-95.
18. Oliveros S, Hernández C, Baca C. Uso racional de benzodiazepinas. Inf Ter Sis Nac Sal 1997;21:113-126.



DICAF, S.L.

Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Miquel Aguiló (FCC) • Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Salvador Benito (Intensivista) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clòpés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • José Ángel Expósito (FCH) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • M.^a Rosa Güell (Neumólogo) • Gemma Guinovart (Pediatra) • Eduard Hidalgo (FCH) • Cristina de Irala Indart (FCH) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangués (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • Rita Moreira (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • Gema Rodríguez Trigo (Neumóloga) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Ángel Sanz Ganda (Consultor de Farmacoeconomía) • Pablo Torreadella (Medicina y Cirugía) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)
(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Muntaner, 560, pral. 1.^a – 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999