

Ansiolíticos (Tranquilizantes)

El ansiolítico ideal no tendría efecto sedante. Los ansiolíticos llegan a tener efecto sedante, pero su margen terapéutico es mayor que el de los hipnóticos, porque estos ya a dosis bajas producen sedación rápidamente, es decir, hay que controlar muy bien la dosificación de los hipnóticos, pero no tanto la de los ansiolíticos.

Los ansiolíticos agonistas serotoninérgicos que actúan sobre los receptores 5-HT₁(a) no tienen efecto sedante, pero su principal inconveniente es que su efecto es muy retardado y tras haber utilizado BzDs su efecto disminuye, por ello no son ansiolíticos ideales.

Los tranquilizantes o ansiolíticos, son utilizados en estados de intranquilidad y ansiedad.

¿Qué es la ansiedad? son ciertos sentimientos de temor y/o angustia, acompañados de irritabilidad, pérdida de concentración, y de otros síntomas vegetativos, tales como:

- taquicardia
- sudoración
- molestias gástricas
- cefaleas

Este tipo de fármacos son, por tanto, utilizados cuando la tensión emocional está anormalmente aumentada, por una causa circunstancial, pero no cuando es síntoma de un trastorno psicótico, como ocurre en la esquizofrenia.

Los ansiolíticos e hipnóticos van a producir sedación = somnolencia. Los primeros tienen un mayor margen terapéutico, y por ello se pueden emplear en amplios intervalos de dosificación; por el contrario los hipnóticos, tienen un estrecho margen terapéutico, lo que hace que deban de estar muy controlados, y que a bajas dosis produzcan sedación rápidamente.

El ansiolítico ideal sería aquel que no tuviese efecto sedante.

En los estados de ansiedad, de forma general, hay un aumento del tono muscular, por lo tanto los ansiolíticos, también actúan como relajantes musculares. Fue de esta forma como aparecieron los relajantes musculares, que son utilizados como antiespásticos.

Fármacos antiespásticos

Ejercen una acción a nivel central, y no tanto a nivel muscular. Se clasifican en:

excepto los antiespásticos que actúan sobre el retículo sarcoplásmico, que actúan exclusivamente a nivel muscular.

A nivel central

• Agonistas del GABA:

Ansiolíticos y relajantes musculares

- BACLOFENO - Agonista GABA_B
- BzDs = DIAZEPAM (muy relajante) - Moduladores (+) del GABA_A
- VIGABATRINA (antiepiléptico)

A nivel central y a nivel muscular

• Agonistas del sistema adrenérgico (acción sobre los receptores α_2)

- TIZANIDINA (disminuye la frecuencia de los espasmos, dolor y tensión de ansiedad)
- CLONIDINA Activan el receptor alfa₂ presináptico, que por feed-back (-) inhibe la liberación de NTs.

A nivel muscular relajantes musculares

• Acción sobre el retículo sarcoplásmico

- DANTROLENO, tratamiento para la rigidez en casos de hipertermia maligna, síndrome neuroléptico o síndrome serotoninérgico, producido por fármacos, en los que se aumenta la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico. Este fármaco inhibe esa liberación y produce relajación

Los fármacos que actúan sobre los receptores GABA y los que actúan sobre el sistema adrenérgico tienen los mismos efectos: ansiolíticos y relajantes musculares, debido a que tienen el mismo mecanismo de acción.

Mecanismo de acción

de los relajantes musculares centrales

No hay reflejos

Consiste en ejercer depresión de la médula.

Fase III de la anestesia (Anestesia quirúrgica) - Relajación

muscular

Arco reflejo → una serie de neuronas llegan a la médula donde hacen sinapsis con α-motoneuronas, que producen relajación/contracción. Estas neuronas son las responsables de producir los reflejos monosinápticos.

reflejos monosinápticos

Las α-motoneuronas llegan por las vías descendentes motoras, y reciben impulsos facilitadores del tono muscular, y también reciben impulsos de inhibición del tono muscular (del cerebelo). De esta forma:

- Si se inhiben los impulsos facilitadores = hipotonía - Inhiben los impulsos facilitadores y los reflejos polisinápticos
- Si se inhiben los impulsos inhibidores = hipertonía

reflejos polisinápticos

En la médula hay otra serie de neuronas, conocidas como interneuronas que dan muchas sinapsis y que son responsables de los reflejos polisinápticos

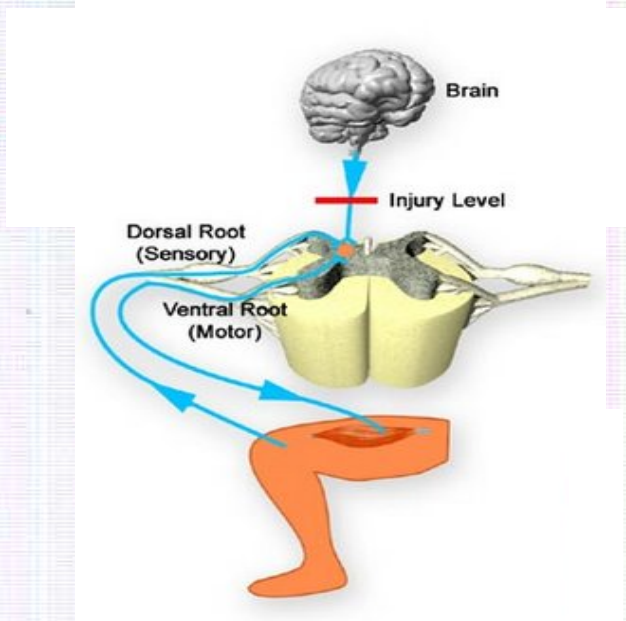
Estos relajantes musculares centrales actúan a dos niveles:

- a) a nivel medular → inhibiendo a las interneuronas y con ello los reflejos polisinápticos, sin alterar los monosinápticos
- b) a nivel supramedular → inhibiendo las vías sensitivas motoras que reciben impulsos facilitadores del tono muscular, produciendo hipotonía

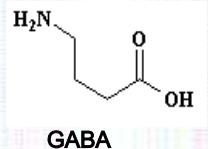
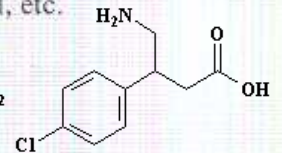
Las BzDs sólo inhiben los reflejos polisinápticos. Se usan para tratar contracturas musculares.

El BACLOFENO es un agonista gabérgico (actúa sobre los receptores GABA_B), y tiene una acción más potente que las BzDs, al inhibir la conducción monosináptica y polisináptica. !!!

Es un depresor del SNC, pues inhibe la liberación de nt's excitadores, como glutamato y aspartato, lo que le convierte en un fármaco antiespástico para casos muy complejos como: rigidez en la esclerosis múltiple, mielopatías, en la parálisis cerebral, etc.



Baclofen
C₁₀H₁₂ClNO₂



Clasificación de los Ansiolíticos:



En personas sanas sólo tienen efecto a altas dosis, produciendo somnolencia e incoordinación motora.

BzDs - Tienen una estructura característica

Efectos farmacológicos:

ANSIOLÍTICOS ▪ **Disminuyen la ansiedad:**

A bajas dosis suprimen el comportamiento emocional en enfermos (agresividad), siendo eficaces para tratar la ansiedad

- Administradas a bajas dosis en personas sanas = no producen efectos sobre la capacidad psíquica ni física
- Administradas a altas dosis en personas sanas = generan somnolencia, disminuyen la agilidad, y provocan incoordinación motora.
- Administradas a bajas dosis en enfermos = suprimen el comportamiento emocional y vegetativo, disminuyen la agresividad. Son eficaces en estados de ansiedad generalizada, y sólo algunas son eficaces en trastornos de pánico como el Alprazolam. **No son efectivas en las fobias**

HIPNÓTICOS

RELAJANTES MUSCULARES

- **Producen sedación e inducen sueño** (disminuyen el tiempo de latencia, es decir el tiempo que se tarda en conciliar el sueño)
- Son **relajantes musculares**, pues **disminuyen el tono muscular**. Mejoran lagunas cefaleas ocasionadas por tensiones emocionales
- **Antiespásticos:** utilizadas en contracturas, aunque pueden acarrear incoordinación motora
- **Anticonvulsivantes:** en la fiebre, para convulsiones ocasionadas por fármacos, en el síndrome de abstinencia. Algunas son muy específicas para determinadas convulsiones, como las ausencias o el status epiléptico (*Diazepam*) y para la epilepsia crónica (*Clobazam*)

El síndrome de abstinencia se da en Fcos de cortaduración, ya que hay que administrar varias dosis y por ello su [] es difícil de controlar. Su efecto es rápido, y al desaparecer el organismo produce el efecto rebote. En cambio, los de larga duración no lo producen, su inconveniente es que se dan efectos residuales como somnolencia y cansancio, pero tienen la ventaja de poder administrarse sólo una vez al día.

Clasificación

↳ **Por comienzo de acción** (para las BzDs hipnóticas)

Dependiendo de su comienzo los hipnóticos tienen distintas aplicaciones terapéuticas (inducción del sueño, evitar despertares...etc)

- Lento > 2 horas
- Rápido < 2 horas

↳ **Por duración de su acción**

- Corta → $t_{1/2} < 8$ horas (**varias dosis, [] difícil de controlar, efecto rebote**)
- Media → $t_{1/2} = 8 - 24$ horas
- Larga → $t_{1/2} > 24$ horas (**dosis única diaria, [] fácil de controlar, efectos residuales**)

Para la ansiedad crónica

Para evitar despertares nocturnos (hipnóticos)

- a) **Acción larga** → **mantienen sus niveles estables**, por lo que hacen fácil su control (**sólo necesitan una administración diaria**). Se utilizan en situaciones que requieren una administración constante como en la epilepsia, ansiedad crónica, etc.

Inconvenientes: producen **efectos residuales** (somnolencia, sedación, etc.) tienen riesgo de acumularse en pacientes con **insuficiencias hepáticas, renales o en aquellos que aumenten su dosis** de motu proprio

Ventajas: se **eliminan lentamente**, lo que compensa la supresión brusca del fármaco, y con ello los **efectos rebote**, que son minimizados

Un hipnóticos para inducir el sueño sería de comienzo rápido y corta duración. Uno para evitar despertares nocturnos sería de comienzo lento y larga duración. Uno de comienzo rápido y larga duración sería muy potente, lo consideraríamos anestésico, como es el caso del MIDAZOLAM.

Para la ansiedad aguda
Para la inducción del sueño

b) Acción corta → son utilizadas en situaciones de ansiedad aguda y para la inducción del sueño.

Ventajas: tienen un bajo nivel de sedación y somnolencia y no se acumulan, como ocurre con las de acción larga.

Inconvenientes: producen síndrome de abstinencia, debido a que no mantienen concentraciones constantes, pues necesita varias dosis diarias. Es por ello que aparece agresividad, ansiedad, etc.

Duración de acción

	<u>Corta</u>	<u>Media</u>	<u>Larga</u>
<u>Rápido</u>	Alprazolam Bentazepam Brontizolam Midazolam Triazolam	Brometazepam Flunitrazepam Lormetazepam Pinazepam	Clobazam Nitrazepam Midazolam
<u>Lento</u>	Oxazepam Lorazepam	<u>Clordiazepóxido</u>	

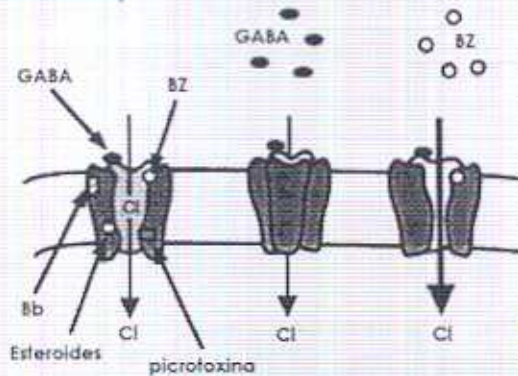
Comienzo de acción (clasificación para hipnóticos). De esto depende su aplicación terapéutica.

Los ansiolíticos siempre interesa que sean de comienzo rápido.

Diazepam = ansiolítico y sedante - ansiolítico y relajante muscular (antiespástico y anticonvulsivante). A dosis mayores produce sedación.
Flunitrazepam = no es ansiolítico, pero si sedante (se utiliza como inductor de sueño ó hipnótico) Duración media-corta y efecto rápido - hipnótico inductor del sueño.

Mecanismo de acción

El receptor sobre el que actúan las BzDs está enclavado en el receptor del GABA, pues éste tiene diferentes lugares sobre los que actúan diferentes sustancias, entre ellas las BzDs (sobre el lugar modulador)



El lugar modulador está ocupado de forma fisiológica por una sustancia denominada BDI (sustancia inhibidora del diazepam) que es ansiógena, es decir produce ansiedad impidiendo el efecto del GABA.

Es por ello que la compensación de unos efectos ansiógenos y otros antiansiógenos, crea un equilibrio.

Quando la ansiedad es muy elevada, se pierde dicho equilibrio, y se necesitan BzDs que desplacen al BDI de su lugar de unión, y para que se potencie la acción del GABA (aumento de la apertura del canal asociado al receptor - aumenta la entrada de iones Cl⁻,

lo que supone una mayor inhibición del impulso nervioso). Es por ello que las BzDs no tienen acción por sí mismas, sino mediada por el GABA.

En el receptor del GABA hay zonas de modulación para otras sustancias como los barbitúricos.

Hay dos tipos de receptores GABA:

GABA_A → tiene un lugar de unión para el nt (GABA), y para los moduladores del mismo (BDI) y otros. Tipos de fármacos que pueden actuar a este nivel:

En todas las neuronas (ansiolíticos, antiespásticos, anestésicos, hipnóticos)

- Agonistas del GABA = MUSCIMOL
- Antagonistas del GABA = BICUCULINA (excitante y convulsivante)
- Análogos del BDI = BzDs - antagonistas del sitio de unión del BDI.
- Antagonistas de BzDs = FLUMAZENILO (impiden la inhibición) se utilizan en intoxicaciones por BzDs con depresión cerebral profunda; normalmente por sí solos no provocan la muerte. Se necesitan dosis continuadas mientras duren las concentraciones tóxicas plasmáticas.

GABA_B → pueden actuar agonistas como el BACLOFENO (antiespástico) y antagonistas como el FACLOFENO.

En los centros relacionados con la actividad motora (antiespásticos)

Básicamente las diferencias entre ambos receptores de GABA son:

GABA_A

Ligado a canales de Cl⁻
Presente en todas las neuronas

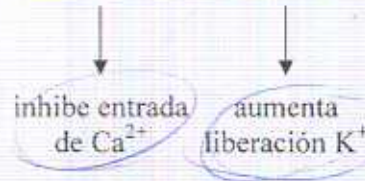
GABA_B

Acoplado a proteínas G
Ligado a centros relacionados con actividad motora (RAFE, tálamo, etc.)

Mecanismo de acción por inhibición post-sináptica rápida

Mecanismo de acción por inhibición pre-sináptica y post-sináptica

Tanto la activación del receptor GABA_A como la del GABA_B producen hiperpolarización (inhibición de la neurotransmisión). El GABA_A está ligado a canales de Cl⁻, permitiendo su entrada en la célula. El GABA_B está acoplado a prot.G, liberando K⁺ o impidiendo la entrada de Ca²⁺ en la célula.



Farmacodinamia

Los receptores ω ó benzodiazepínicos son de tres tipos:

- ω₁ y ω₂ en el SNC
- ω₃ en la periferia

Los receptores 'omega' de las BzDs son los sitios de unión alostérica de la BDI en el receptor GABA_A.

Sedación → ω₁ → controlan la actividad sedante/hipnótica. Se localizan en la corteza y en el cerebelo.

Ansiedad, memoria, cognición y en menor medida sedación → ω₂ → controlan la actividad cognitiva, ansiedad y memoria. Se localizan en:

- Corteza: con actividad anticonvulsivante
- Amígdala e hipocampo: actividad ansiolítica

También en la médula (su activación produce ataxia)

Los 'omega2' controlan la ansiedad, la memoria y la capacidad cognitiva porque se encuentran en el sistema límbico (recordar que la memoria y las emociones están muy relacionados)

- En menor proporción en el *tálamo* y en la *base del cerebro*: actividad sedante

Debido a la presencia de receptores ω_2 en la médula, puede aparecer **incoordinación motora ó ataxia**, y su presencia en el hipocampo está relacionada con **afectaciones de la memoria**.

Por acción de las BzDs sobre los receptores ω_2 se activa el sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal, que **disminuye la secreción de hormonas** (ADH, LH, etc.)

Reacciones adversas

('omega1')

- **Aumento del apetito** – aumento de peso
- **Somnolencia/sedación**, independiente del efecto ansiolítico ('omega2')
- **Disartria** (habla con tartamudeo) por relajación de los músculos de la lengua
- Funciones cardiovasculares poco afectadas, a excepción de personas susceptibles: hipotensión, disminución del gasto cardíaco, etc.
- **Amnesia anterógrada** → inhibición de la transferencia de información de datos desde la memoria a corto plazo a la de largo plazo. **Déficit temporal de memoria**, que no afecta a la memoria semántica, pero sí a la de datos que necesitan concentración [Lorazepam y Triazolam son muy fármacos muy potentes de acción rápida, con muchos efectos adversos y que provocan amnesia]
- **Depresión respiratoria**, no tan importante como la de los barbitúricos y anestésicos generales. En pacientes con EPOC, asma, insuficiencia cardíaca y ancianos, afectan al control ventilatorio, provocando apnea, sobre todo apnea del sueño (el paciente se despierta bruscamente, y múltiples veces durante la noche, ante la imposibilidad de coger aire)
- Inhibición de los mecanismos desinhibitorios, causando **agresividad**
- Pueden producir **efectos teratogénos (daños al feto)** - porque las BzDs son muy lipofílicas y además de atravesar la BHE pueden atravesar la placenta.
- **Síndrome de rebote o abstinencia al suspender el tratamiento**
- Inducen **tolerancia** (superior a los efectos sedantes y anticonvulsivantes)

La memoria a largo plazo está muy relacionada con el sistema límbico (donde hay 'omega2')

En los de corta duración (varias dosis diarias). [] difícil de controlar.

Otros usos



- Trastorno bipolar
 - Efectos secundarios con neurolépticos
 - Trastornos de pánico, no en fobias
 - Parasomnias
 - **Anticonvulsivantes** → CLONAZEPAM, DIAZEPAM, CLOBAZAM
 - **Relajante** → DIAZEPAM, TETRAZEPAM
 - **Vértigo**
 - **Cefaleas**
- } CLONAZEPAM
} ALPRAZOLAM

} DIAZEPAM

En resumen, las BzDs tienen un efecto inhibitorio y por ello disminuyen también la liberación de otros nt's (**serotonina**), gracias a lo que se ha descubierto que agonistas de serotonina también tienen efectos ansiolíticos.

Para la ansiedad crónica, porque son de inicio muy lento. También tienen efecto anticonvulsivante, pero no son muy útiles por ello debido a su inicio de acción muy lento.

agonistas de los 5-HT1(a) presinápticos, cuya activación disminuye la síntesis y liberación de Serotonina por feed-back (-)

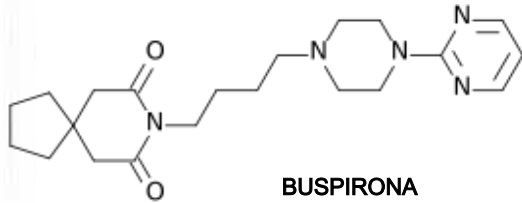
Tras la administración de BzDs de corta duración que producen grandes efectos rebote (agresividad), así como tolerancia, su efecto disminuye considerablemente, pues el organismo está liberando un exceso de serotonina (efecto rebote) que no se compensa con la activación de los 5-HT1(a).

Agonistas serotoninérgicos = BUSPIRONA y IPSAPIRONA

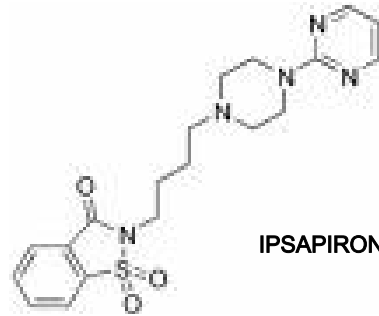
- No generan sedación (antihipnóticos)
- Son anticonvulsivantes
- No causan dependencia, ni tolerancia, ni potencian otros mecanismos depresores
- Sólo tienen efectos ansiolíticos
- Estimulan los receptores 5-HT_{1A} por un mecanismo pre-sináptico, que conlleva la disminución de la síntesis y liberación de serotonina.
- Actúan en las neuronas del sistema límbico (hipocampo, núcleos del RAFE = centro de la ansiedad)

Comienzo muy lento!

- Inconvenientes: que su efecto no se manifiesta hasta dos semanas después. Disminuye su eficacia cuando se ha tratado previamente con BzDs. de corta duración (tolerancia y efecto rebote)
- Son utilizados en la deshabituación alcohólica y en intoxicaciones, pero no para la ansiedad aguda. (situaciones en las que se desarrolla ansiedad crónica)



BUSPIRONA



IPSAPIRONA