

00524  
14



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Trabajo Monográfico de actualización  
Estudio recapitulativo de fármacos  
ansiolíticos

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**  
P R E S E N T A ;  
**LUIS ANTONIO BARRERA SALGADO**



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Jurado Asignado**

Presidente

Prof. ANA MARIA VÁZQUEZ ALVAREZ

Vocal

Prof. HECTOR ANTONIO PONCE MONTER

Secretario

Prof. ELIA BROSILA NARANJO RODRÍGUEZ

1er sup.

Prof. ANDRES NAVARRETE CASTRO

2do sup.

Prof. MARÍA EVA GONZÁLEZ TRUJANO

Sitio de realización:

Este trabajo se realizó en la Sección de Farmacología, Lab. 1E y Bloterio. Edificio "A" de la Facultad de Química, UNAM.

Asesor del Tema



Dra. Elia Brosila Naranjo Rodríguez

Supervisor Técnico



M.V.Z. Atonatiu Edmundo Gómez Martínez

Sustentante



Luis Antonio Barrera Salgado

## **Dedicatorias**

**A la Dra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez por su  
paciencia, entusiasmo y sobre todo su confianza.**

**Al M.V.Z. Atonatiu E. Gómez Martínez  
por sus atinadas recomendaciones.**

**Al Profr. Abrajam por hacerme ver que si hay algo  
humano en éste tedioso proceso... que bien vale la pena.**

**A papá que sin ser un buen tejedor de palabras me  
ha regalado una vestimenta de confianza y cariño.**

**A mis hadas, que se empeñan en hacerme  
creer que son solo mis hermanas.**

**A mamá que me ama... como a su pequeño  
jardín (yo sé que eso es demasiado).**

**A mi abuela que me espera.**

**A mis amigos y amigas que me han  
regalado su sonrisa y ... más.**

**A esos hermosos ojos de sol que iluminan cada momento  
de mi vida.... y pese a que el cansancio cotidiano pretenda  
ocultar su resplandor... aún siento su calorcito.**

**A Magy**

## ÍNDICE

	PÁGINA
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>CAPÍTULO I.</b>	
<b>GENERALIDADES</b>	
Ansiedad .....	6
Historia .....	7
<b>FISIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD</b> .....	8
Relación de ansiedad con estrés .....	11
Relación de ansiedad con depresión .....	13
<b>TRASTORNOS DE LA ANSIEDAD</b> .....	16
Prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población Mexicana .....	23
<b>FARMACOLOGÍA DE LA ANSIEDAD</b> .....	25
<b>MODELOS DE ESTUDIO</b> .....	54
<b>CAPÍTULO II.</b>	
<b>METODOLOGÍA</b> .....	62
<b>CAPÍTULO III.</b>	
<b>ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN</b> .....	63
<b>CAPÍTULO IV.</b>	
<b>CONCLUSIONES</b> .....	66
<b>CAPÍTULO V.</b>	
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	68

## **INTRODUCCIÓN**

La ansiedad, a pesar de ser un estado emocional normal, que prevé una situación de peligro en los individuos, y puede producir un desequilibrio de la actividad funcional y psíquica de los mismos. Se caracteriza por presentar signos físicos y psicológicos que pueden inducir estados patológicos de ansiedad, como la depresión o la psicosis. Por lo que, es necesario proporcionar tratamientos con fármacos que posean actividad ansiolítica, además de resaltar la necesidad de conocer más acerca de ella, ya que hasta cierto punto la "modernidad" está contribuyendo en gran parte a que se presente con mayor frecuencia en nuestra población.

Con base a esto, en el presente trabajo, se pretende actualizar los conceptos y conocimientos que tenemos acerca de ella, pero de alguna manera aportar información actualizada para una terapia racional de la ANSIEDAD.

## **CAPITULO I**

### **GENERALIDADES**

#### **Ansiedad**

La ansiedad es un estado emocional relacionado íntimamente con el temor. Es sentir una aprensión o tensión ante la presencia de un peligro (ya sea interno o externo) o ante el estrés de la vida cotidiana a la que todos nos enfrentamos. Además, la ansiedad es un mecanismo de adaptación psicobiológica que alerta nuestro sistema corporal, reaccionando ante el medio circundante. Si bien es cierto que el sujeto suele activar las mismas manifestaciones corporales ante el miedo y la ansiedad (como tensión muscular, expectación y vigilancia ante el entorno) se suele diferenciar el miedo de la ansiedad. Mientras que el miedo es sentido ante un peligro real o una amenaza conscientemente reconocible, la ansiedad provoca inquietud ante un peligro de naturaleza no especificada. Es normal sentir estas dos emociones como respuesta a un evento, pero no se considera normal cuando la ansiedad se instala en forma permanente, cuando se vive en un terror constante y la ansiedad llega a ser tan penetrante que provoca comportamientos poco usuales (evitación, crisis, tendencias suicidas, etc.) (Pichot. y cols. 1995).

El diagnóstico de pacientes con ansiedad, se debe distinguir entre la ansiedad normal y la patológica.

Los pacientes que presentan una ansiedad patológica requieren una evaluación neuropsiquiátrica completa y planes de tratamiento individuales (Gray, A., 2000).

A diferencia de la ansiedad patológica, la ansiedad normal es una respuesta apropiada ante una situación amenazante. Por ejemplo, los niños pequeños que se sienten amenazados por la separación de los padres, los niños en su primer día de colegio, los adolescentes en su primera cita, los adultos que se acercan a la vejez y a la muerte y las personas que se enfrentan a una

enfermedad, experimentan una ansiedad normal. Este tipo de ansiedad suele estar acompañada por crecimiento individual, cambios, nuevas experiencias y descubrimientos de identidad y del sentido de la vida. Por el contrario, la ansiedad patológica, en virtud de su intensidad y duración, es una respuesta inapropiada a un estímulo dado (Kaplan y Sadock 1999).

### **Historia**

Inicialmente Freud en 1953 usó el término "Psiconeurosis" para definir ansiedad, y la clasificó en 4 subtipos: neurosis de ansiedad, histeria de ansiedad (fobia), neurosis obsesivo-compulsiva, e histeria. Freud utilizó estos términos para describir e indicar el proceso etiológico de la ansiedad (Kaplan y Sadock 1999).

La investigación acerca de la neurosis es vasta y ha permitido crear asociaciones para poder estudiarla, tal es el caso de la Neurosis en la Clasificación Internacional de Desórdenes (ICD), los cuales se han realizado desde 1948 con la ICD-6 hasta la ICD-9 de 1978, esto permitió que los trastornos psiquiátricos se diferenciaron en psicosis y psiconeurosis. En 1980 la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) durante la tercera revisión del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-III, propone la supresión de neurosis en dicha revisión, desatándose una gran preocupación de varios clínicos, especialmente de los psicoanalistas. Sin embargo, se lleva a cabo una revisión de los trastornos de ansiedad en base a su clasificación, convirtiéndose en DSM-III /R (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales/ Revisión) siendo así, completamente aceptada por la OMS (Hales y cols., 2000).

En 1994, se publicó el DSM-IV (4ª Edición) que incluye la nomenclatura diagnóstica oficial que se utiliza en la actualidad (Hales.E.R. y col. 2000). El DSM-IV define los siguientes trastornos de ansiedad: Crisis de angustia, Agorafobia, Trastornos de angustia, Trastornos de

angustia con agorafobia, Trastornos de angustia sin agorafobia, Agorafobia sin historia de trastorno de angustia, Fobia específica (antes fobia simple), Fobia social, Trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno por estrés posttraumático, Trastorno por estrés agudo, Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica, Trastorno de ansiedad inducido por sustancia, Trastorno de ansiedad no especificado (Pichot y cols., 1995).

### **FISIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD**

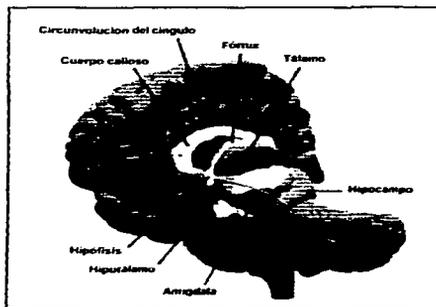
Las teorías biológicas sobre la ansiedad se han desarrollado a partir de estudios preclínicos con modelos de ansiedad en animales, el estudio de pacientes en los que se identificaron factores biológicos, del mayor conocimiento de neurociencia básicas, y de las acciones psicoterapéuticas de los fármacos considerando que el sistema autónomo (SA) está involucrado en éstas teorías en las que se ha observado que la estimulación del SA causa ciertos síntomas cardiovasculares, musculares, gastrointestinales y respiratorios (Kaplan. 1999). Estas manifestaciones periféricas de ansiedad no son ni específicas de los trastornos de ansiedad, ni están correlacionados necesariamente con la experiencia subjetiva de ansiedad. En el primer tercio del siglo XX, Walter Cannon (Bagdy, G. 1998) demostró que gatos expuestos a perros que ladraban mostraban signos fisiológicos y conductuales atribuibles al miedo que se asocia con la secreción suprarrenal de adrenalina. La teoría de James-Lange establece que la ansiedad subjetiva es una respuesta a los fenómenos periféricos. En general, se considera que la ansiedad del SNC precede a las manifestaciones periféricas de ansiedad, excepto cuando existe una causa específica periférica, como cuando un paciente tiene un feocromocitoma (Kaplan y Sadock 1999).

### **Consideraciones Neuroanatómicas.**

El locus coeruleus y los núcleos del rafe se proyectan principalmente en el sistema límbico y la corteza cerebral. Estas estructuras con el apoyo de "imágenes cerebrales" se han convertido en el foco generador de hipótesis sobre los substratos neuroanatómicos de los trastornos de ansiedad (Affli y Bergman 1999).

### **Sistema límbico**

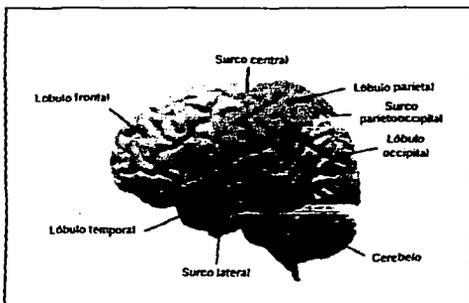
El sistema límbico contiene una gran concentración de receptores GABA<sub>A</sub>, además, de recibir inervación noradrenérgica y serotoninérgica. Los estudios de ablación y estimulación en primates también han relacionado al sistema límbico con la génesis de repuestas de ansiedad y de miedo. Dos áreas del sistema límbico han recibido una atención especial en la literatura: el incremento de la actividad en las vías septohipocámpicas, que pueden provocar ansiedad, y el gyrus cingulado, que se ha relacionado particularmente en la fisiopatología del trastorno obsesivo-compulsivo (Meunier y Shvaloff. 1999).



**Sistema Límbico (Meunier y Shvaloff. 1999 y PsicoActiva.com 2002)**

### **Corteza cerebral (Afifi y Bergman 1999)**

La corteza cerebral frontal está conectada con la región parahipocámpica, el giro cingulado y el hipotálamo y por consiguiente puede estar relacionado con el desarrollo de trastornos de ansiedad. La Corteza Temporal también se ha identificado como centro fisiopatológico de los trastornos por ansiedad. Esta asociación se basa, en parte, en la similitud de la presentación clínica y electrofisiológica de algunos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos.



**Córtex cerebral (Meunier y Shvaloff. 1999 y PsicoActiva.com 2002)**

Por otro lado la explicación de los procesos ansiolíticos en los que están involucradas las diferentes estructuras cerebrales, es por la presencia de diversas sustancias endógenas denominadas neurotransmisores o aminas biogénicas entre los que encontramos a la: Noradrenalina (NA), Serotonina (5-HT) y ácido gama aminobutírico (GABA), los cuales actúan a través de receptores (Snyder, S. 2002; Arnsten y cols. 1999).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RELACIÓN DE ANSIEDAD CON ESTRÉS**

Los médicos definen al estrés como cualquier tensión o interferencia capaz de alterar el correcto funcionamiento del organismo. Existen varias definiciones, por ejemplo el estrés simple el cual se manifiesta a través de enfermedades psicosomáticas o de conflictos psíquicos. Algunos autores consideran que el simple hecho de vivir produce estrés, y que está en cada uno aprender a dominarlo o sucumbir ante sus efectos (Chrousos , G. 1998).

Cuando los conflictos surgen después de acontecimientos muy específicos que hayan perturbado a un individuo, se habla de estrés post-traumático, este es un concepto psicológico mucho mejor definido y para diagnosticarlo hace falta que exista una causa clara que la provoque, por ejemplo que el evento sea recordado, o aparezca en sueños con frecuencia, que disminuya el interés de la persona hacia el mundo exterior y que existan síntomas como temor indefinido, insomnio, problemas de concentración y memoria o sentimientos de culpa. Aunque las características previas del individuo son importantes, el estrés post-traumático puede desarrollarse en personas aparentemente sanas, exitosas y equilibradas antes de la experiencia postraumática, por lo cual ha experimentado un sinnúmero de tratamientos para combatir ambos tipos de estrés que van desde las técnicas de meditación oriental hasta el uso de psicofármacos, pero los métodos que mejores resultados han dado son los utilizados por los psicólogos conductistas, ya que, en ocasiones un simple cambio de hábitos puede solucionar el conflicto (Hidalgo y Davidson 2000b).

Las definiciones anteriores nos llevan a plantear al estrés como la respuesta no específica del cuerpo a cualquier demanda que se le haga, es "un síndrome de adaptación general", en el cual el organismo reacciona ante cualquier estímulo desafiante, por medio de una secuencia predecible de cambios internos, incluyendo la liberación de ciertas hormonas como el cortisol, la adrenalina, la aldosterona y la renina, las cuales aumentan sus niveles en sangre o plasma, provocando síntomas como hipertensión (presión arterial alta), sudoración, temor, aumento de

temperatura, etc. Todos estos síntomas los conocemos como el "instinto de pelea o escape" que se presentan cuando nos encontramos físicamente en peligro. Cada persona responde a amenazas externas de forma diferente dependiendo del "nivel previo de excitación y de la habilidad para adaptarse", lo cual ocurre con experiencias que le permiten adquirir ésta habilidad, luego entonces el estrés "adecuado" ayuda al individuo a adaptarse. Sin embargo, el estrés "no adecuado" no sirve para algún propósito útil y puede producir una patología (Bagdy, G. 1998).

Por otro lado, el estrés se conceptualiza como un sistema de alarma del cerebro y no por eso no deja un órgano afectado. Estos antecedentes de alguna manera dejan entrever una amplia evidencia de que el estrés, produce un impacto en los organismos (Chrousos, G. 1998).

De alguna forma se ha tratado de estudiar, los orígenes, causas y consecuencias producidas por el estrés, por lo que a través de la psiconeuroinmunología que es una disciplina que surgió aproximadamente hace 20 años; ha permitido establecer que el estrés desencadena una neuroinmunomodulación originando una importancia médica y biológica y sugiriendo una posible influencia de factores psicológicos de competencia inmune. Una situación "estresante" no es un acto indiscriminado, éste es filtrado e interpretado por el cerebro, el cuál le permite percibir el factor que le está produciendo el estrés. Los factores que producen estrés en la vida de los individuos incluyen el divorcio, la muerte de un ser querido, la pérdida de dinero, de bienes materiales o del trabajo, la enfermedad de un familiar cercano, y las críticas de las personas. Pero los verdaderos factores que lo producen son el miedo de padecer cada uno de ellos. Esto nos lleva a considerar los datos más relevantes que informan al cerebro de los cambios hormonales y bioquímicos que ocurren en el mismo durante situaciones de estrés (Bagdy, G. 1998).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Luego entonces el estrés, es una reacción normal a diversas situaciones, pero también produce reacciones anormales que se manifiestan como enfermedad, este proceso de enfermedad cuyos efectos se acumulan en el cuerpo pueden producir por ejemplo hipertensión en una persona y úlcera gástrica o gastroduodenal en otra. El estrés también se puede manifestar bajo la forma de síntomas no específicos, conocidos comúnmente como "síndrome de fatiga crónica". Durante la ansiedad, el miedo y la ira, las sustancias químicas o neurotransmisores del cerebro sufren alteraciones que pueden influir a su vez en la secreción de hormonas tales como la adrenocorticotropina de la pituitaria. Éstas hormonas por su parte, estimulan las glándulas suprarrenales, las cuales de inmediato segregan hormonas a la sangre (el cortisol y la adrenalina), la adrenalina estimula los receptores alfa ( $\alpha$ ) adrenérgicos en el músculo vascular y aumenta la resistencia periférica total y por consecuencia aumenta la presión diastólica. Esto nos permite observar un ejemplo de un fenómeno reconocido como mecanismo clave en el origen de los procesos de la enfermedad. Este fenómeno es la transformación de una emoción o un pensamiento en un mensaje químico, el cual a su vez, estimula un órgano distante. Por otro lado los desórdenes de ansiedad se diferencian de las reacciones de estrés en que el estrés es el factor desencadenante de la ansiedad; debido a que la ansiedad es considerada como un estado de inquietud psiconeural, en la cual hay un sentimiento subjetivo de tensión aumentada, se manifiesta como una experiencia consciente que reporta un temor interno el cual es debido a una reacción emocional, a objetos, o factores identificados así como a situaciones que simbolizan conflictos e impulsos inconscientes, esto último la diferencia del estrés (Chrousos, G.1998).

### **RELACION DE ANSIEDAD CON DEPRESION**

Se ha creado un gran interés en la medicina, acerca del origen de los trastornos emocionales y particularmente de los trastornos afectivos (depresión mental en sus diversas formas) la cual

afecta a millones de personas, por lo que el mayor peligro de este tipo de pacientes es el suicidio, aunque la enfermedad puede estar caracterizada por severa debilitación física, mental, tristeza y sin ganas de vivir. Además la depresión se acompaña generalmente de una sensación de ansiedad, pérdida del apetito e insomnio (Gándara y Fuertes, 1999; UNINET 2002).

De acuerdo al DSM-IV, el diagnóstico de la depresión en humanos requiere que se presente al menos uno de los dos síntomas centrales que son el estado de ánimo deprimido y la incapacidad de experimentar placer (anhedonia). Estos síntomas principales deben coincidir también con al menos 4 de los siete síntomas secundarios que son: alteraciones del apetito, trastornos del sueño, alteración de la actividad psicomotora, fatiga o pérdida de energía, pensamientos de minusvalía o de culpa exagerada, dificultad para concentrarse y pensamientos suicidas. Los síntomas antes mencionados también caracterizan a la ansiedad por lo que es muy común confundirla con la depresión, estos síntomas tan semejantes deben ser tomados en cuenta al realizar un diagnóstico para el tratamiento de un desorden psiquiátrico. La depresión y la ansiedad son comúnmente reacciones a las pérdidas y amenazas de la enfermedad médica aunque existen otros factores de riesgo que frecuentemente contribuyen a desencadenarla y debido a la superposición de síntomas resulta difícil diferenciar la depresión de la ansiedad (Pichot y cols. 1995).

Los trastornos afectivos se clasifican en desórdenes de ansiedad separados de los desórdenes depresivos. Sin embargo, los dos estados de emoción frecuentemente son comunes y coexisten, por lo que la diferencia entre ansiedad y depresión es confusa. Por lo tanto, el clasificar a la ansiedad con desasosiego y a la depresión con desesperanza, indican que son completamente diferentes (Chrousos G. 1998).

El daño serotoninérgico en ciertos tipos de depresión es un rasgo característico; estos disturbios hacen susceptible al individuo a una perturbación de ansiedad y agresión regulada. Ansiedad y cólera son los constituyentes esenciales del síndrome de estrés. Así los disturbios

serotonérgicos inducen una elevada sensibilidad a eventos estresantes, por ejemplo el último deseo induce fenómeno de estrés, incluyendo ansiedad y cólera. Éste último deseo psicológico induce disminución de ánimo, y esto impulsa al paciente hacia la depresión plena. Además, esto predijo que ansiolíticos y sedantes que actúan vía normalización de circuitos serotonérgicos ejercen un efecto antidepressivo relacionándolo con depresión. (Bonasera y Tecott. 2000).

## **TRASTORNOS DE LA ANSIEDAD**

La **crisis de angustia o ataques de pánico** son episodios breves de terror, su aparición ocurre en forma brusca, alcanzado ésta una rápida manifestación y de breve duración (generalmente de 15 a 30 minutos). En forma temporal y aislada el sujeto siente miedo y malestar intensos. Está asociada con al menos cuatro de los siguientes síntomas:

1. Palpitaciones o aceleración del ritmo cardíaco.
2. Sudoración.
3. Temblores.
4. Sensación de ahogo o falta de aliento.
5. Sensación de "atragantarse".
6. Opresión o malestar torácica.
7. Náuseas.
8. Mareo o desmayo.
9. Sensación de irrealidad.
10. Miedo a perder el control o miedo a morir.
11. Sensación de hormigueo.
12. Escalofríos o sofocaciones.

Generalmente el sujeto expuesto a este tipo de crisis describe sensaciones de miedo intenso, teme por su seguridad "creyendo volverse loco en esos momentos, sólo atina a huir del lugar donde se encuentre y siente ansiedad desmesurada". Existe una amplia variación de trastornos de ansiedad en la que puede aparecer la crisis de angustia (p.ejem, trastorno de angustia, fobia social, trastorno por estrés postraumático, etc). Para llevar a cabo un diagnóstico diferencial es necesario recordar que existen tres tipos característicos de crisis de angustia, tomando en cuenta de qué forma se dio el inicio y la presencia o ausencia de desencadenantes ambientales: 1. Crisis de angustia inesperadas (no se relacionan con estímulos situacionales;

surgen sin ningún motivo aparente). 2. Crisis de angustia situacionales (aparecen ante la presencia o anticipación de un estímulo). 3. Crisis de angustia más o menos relacionadas con una situación específica (incrementan las posibilidades de que la crisis aparezca cuando el sujeto se enfrenta a ciertos desencadenantes ambientales) (DSM-IV. 1995).

La **Agorafobia** es un trastorno de ansiedad que está asociada con ataques de pánico y que se manifiesta cuando el sujeto está en algún lugar o situación que considera tiene pocas probabilidades de escape, o bien, que no tenga ayuda en caso de presentarse la crisis de angustia. Ante tales circunstancias se incrementa la conducta de evitación (ejem., salir de casa, utilizar un ascensor, etc.). Se diagnostica cuando este padecimiento no puede explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental como fobia social (DSM-IV. 1995).

En el **Trastorno de angustia**, el sujeto manifiesta crisis de angustia recidivantes y espontáneas, es decir, no hay desencadenantes ambientales. Este trastorno se acompaña, cuando menos en un mes después de la crisis, de una inquietud insistente, así como de una preocupación por las consecuencias de tener ésta (ejem, abandono de empleo). Además, se presenta un cambio en el comportamiento relacionado con las crisis: falta de energía, desmotivación en las actividades regulares, etc., todo ello hace que el sujeto termine en situaciones difíciles, como el despido, divorcio, etc. La gravedad de la crisis de angustia, así como la frecuencia pueden ser diversas. Se otorga el diagnóstico cuando el padecimiento no puede explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental como el trastorno obsesivo-compulsivo (DSM-IV. 1995).

En el **Trastorno de angustia con agorafobia** el sujeto teme padecer una crisis de angustia inesperada: un miedo constante, una aprensión permanente en el pensamiento del sujeto

llegando a evitar una amplia variedad de situaciones por miedo a volver a sufrir la crisis, con esto la persona se aísla de la sociedad y su ansiedad se incrementa con la soledad (DSM-IV 1995).

En el **Trastorno de angustia sin agorafobia** (ausencia de agorafobia). Se asocia al miedo de padecer una crisis de angustia inesperada. Se experimenta crisis de angustia en múltiples situaciones pero no hay un comportamiento de evitación o de resistencia con intensa ansiedad (DSM-IV. 1995).

La **Agorafobia sin historia de trastorno de angustia** en la cual se manifiesta la agorafobia en conexión con el temor de desplegar síntomas similares a la angustia (ejem., sentir mareos repentinamente), o bien, desarrollar otros síntomas que pueden llegar a ser embarazosos y humillantes. En este trastorno suelen presentarse síntomas similares a la crisis de angustia, aunque no necesariamente se observan todos los criterios exigidos para el diagnóstico de trastorno de angustia. Un factor importante para diagnosticar este tipo de trastorno es que el sujeto tuviera una enfermedad orgánica en la cual su temor a sentirse incapacitado ante la presencia de sus síntomas sea desmedido y el comportamiento de evitación se tome excesivo en comparación con el temor habitualmente asociado a la enfermedad. En base a esto se recurre a diferentes factores que son útiles para diagnosticar este tipo de trastornos como son: el objeto del temor, el tipo y número de crisis de angustia, el número de situaciones evitadas y el nivel de ansiedad interrecurrente (DSM-IV. 1995).

En la **fobia específica** (antes fobia simple), se experimenta un miedo intenso e irracional ante objetos o situaciones precisas y concretas. El simple hecho de enfrentarse al estímulo fóbico

provoca una respuesta inmediata de ansiedad que puede llegar a ser una angustia situacional que puede impedir que la persona prosiga con su ritmo de vida (DSM-IV. 1995).

El sujeto con **fobia social**, muestra miedo en forma constante a situaciones sociales o presentaciones en público, experimentando gran ansiedad (presenta sudoración, palpitaciones, temblores, enrojecimiento y teme hablar en público, comer enfrente de otros, etc.) por verse expuesto a la observación de gente extraña, temiendo ser calificado como alguien débil, temeroso o estúpido. El diagnóstico de fobia social es cuando el individuo presenta la ansiedad de anticipación (DSM-IV. 1995).

En la **fobia social generalizada** no existe una situación determinada que provoque los síntomas ante cualquier evento social (p. ejem., acudir a una reunión). Existen algunos factores asociados a la fobia social: alta susceptibilidad a la crítica, al rechazo, baja autoestima, sentimientos de inferioridad, escasas habilidades sociales bajo rendimiento en actividades laborales o académicas, etc. (DSM-IV. 1995).

**Trastorno obsesivo- compulsivo.** En donde la obsesión se puede definir como una idea, pensamiento, impulso o imagen de indole permanente que el sujeto considera intrusas y no apropiadas, conocidas también como "egodistónicas" y son reconocidas por el sujeto como generadas por su propia mente, provocándole ansiedad y malestar importantes. Ahora bien, las obsesiones se presentan en forma constante logrando que el sujeto invierta una cantidad notable de tiempo en una actividad específica (ejem., lavarse las manos cientos de veces al día por miedo a ser contaminado por algún germen). La persona con éste trastorno reconoce que sus ideas son irreales, constantemente lucha por evitar este tipo de pensamientos e inclusive se mantiene ocupada para minimizarlos (compulsiones) Las compulsiones se explican como

comportamientos mentales de tipo recurrente. Por lo general entran en cuatro categorías: contar, verificar, limpiar y evitar. Algunos trastornos asociados a esta enfermedad son: la evitación de situaciones que tienen alguna relación con el contenido de las obsesiones, las preocupaciones hipocondríacas, los trastornos del sueño, etc. (DSM-IV. 1995).

En el **Trastorno por estrés postraumático** los síntomas pueden surgir ya sea después de que la persona haya pasado por un acontecimiento estresante y altamente traumático (un combate, desastre natural, secuestro, operación delicada, etc). Al verse expuesto a estímulos desencadenantes que le hacen recordar el suceso traumático (por ejemplo, ver guardias uniformados) el sujeto presenta malestar psicológico intenso o respuestas de tipo fisiológico. Estas experiencias hacen que la persona evite al máximo cualquier estímulo que pueda aflorar en él (ella) los recuerdos traumáticos. De este modo el sujeto puede desarrollar una amnesia total o parcial de aspectos importantes del acontecimiento como una forma de protección. La persona manifiesta una marcada disminución de interés por participar en actividades que solían serle placenteras; también tiene incapacidad para sentir emociones (como ternura) y expresa desolación y pesimismo para su futuro. Si el acontecimiento traumático fue del tipo de ataque personal violento (violación) se presentan síntomas como: **desequilibrio afectivo; comportamiento autodestructivo, impulsivo; molestias somáticas; vergüenza; retraimiento social; sensación de peligro constante, etc.** (DSM-IV. 1995).

En el **Trastorno por estrés agudo** los sujetos pueden verse envueltos en algún episodio traumático, desarrollan síntomas como una respuesta a este tipo de sucesos, manifestando síntomas disociativos tales como: **sensación subjetiva de embotamiento, desapego y desinterés de la realidad que lo rodea; despersonalización (sensación de separación del propio cuerpo) y amnesia disociativa (no recordar detalles específicos del evento traumático),**

desrealización (el mundo parece irreal). Los síntomas llegan a afectar marcadamente la capacidad de la persona para llevar a cabo sus tareas cotidianas (DSM-IV. 1995).

Dentro del **Trastorno de ansiedad generalizada**, la persona manifiesta ansiedad y preocupación intensa durante un lapso mayor a seis meses, y está enfocada en acontecimientos y situaciones de índole diversa. Se presenta una incapacidad para manejar el estado continuo de preocupación perturbadora. El padecimiento se asocia a síntomas adicionales tales como: inquietud, fatiga precoz, poca concentración, irritabilidad, tensión muscular (temblores, sacudidas, dolores musculares, etc.) y trastornos del sueño. El trastorno provoca un deterioro significativo en áreas laborales, sociales y familiares, es frecuente que esté aunada a otros trastornos del estado de ánimo. El diagnóstico diferencial es importante ya que alguno de los trastornos ansiedad pueden tener una etiología de naturaleza fisiológica, como en el caso de una enfermedad orgánica, o bien, ser inducidos por sustancias, por lo que los síntomas son consecuencia directa de una enfermedad ó de una sustancia ingerida (DSM-IV. 1995).

En el **Trastorno de ansiedad debido a enfermedad orgánica** el cuadro clínico presenta una ansiedad prominente, crisis de angustia u obsesiones de manera predominante. No se considera trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica cuando las alteraciones se hacen patentes en el transcurso de un delirium. Existen múltiples enfermedades que pueden provocar síntomas de ansiedad como son las enfermedades endocrinas (hipoglucemia), enfermedades cardiovasculares (arritmia), enfermedades respiratorias (hiperventilación), enfermedades neurológicas (encefalitis), etc. (DSM-IV. 1995).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el **Trastorno de ansiedad inducido por sustancias**, el cuadro clínico presenta una "ansiedad saliente" (en forma desproporcionada), crisis de angustia, fobias y obsesiones o compulsiones en forma eminente. Una vez efectuados la exploración física, las pruebas de laboratorio y la historia clínica se considerará el trastorno de ansiedad inducido por sustancia si los síntomas (ansiedad excesiva) se revelan durante la intoxicación o abstinencia en el transcurso de treinta días siguientes a la intoxicación, si el consumo de medicamentos está asociado etiológicamente con la alteración y, si además los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o provocan un deterioro notable en la vida de la persona. El criterio para descartar un diagnóstico de trastorno de ansiedad inducido por sustancia incluye elementos que indican que la alteración no aparece en forma única en el transcurso de un delirium, o cuando no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental no secundario a la ingesta de sustancias. Los agentes etiológicos de sustancias que dan lugar a trastornos de ansiedad son: estimulantes y depresores del SNC (xantinas, sedantes hipnóticos, sustancias volátiles) (DSM-IV. 1995).

Por último tenemos el **Trastorno de ansiedad no especificado** con el cuál suele utilizarse cuando el clínico no tiene la certeza de asignar una etiología específica del trastorno, o bien, cuando no es atribuible el cuadro a un trastorno de ansiedad primario. También aquí se incluyen los trastornos con síntomas marcados de gran ansiedad o evitación fóbica que no cumplen con los criterios de diagnóstico de ningún trastorno de ansiedad, trastorno adaptativo o trastorno adaptativo mixto (DSM-IV. 1995).

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **Prevalencia de los trastornos de ansiedad en la población Mexicana.**

Recientemente se reconoció que los trastornos psiquiátricos son un problema de salud pública por su magnitud y trascendencia en la población afectada, y la atención se ha enfocado especialmente a los estados depresivos. Sin embargo, los trastornos de ansiedad, en conjunto, tienden a la cronicidad, conllevando diferentes grados de discapacidad. En muchos casos se desarrollan episodios depresivos y estados mixtos, o se complican por el abuso y la dependencia del alcohol y de los tranquilizantes (Caraveo A.J., Colmenares E. 2000).

Para dar una idea de lo que representa la enfermedad mental en costos económicos, analicemos algunos datos. En 1990, en los Estados Unidos, los costos en dólares por morbilidad de los trastornos de ansiedad fueron de 34.2 mil millones de dólares. En México se estima que de manera conservadora uno de cada cinco adultos (18 a 65 años) que vive en poblaciones urbanas padece alguna forma de trastorno psiquiátrico. Se estima que en los próximos años, 14 millones de personas tendrán alguna forma de patología mental (Díaz M.A. Jiménez E.R. 1999). Esta tendencia es resultado de las transiciones demográficas, sociales y económicas, que ha vivido México en las últimas décadas, las que provocan que nuestro país llegue al tercer milenio con un incremento en los números absolutos de jóvenes, quienes tienen pocas oportunidades de educación y empleo; con una mayor proporción de personas de la tercera edad, debido al incremento en la expectativa de vida, lo que representa mayores requerimientos de servicios de salud; además de la crisis económica constante que ha generado cambios sociales importantes. La necesidad de que todos los miembros de la familia se integren al mercado laboral, incluyendo a madres con niños pequeños y los niños mismos, así como la migración internacional, aun cuando representan oportunidades para el progreso económico, incrementan los riesgos para los problemas mentales, ya que en las familias se cambian los roles tradicionales de la mujer y el hombre, además de crear un ambiente poco propicio para la

comunicación y supervisión de todos los miembros de la familia, provocando estrés adicional que puede llevar a la depresión y la ansiedad (Benassini F.O. 2001)

La mortalidad por trastornos neuropsiquiátricos ocupa el doceavo lugar en el país, no obstante, cuando se considera también la muerte prematura y los días de vida ajustados por discapacidad (DALYS), estos trastornos representan el 5o. lugar, debido básicamente al hecho de que las personas que desarrollan trastornos mentales tienden a vivir más tiempo con una calidad de vida pobre. (Caraveo y cols. 1998).

La carga generada por estos trastornos es mayor entre las comunidades rurales, diferencias que se deben también al alcoholismo que es más frecuente en la población rural. Otros trastornos tienen mayores aportaciones entre la población urbana, exceptuando la esquizofrenia que es más alta entre las mujeres rurales que en las que viven en comunidades urbanas.

Los porcentajes de prevalencia de trastornos de ansiedad resultó afectando al 8.3% de la población, siendo la agorafobia sin pánico (3.8%) y fobia social (2.2%) los diagnósticos más comunes. En los estudios realizados entre la población rural se encontró una prevalencia menor (Salgado de Snyder y Díaz P.M 1998).

El abuso y dependencia de drogas se presentan frecuentemente con otros problemas psiquiátricos, un estudio transcultural reciente, en el que participó México, demostró que en este país el 9.4% de quienes usan alcohol también tienen trastornos afectivos, este índice aumenta a 18% cuando se toman en cuenta los casos de dependencia. Por lo que se refiere a los trastornos de ansiedad fue de 14.8 y 34.7% respectivamente. Por otra parte 15% de los usuarios de drogas sufren de algún trastorno afectivo y 10% de ansiedad, en el caso de farmacodependencia los porcentajes fueron de 35% y 31% respectivamente.

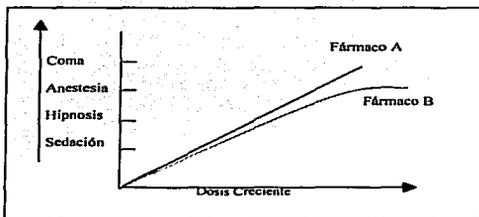
Otras encuestas han demostrado que las familias pobres tienen mayores prevalencias de depresión y trastornos de ansiedad en el último año (Benassini F.O. 2001)

## FARMACOLOGÍA DE LA ANSIEDAD

La mayor parte de los fármacos utilizados para tratar la ansiedad son sedantes o, por lo menos, tienen muchas propiedades en común con los sedantes tradicionales, como los barbitúricos. Incluso las benzodiazepinas tienen propiedades sedantes, en particular cuando se administran en grandes dosis (Brailowsky, S. 2002; Salzman y cols. 2001).

Los sedantes hipnóticos (se utiliza la palabra "hipnosis" en el sentido de "sueño") son sedantes eficaces para reducir la ansiedad y ejercer un efecto tranquilizante con poco o ningún efecto en las funciones motoras o mentales. El grado de depresión del SNC causado por un sedante debe ser el mínimo consistente con la eficacia terapéutica. Por otro lado, un hipnótico debe producir somnolencia e inducir y mantener el estado de sueño, que en medida de lo posible, se asemeje al estado de sueño natural o fisiológico. Los efectos hipnóticos implican una depresión profunda del SNC contraria a la sedación, y esto puede lograrse con la mayoría de los sedantes simplemente elevando la dosis. La depresión gradual del funcionamiento del SNC dependiente de la dosis es una característica de los sedantes hipnóticos, sin embargo, los fármacos individuales difieren en la relación entre dosis e intensidad de depresión del SNC (Craig y Stitzel. 1997; UNINET, 2002; Brailowsky, S. 2002).

En la **Figura 1** se muestran 2 ejemplos de estas relaciones de dosis-respuesta. La pendiente lineal del fármaco A es típica de muchos de los primeros sedantes hipnóticos, incluyendo los barbitúricos y alcoholes. Con tales fármacos, un aumento de la dosificación por arriba de la necesaria para inducir hipnosis que puede causar un estado de anestesia general. En dosis aún más altas, los sedantes hipnóticos pueden deprimir los centros respiratorios y vasomotor de la médula espinal, produciendo coma y muerte. Las desviaciones respecto de la relación lineal de dosis- respuesta, como se muestra para el fármaco B, requerirá incrementos en la dosificación proporcionalmente mayores a fin de lograr efectos depresores del SNC más profundos que la hipnosis.



**Figura 1.** Curvas teóricas de dosis-respuesta para dos sedantes hipnóticos hipotéticos. (Katzung. 2002).

Dentro de las sustancias más utilizadas como sedantes-hipnóticos tenemos al grupo de las **benzodiazepinas (BZD)**, ya que presentan un mayor margen de seguridad, lo que les permite tener una razón importante para su amplio uso clínico en el tratamiento de los estados de ansiedad y los trastornos del sueño (Katzung 2002., Ator y Kautz 2000).

Las benzodiazepinas se encuentran formadas por una estructura común para todas ellas a las que se agregan diferentes radicales. Esa estructura común se halla compuesta por un anillo de benceno, unido a otro de diazepina de siete miembros. Tienen una sustitución 5-aril en el segundo anillo de benceno, y un anillo 1,4-diazepina. Sobre esta estructura genérica se han introducido multitud de variantes, como puede ser la sustitución del anillo bencénico por otras estructuras heteroaromáticas como el tieno o pirazolo; anillos triazólicos o imidazólicos en los radicales 1 o 3, etc. Todo ello redundará en modificaciones de la actividad principal e incluso en la mayor o menor potencia del fármaco. Así, los grupos aceptores de electrones en posición 2 en el segundo anillo bencénico aumentan la potencia, mientras que los sustituyentes en cualquier otro lugar disminuyen la actividad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la actividad sedante hipnótica se requiere un sustituyente en la posición siete, como un grupo halógeno o un grupo nitro (Cabrera y cols. 1998). A continuación se muestran estructuras 1,4-benzodiazepinas (Figura 2).

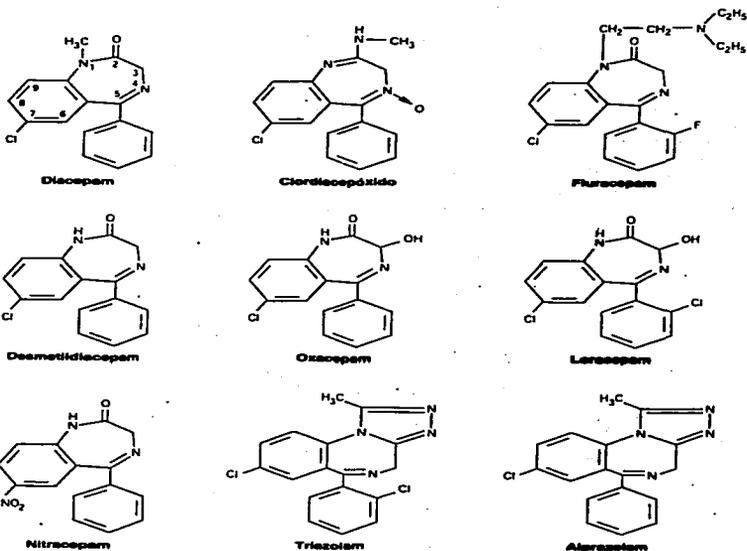


Figura 2. Estructuras químicas de las benzodiazepinas (Katzung, G.B. 2002; Campodarbe y cols., 2002).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Farmacodinamia**

Las BZD facilitan la transmisión gabaérgica y disminuyen el recambio de algunos neurotransmisores como noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), acetilcolina y dopamina (DA), lo que contribuye a su efecto sedativo y ansiolítico (McGregor, I.S., 1999). Al incrementar la actividad del receptor de BZD (sitio- $\omega$ ), estrechamente en contacto con el complejo iónico GABA<sub>A</sub>, permiten una mayor activación de los canales de Cl<sup>-</sup> por el GABA o sus agonistas (muscimol), permitiendo que el ion fluya al interior de la membrana, inhibiendo la excitabilidad neuronal. También se ha sugerido un incremento en la concentración de Ca<sup>2+</sup> intraneuronal dependiente de la conductancia de K<sup>+</sup> (Stahl, S.M., 2002). Al ser suspendidas abruptamente pueden llevar a un efecto de rebote con incremento de la fase REM y presentación de pesadillas y sueños extremadamente bizarros (Ballenger, J.C. 1999).

Los receptores de BZD son de dos tipos : los  $\omega_1$ , con alta afinidad por las  $\beta$ -carbolinas (péptidos endógenos) y las triazolopiridazinas como Quazepam, Halazepam y Zolpidem. Son los más comunes en el cerebelo y corteza cerebral y participan en la mediación del sueño. Los  $\omega_2$  influyen en la cognición, memoria y control motor. Se hallan principalmente a nivel de la corteza (acción anticonvulsivante), hipocampo y amígdala (acción ansiolítica), y en menor cantidad en el tálamo y base del cerebro (acción sedativa). Además actúan sobre los receptores presentes en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, inhibiendo la secreción de ACTH, cortisol, TSH y prolactina, que se liberan en respuesta al estrés. En el cerebelo conducen a ataxia y relajación muscular (también por efecto medular); y en el procencéfalo e hipocampo tienen efectos sobre la memoria (McGregor, I.S. 1999; Brailowsky, S., 2002).

### **Farmacocinética**

Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las BZD afectan en gran medida su utilidad clínica. En esencia, todas las BZD se absorben por completo, con excepción del clorazepato; este fármaco se descarboxila con rapidez en el jugo gástrico hasta N-desmetil-

diazepam (nordazepam), que a continuación se absorbe por completo. Algunas BZD (p.ejem. prazepam y flurazepam) llegan a la circulación general sólo en forma de metabolitos activos.

Los fármacos activos a nivel del receptor de las BZD se pueden clasificar en tres categorías, según su vida media: 1) agentes de acción breve con  $t_{1/2}$  menor de seis horas; 2) agentes de acción intermedia con  $t_{1/2}$  de seis a 24 h; 3) agentes de acción prolongada con  $t_{1/2}$  mayor de 24 h. Las BZD y sus metabolitos activos se fijan en proteínas plasmáticas. Ocurre captación rápida de las benzodiazepinas en el cerebro y otros órganos con gran perfusión después de la administración intravenosa (o de la administración oral de un compuesto de absorción rápida); la captación rápida va seguida de la fase de redistribución hacia los tejidos que están bien perfundidos, en especial músculo y tejido adiposo. Las BZD se metabolizan en gran medida, particularmente por efecto de diversos sistemas enzimáticos microsómicos en el hígado. Como se generan metabolitos activos que se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto originario, el tiempo de acción de muchas BZD guarda pocas relaciones con la vida media del fármaco que se administró (UNINET, 2002 y Goodman y Gilman, 1996).

### **Efectos adversos**

Cabe esperar que, para el momento en que alcanzan su concentración plasmática máxima, las dosis hipnóticas de benzodiazepinas produzcan grados variables de somnolencia, letargia, incremento del tiempo de reacción, incoordinación motora, trastorno de las funciones mentales y motoras, confusión y amnesia anterógrada. Todos estos efectos pueden trastornar en gran medida las capacidades para conducir vehículos y efectuar otras tareas psicomotoras. La interacción con el etanol puede ser especialmente grave. La intensidad y la incidencia de la toxicosis del SNC suelen incrementarse al avanzar la edad; participan factores tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos. Otros efectos adversos relativamente frecuentes son debilidad, visión borrosa, vértigos, náusea, vómito y diarrea (Campodarbe y cols., 2002; UNINET, 2002).

### **Interacciones Medicamentosas**

Las interacciones medicamentosas no suelen ser frecuentes con las benzodiazepinas, excepto si se asocian a otros depresores del SNC, en cuyo caso suelen producir efectos que sumados incrementan la depresión neurológica. Como muestra de ello destacaríamos el hecho de que si bien el coma profundo o la muerte son excepcionales cuando se produce una gran sobredosis de benzodiazepinas, no lo es tanto cuando a ellas se asocian el etanol, los neurolépticos, los antidepresivos u otros fármacos depresores del SNC a grandes o pequeñas dosis. Los antiácidos suelen retardar la absorción de las benzodiazepinas por vía oral, aunque habitualmente no afectan a la biodisponibilidad del fármaco. Fármacos como isoniacida, cimetidina o fenitoína interfieren con el metabolismo hepático de las benzodiazepinas, inhibiendo su metabolismo (Goodman y Gilman 1996).

### **Aplicaciones terapéuticas**

Las benzodiazepinas de acción prolongada se destinan para el tratamiento de la supresión del alcohol y los síntomas de ansiedad; los fármacos de acción breve resultan útiles como sedantes para el tratamiento del insomnio (por ejemplo, el loracepam), así como procedimientos médicos como la endoscopia (por ejemplo, midazolam) (Campodarbe y cols., 2002; UNINET).

### **Benzodiazepinas de acción prolongada.**

**Clonazepam (Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

#### Aplicaciones Terapéuticas

Indicada para el tratamiento de las crisis de pánico.

#### Farmacocinética.

Tiene una biodisponibilidad oral del 80%. Se metaboliza por nitrorreducción, lo que permite su administración con la mayoría de psicofármacos sin que se presenten efectos de acumulación. Ha mostrado ser seguro en pacientes ancianos o con cirrosis hepática. Tiene buena absorción por vía oral. Posee una vida media de eliminación de 20-40 h.

#### Efectos secundarios

Ataxia, sedación, disfunción sexual.

### Dosis

1.5-10 mg/día (máximo 20) en 2 a 3 tomas (iniciar con 0.5 mg c/12 horas) (0.07-1 mg./kg./día).

### Precauciones

Evitar su uso concomitante con IMAO's, anticoagulantes y anticonvulsivantes.

## **Diazepam (Fernandes y cols., 1999; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

### Aplicaciones terapéuticas

Relajante muscular; en el tratamiento de supresión de fármacos psicotrópicos. Ansiolítico. Trastorno de pánico .

### Farmacocinética:

Altamente liposoluble (alcanzando niveles sanguíneos elevados en forma rápida y concentraciones estables en 5-10 días - efecto de acumulación) al igual que sus metabolitos activos: desmetildiazepam (por N-desmetilación) y Temazepam (vida media = 10 horas) (por 3-hidroxilación). El desmetildiazepam, a su vez, se convierte por 3-hidroxilación en Oxazepam (vida media = 4-15 horas). La N-demetilación del Diazepam y la hidroxilación del desmetildiazepam son catalizadas por la CYP2C19 en un 57%, mientras la CYP3A3/4 se encarga del 43% restante (Schmider y col., 1996). La hidroxilación del Diazepam a Temazepam es catalizada por la CYP3A3/4.

### Dosis:

5-40 mg/día como ansiolítico en 2 a 4 tomas. La administración I.M. o I.V. puede repetirse cada 3 a 4 horas; la dosis en niños es de 0.04-0.2 mg / kg.

### Efectos secundarios

Trastornos hematológicos, aumento de la testosterona, ginecomastia, alteraciones de la visión de colores, depresión, hipersecreción bronquial e hipotensión grave.

## **Quazepam (Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

### Aplicaciones terapéuticas

Indicada como ansiolítico e hipnótico

### Farmacocinética

Se metaboliza en hígado, resultando varios metabolitos activos: 2-oxoquazepam y N-dealquil-2-oxoquazepam (desalquilflurazepam) (vidas medias = 39 y 73 horas respectivamente):

### Dosis:

7.5-15 mg / día

### Efectos secundarios

Se ha señalado algún caso de prurito.

## **2. Benzodiazepinas de acción intermedia**

**Alprazolam (Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

### Aplicaciones Terapéuticas

Se utiliza como ansiolítico. Indicado en el tratamiento de las crisis de pánico y en el tratamiento de la agorafobia.

### Farmacocinética.

Tiene buena absorción oral. Posee una vida media de eliminación de 6-20 h. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje del 70-75%.

La metabolización se produce en hígado principalmente por hidroxilación, originando un metabolito activo, el alfa-hidroxi-alprazolam, que tiene, a su vez, una vida media de eliminación de 12 -15 h. También da lugar al 4-hidroxi-alprazolam y al alfa-4-dihidroxi-alprazolam.

Se elimina un 94% de la dosis en un plazo de 72 horas, fundamentalmente por vía renal.

### Teratogenicidad

El alprazolam puede atravesar la barrera placentaria, por lo que como otras benzodiazepinas, no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo.

### Efectos secundarios

Se ha sugerido una mayor predisposición de los ancianos varones a los efectos secundarios. Se ha señalado que los pacientes tratados, desarrollan depresión, apatía, boca seca y discinesia.

El síndrome de abstinencia suele comenzar entre las 18 horas y los tres días tras la supresión del tratamiento crónico.

### Dosis:

0.5- 6 mg/día

### Precauciones:

Debido a su metabolismo por la CYP3A3/4, debe tomarse con precaución en pacientes que reciben concomitantemente Ketoconazol, Terfenadina, Macrólidos o Nefazodone.

**Lorazepam (Goodman y Gilman, 1996; Busto y cols, 1998; Campodarbe y cols., 2002)**

Aplicaciones Terapéuticas

Ansiolítico potente; puede ser útil en Trastorno de pánico; seguro en ancianos, nefrópatas y hepatópatas, pero presenta grandes riesgos de síndrome de abstinencia.

Farmacocinética.

Tiene buena absorción oral. Posee una vida media de eliminación de 10 - 19 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje del 85%.

La metabolización se produce en hígado por glucoronoconjugación, de forma rápida no teniendo metabolitos activos. La eliminación es fundamentalmente renal.

Teratogenicidad

No se recomienda durante el primer trimestre del embarazo.

Efectos secundarios

Se ha destacado la aparición de tromboflebitis, señalándose que debe administrarse con extremo cuidado por vía parenteral en pacientes ancianos o debilitados y en pacientes con función respiratoria comprometida.

dosis:

2-6 mg/día

**Temazepam (Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

Aplicaciones Terapéuticas

Se utiliza como ansiolítico e hipnótico.

Farmacocinética.

Tiene buena absorción oral. Posee una vida media de eliminación de 6-17 h. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje del 96-97%.

No posee metabolitos activos, aunque una pequeña parte es desmetilada, formándose oxazepam, antes de su glucoronoconjugación. La insuficiencia hepática no parece aumentar su vida media.

Se elimina fundamentalmente por vía renal como metabolitos conjugados.

Teratogenicidad

No se recomienda durante el primer trimestre del embarazo.

Efectos secundarios

Somnolencia, letargia, confusión, euforia y debilidad muscular.

Dosis. 15- 30 mg/día

**Oxazepam (Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

Aplicaciones Terapéuticas

Indicada como ansiolítico e hipnótico. Ansiolítico; de elección en ancianos y pacientes con trastornos renales o hepáticos.

Farmacocinética

Buena absorción por vía oral. Tiene una vida media corta (6-10 h). Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje del 87-94%.

No tiene metabolitos activos, transformándose en hígado por glucoronconjugación rápidamente. A pesar de ello, la insuficiencia hepática no suele alargar su vida media de eliminación.

Se elimina por vía renal.

Teratogenicidad

No se recomienda durante el primer trimestre del embarazo.

Efectos secundarios

Se ha sugerido que pudiera causar una alteración en la percepción de los colores.

Dosis:

30-60 mg/día en 3 tomas.

**3. Benzodiacepina de acción corta**

**Triazolam (Katzun, G. B. 2002; Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

Aplicaciones Terapéuticas

Indicado como ansiolítico e hipnótico.

Farmacocinética

Tiene una buena absorción oral. La acción suele comenzar tras 25-45 minutos de su administración oral.

Posee una vida media de eliminación de 2-4 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje del 96-97%.

No posee metabolitos activos, aunque una pequeña parte es desmetilada, formándose oxazepam, antes de su glucoronconjugación. La insuficiencia hepática no parece aumentar su vida media.

Se elimina fundamentalmente por vía renal como metabolitos conjugados (temazepam y oxazepam).

### Teratogenicidad

Como otras benzodiazepinas, puede aumentar el porcentaje de dismorfogenias faciales, estando por tanto contraindicada su utilización durante, al menos, el primer trimestre del embarazo.

### Efectos secundarios

Somnolencia, discinesia, letargia, confusión, euforia y debilidad muscular.

### Dosis

0.125-0.5 mg/día

### Precaución

Mayores reacciones paradójicas (insomnio de rebote) y amnesia anterógrada. No debe darse concomitantemente con Ketoconazol o Itraconazol debido a la competencia enzimática (CYP3A) que podría conducir a un incremento de los niveles plasmáticos de los azoles y por ende a un alto riesgo de arritmias cardíacas.

## **Midazolam (Campodarbe y cols., 2002; Casacalenda y Boulenger. 1998)**

### Aplicaciones Terapéuticas

Indicada principalmente como fármaco preanestésico, o en la preparación de procedimientos endoscópicos, aunque también como ansiolítico e hipnótico.

### Farmacocinética

La biodisponibilidad tras inyección subcutánea es mayor del 90%.

Su vida media es de 1-3 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje del 96-97%.

Posee metabolitos pocos activos (1-hidroimidazolam). Se elimina por vía renal, como metabolitos conjugados principalmente.

### Teratogenicidad

Como otras benzodiazepinas, puede aumentar el porcentaje de dismorfogenias faciales, estando por tanto contraindicada su utilización durante, al menos, el primer trimestre del embarazo.

### Efectos secundarios

Amnesia anterógrada con bastante frecuencia, y también cefalea, discinesia y debilidad muscular.

### Dosis

3.25-15 mg/día; 0.15-0.2 mg/kg (niños)

**Precaución:**

No debe darse concomitantemente con Ketoconazol, Itraconazol o Rifampicina debido a la competición enzimática (CYP3A3/4) que podría conducir a un incremento de los niveles plasmáticos de los azoles y por ende a un alto riesgo de arritmias cardíacas o a la disminución significativa de los niveles plasmáticos y del efecto terapéutico de la BZD por la administración de Rifampicina concomitante.

**Flurazepam (Gorman J.M. 2002; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

**Aplicaciones Terapéuticas**

Se utiliza como ansiolítico e hipnótico.

**Farmacocinética:**

Posee una buena absorción oral. La vida media de eliminación de flurazepam como tal es muy corta, de aproximadamente una 1 ½ h, pero posee metabolitos activos. Metabolitos activos: N-hidroxietilflurazepam (vida media = 2 horas) y N-desalquilflurazepam (vida media = 50-100 horas).

**Dosis:**

15-45 mg/día

**Precauciones:**

Como hipnótico, el efecto puede prolongarse en el día. Usar con cuidado en ancianos. Síndrome de retiro menos severo.

**Clorazepato (Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)**

**Aplicaciones Terapéuticas**

Indicado como ansiolítico, hipnótico y sedante.

**Farmacocinética:**

Se absorbe bien por vía oral. En el tubo digestivo sufre una descarboxilación rápida, transformándose en nordiazepam, que es el principio activo que se absorbe con rapidez. Se une a proteínas plasmáticas en un 82%.

La eliminación se realiza en forma de metabolitos por vía renal.

**Dosis:**

20 mg/día

### Efectos secundarios

Produce efectos secundarios comunes a otras benzodiazepinas, se ha señalado un caso de necrosis hepática aguda.

### Precauciones.

No usar en pacientes con aclorhidria, ni anemia perniciosa, ni con antiácidos.

## **Clordiazepóxido (Katzun, G. B., 2002)**

### Aplicaciones terapéuticas

Indicado como ansiolítico e hipnótico.

### Farmacocinética:

Posee una buena absorción oral e intramuscular. Se elimina fundamentalmente por vía renal en forma de metabolitos. Metabolitos activos: Desmetildiazepóxido (vida media = 10-18 horas); Demoxepam (vida media = 14-95 horas) y Desmetildiazepam. Poco potencial de abuso por inicio lento de acción.

### Dosis:

15-100 mg/día. En caso de síntomas de abstinencia severos, 50-100 mg I.V. cada 2 a 4 horas si es necesario.

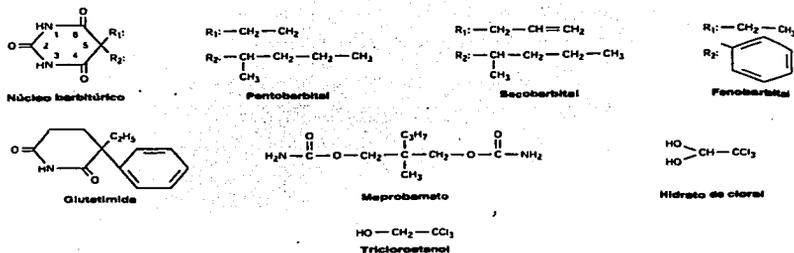
### Efectos secundarios

La administración endovenosa rápida puede causar hipotensión y depresión respiratoria, por lo que su administración debe ser lenta y el paciente sometido a estrecha vigilancia durante, al menos 3 horas después de su administración. Se han señalado algunos casos de anemia aplásica, anemia hemolítica, cambios en la visión de los colores, fotosensibilidad.

## **Otros sedantes empleados contra la ansiedad (Campodarbe y cols., 2002)**

Se han utilizado muchas clases de fármacos que actúan en el SNC para el tratamiento de la ansiedad, pero en la actualidad, su aplicación en el tratamiento de estos trastornos resulta obsoleta. Entre estos fármacos están carbamatos del propanodiol (p.ejem., meprobamato y tibamato), barbitúricos y otros no barbitúricos semejantes desde el punto de vista farmacológico.

Algunas de sus estructuras químicas se muestran en la **Figura 3**.



**Figura 3.** Estructura químicas de los barbitúricos y otros sedantes hipnóticos (Katzung, 2002)

La supresión de los agentes sedantes más antiguos en el ejercicio psiquiátrico moderno se debe, primordialmente, a su tendencia a producir grados indeseables de sedación o intoxicación franca en las dosis requeridas para aliviar la ansiedad; meprobamato y barbitúricos tienden a producir tolerancia, dependencia física, reacciones graves de abstinencia e intoxicación que pone en peligro la vida cuando se toman dosis excesivas (Shekhar y cols.2001).

**Barbitúricos** (Katzung, G.B., 2002; Goodman y Gilman, 1996; UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002)

Los barbitúricos deprimen con carácter reversible la actividad de todos los tejidos excitables. Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del SNC, que varía entre sedación leve y anestesia general. Sus propiedades contra la ansiedad no son equivalentes a las ejercidas por las benzodiazepinas, sobre todo con respecto al grado de sedación que se produce. Los barbitúricos pueden tener efectos eufóricantes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se abusa de los barbitúricos, al igual que de otros depresores del SNC, y algunos individuos desarrollan dependencia.

### **Farmacodinamia**

Los barbitúricos actúan por todo el SNC; las dosis no anestésicas suprimen de preferencia las reacciones polisinápticas. Disminuyen la facilitación, y suelen intensificarse la inhibición. El sitio de inhibición es posináptico, o bien, presináptico, como ocurre en la médula espinal. Se intensifica la inhibición primordialmente a nivel de las sinapsis en las que la neurotransmisión es mediada por el GABA que actúa en los receptores GABA<sub>A</sub>.

### **Farmacocinética**

Cuando los barbitúricos se administran para producir efectos sedantes hipnóticos, suelen administrarse por vía oral. Estas dosis se absorben con rapidez y, probablemente, por completo; las sales de sodio se absorben con mayor facilidad que los ácidos libres correspondientes, sobre todo a partir de las formulaciones líquidas. El inicio de la acción varía entre 10 y 60 min, según el agente y la formulación, y se retrasa por la presencia de alimentos en el estómago. Cuando son necesarias, las inyecciones intramusculares de soluciones de las sales de sodio deberán aplicarse de manera profunda en grandes músculos, con objeto de evitar el dolor y la posible necrosis que pueden resultar en los sitios más superficiales. Los barbitúricos se distribuyen con amplitud y cruzan con facilidad la placenta. Los muy liposolubles, encabezados por los que se emplean para inducir la anestesia, experimentan redistribución después de su inyección intravenosa. Su captación en tejidos menos vascularizados, en especial el músculo y la grasa, hace que disminuya la concentración de estos agentes en el plasma y el cerebro. En el caso de tiopental y metohexital, esto da por resultado despertar de los pacientes en plazo de 5 a 15 min después de la inyección de las dosis anestésicas ordinarias.

Con excepción del aprobarbital y el fenobarbital, que son menos liposolubles, el metabolismo casi completo, con conjugación o sin ellas, de los barbitúricos en el hígado, precede a su excreción renal. La eliminación metabólica de los barbitúricos es más rápida entre las personas jóvenes que en ancianos y en lactantes. Todos estos agentes se acumularán durante la administración repetida, a menos que se efectúen ajustes apropiados en el régimen de dosificación. La persistencia del fármaco en el plasma durante el día favorece la tolerancia y abuso.

### **Efectos adversos**

La somnolencia puede durar sólo unas cuantas horas después de administrar una dosis hipnótica de barbitúrico, pero en ocasiones se manifiesta depresión residual del SNC al día siguiente. Los efectos residuales pueden adoptar también la forma de vértigos, náusea, vómito y diarrea. En algunas personas, los barbitúricos producen de manera repetida excitación más que depresión, y el paciente puede dar la impresión de encontrarse en estado de ebriedad. Esto sucede frecuentemente en pacientes geriátricos y debilitados, y ocurre más a menudo con fenobarbital y N- metilbarbitúricos. En determinadas ocasiones el fenobarbital causa dermatitis exfoliativa, que puede ser mortal; en muchos casos, la erupción cutánea ocurre con fiebre. La inyección intravenosa rápida de un barbitúrico puede producir colapso cardiovascular antes que sobrevenga la anestesia, de modo que los signos del SNC de anestesia profunda pudieran no ofrecer una advertencia adecuada de la intoxicación inminente. La presión arterial puede disminuir a niveles de choque; incluso la inyección intravenosa lenta de barbitúricos suele causar apnea, y en ocasiones laringospasmo, tos y otros problemas respiratorios.

### **Interacciones medicamentosas**

Los barbitúricos se combinan con otros agentes depresores del SNC para producir depresión grave; el etanol es el agente dañino más frecuente, y son también comunes las interacciones con antihistamínicos. Además isoniazida, metilfenidato e inhibidores de la monoaminoxidasa

incrementan los efectos depresores del SNC. Los barbitúricos inducen, generación hepática de metabolitos tóxicos de los anestésicos clorocarbonados y el tetracloruro de carbono y, en consecuencia, promueven la peroxidación de los lípidos, lo que facilita la necrosis periporta del hígado.

### **Sedantes hipnóticos**

Se han empleado muchos fármacos con estructuras diversas, por sus propiedades sedantes hipnóticas. Entre éstas tenemos al hidrato de cloral, etclorvinol, glutetimida, metiprilón, etinamato y meprobamato. Con excepción del meprobamato, las acciones farmacológicas de estos fármacos son similares a las de los barbitúricos: son depresores generales del SNC que pueden producir hipnosis profunda con poca analgesia o ninguna; sus efectos en las etapas del sueño son semejantes a los de los barbitúricos; su índice terapéutico es limitado, y la intoxicación aguda, que causa depresión respiratoria e hipotensión; su empleo crónico puede dar por resultado tolerancia y dependencia física; por último, el síndrome consecutivo al consumo crónico puede ser grave y poner en peligro la vida. Las propiedades del meprobamato guardan cierta semejanza con las de las benzodiacepinas, pero este fármaco tiene un potencial claramente superior de abuso, y sus efectos contra la ansiedad son menos selectivos.

### **Hidrato de cloral (UNINRT, 2002; Campodarbe y cols., 2002).**

El hidrato de cloral se reduce con rapidez hasta el compuesto activo tricloroetanol, ( $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), ante todo por acción de la alcohol deshidrogenasa del hígado. Por tanto, sus efectos farmacológicos son causados por el tricloroetanol. De hecho, éste último compuesto puede ejercer efectos del tipo de los causados por los barbitúricos en los canales de los receptores  $\text{GABA}_A$  in vitro. El tricloroetanol se conjuga principalmente con ácido glucurónico, y el producto (ácido uroclorálico) se excreta sobre todo por la orina.

Es irritante para piel y mucosas. A ese efecto irritante se debe su sabor desagradable, el malestar epigástrico, y reacciones ocasionales de náusea y vómito, fenómenos que tienden a ocurrir con mayor probabilidad cuando el fármaco se encuentra diluido de manera insuficiente o cuando se ingiere teniendo el estómago vacío. Entre los efectos adversos en el SNC están aturdimiento, malestar, ataxia y pesadillas. Puede dejar también cruda o resaca, aunque es menos frecuente que con la mayor parte de los barbitúricos y algunas benzodiazepinas. La intoxicación aguda con hidrato de cloral puede causar ictericia. Los individuos que ingieren de manera crónica hidrato de cloral pueden manifestar intoxicación aguda repentina, que en ocasiones es mortal; esta situación es resultado de sobredosis o de falla del mecanismo de desintoxicación a causa de lesión hepática. Puede haber también lesión parénquima renal. La abstinencia repentina del empleo habitual de hidrato de cloral puede ocasionar delirio y convulsiones, y con gran frecuencia la muerte, cuando no se aplica tratamiento.

#### **Etclorvinol (UNINET, 2002).**

Además de sus acciones farmacológicas, muy semejantes a las de los barbitúricos, el etclorvinol tiene propiedades anticonvulsivas y relajantes musculares. Se absorbe con rapidez, y se distribuye con amplitud después de su administración oral. Los efectos adversos más frecuentes del etclorvinol son un sabor a menta, mareos, náusea, hipotensión y adormecimiento facial. Las reacciones de hipersensibilidad consisten en urticaria, trombocitopenia no frecuente pero a veces mortal, y en ocasiones ictericia colestática. La intoxicación es similar a la causada por los barbitúricos, salvo por depresión respiratoria más grave y bradicardia relativa. Puede intensificar el metabolismo hepático de otros fármacos como los anticoagulantes orales, y está contraindicado en los pacientes con porfiria intermitente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Glutetimida (Goodman y Gillman, 1996; UNINET, 2002).**

Es un derivado de la piperidina que tiene estructura semejante a la del metiprilón. Se absorbe de manera errática por el tubo digestivo. Más de 95% del fármaco se metaboliza en el hígado. Pueden acumularse sus metabolitos activos, en especial 4-hidroxi-glutetimida, después de la administración repetitiva y durante la intoxicación. Sus acciones farmacológicas, son semejantes a las de los barbitúricos, la glutetimida manifiesta actividad anticolinérgica. Con las dosis terapéuticas son raros adversos, que consisten en cruda o resaca, excitación, visión borrosa, irritación gástrica, cefalalgia y, con poca frecuencia erupciones cutáneas, entre ellas dermatitis exfoliativa. Puede haber también trombocitopenia, anemia aplásica y leucopenia. Los síntomas de intoxicación aguda son similares a los de la intoxicación por barbitúricos, con depresión respiratoria un poco menos grave. Además, las acciones antimuscarínicas producen, xerostomía, ileo, atonía de la vejiga urinaria y midriasis e hiperpirexia de larga duración, que pueden persistir durante horas después que el paciente recupera el conocimiento. En ocasiones sobrevienen síntomas que semejan un síndrome de abstinencia (por ejem., temblores, taquicardia, fiebre, espasmos musculares tónicos y convulsiones generalizadas) en pacientes que toman glutetimida con regularidad en dosis moderadas. Puesto que la glutetimida induce a las enzimas microsómicas hepáticas, esto puede deberse en parte a desaparición apresurada del fármaco.

**Metiprilón (UNINET, 2002; Campodarbe y cols., 2002).**

Es un derivado de la piperidina. El fármaco se elimina por completo a través del metabolismo hepático, con excreción urinaria de metabolitos tanto libres como conjugados. Estimula al sistema enzimático microsómico hepático.

No son frecuentes los efectos adversos, pero consisten en cruda o resaca, náusea, vómito, diarrea, esofagitis y cefalalgia. En ocasiones produce excitación idiosincrásica. Hipotensión.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

choque y edema pulmonar son aspectos más definidos de la intoxicación aguda con metiprilón que la depresión respiratoria. El coma puede durar hasta cinco días.

**Meprobamato (Katzung, G.B., 2002; Goodman y Gillman, 2002).**

Las propiedades farmacológicas del meprobamato son similares, en diversos aspectos, a las de las benzodiacepinas. Aunque puede originar depresión generalizada del SNC, carece de acción anestésica. A diferencia de las benzodiacepinas, la ingestión de grandes cantidades de meprobamato puede causar, por sí sola, depresión respiratoria grave o incluso mortal, hipotensión, choque e insuficiencia cardíaca. El meprobamato parece tener un efecto anestésico leve en pacientes con dolor musculoesquelético, y fomenta los efectos analgésicos de otros fármacos.

Se absorbe bien cuando se administra por vía oral. Un aspecto importante de la intoxicación con meprobamato es la formación de bezoares gástricos constituidos por comprimidos no disueltos de este fármaco; de aquí que el tratamiento pueda requerir endoscopia, con extracción mecánica del bezoar. La mayor parte del fármaco se metaboliza en el hígado. La vida media del meprobamato se puede prolongar durante su administración crónica, aunque puede inducir a ciertas enzimas microsómicas hepáticas.

Los principales efectos adversos de las dosis sedantes ordinarias son somnolencia y ataxia; las dosis mayores producen trastorno importante del aprendizaje y de la coordinación motora, y prolongación del tiempo de reacción. Al igual que las benzodiacepinas, intensifica la depresión del SNC causada por otros medicamentos.

Posterior a la medicación a largo plazo, la interrupción repentina desencadena un síndrome de abstinencia que suele caracterizarse por ansiedad, insomnio, temblores y, en muchos casos, alucinaciones.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Actualmente en México, están disponibles los fármacos antidepresivos tricíclicos, las benzodiacepinas y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y otros inhibidores.

**Antidepresivos tricíclicos.** (Rodríguez-Landa J.F., Contreras C.M. 1998; Manejo del espectro depresión-ansiedad 2002)

La imipramina y sus derivados producen sedación cuyo efecto benéfico consiste en disminuir las crisis de angustia y controlar las manifestaciones de ansiedad generalizada, en especial, el ataque de pánico. La imipramina, la desimipramina y la clorimipramina son de los principales antidepresivos tricíclicos utilizados en el control de la ansiedad. Estos compuestos inhiben la recaptura de 5-HT (p. ej.: clorimipramina), de NA (p. ej.: desimipramina) o de ambas (p. ej.: imipramina). Al bloquear la recaptura, las monoaminas permanecen más tiempo disponibles en el espacio sináptico lo que puede dar origen a varios fenómenos como son la desensibilización de algunos receptores sinápticos lo que contribuye a explicar las acciones antidepresivas; sin embargo, es posible que sus propiedades ansiolíticas se relacionen con acciones en el receptor GABAérgico.

Los antidepresivos tricíclicos en ocasiones provocan efectos secundarios graves. El porcentaje de muerte de pacientes hospitalizados por sobredosis de este tipo de fármacos es del 2 al 3%, en su mayor parte al interferir con las funciones miocárdicas. Los efectos colaterales principales son sequedad de boca, midriasis, visión borrosa, convulsiones y coma. Algunos pacientes experimentan una transición de una fase pasiva a una de excitación excesiva dentro del mismo estado depresivo, situación que puede ser peligrosa en pacientes con intentos suicidas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs)** (Rodríguez-Landa J.F., Contreras C.M. 1998; Manejo del espectro depresión-ansiedad 2002)

Este grupo de fármacos está representado por la fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina. Estos fármacos ejercen acciones antidepresivas y ansiolíticas al parecer por el aumento de las acciones de la 5-HT, dado que actúan selectivamente sobre la recaptura de este neurotransmisor. En estudios clínicos controlados, doble ciego y aleatorios, se demostró que la fluoxetina reduce de manera significativa los síntomas de la bulimia nerviosa, de la ansiedad generalizada y de los trastornos obsesivos-compulsivos, así como del ataque de pánico. La dosis terapéutica se encuentra en un rango de 40 y 60 mg/día. La dosis total de fluoxetina no debe exceder de 80 mg/día para ninguna indicación.

**Bloqueadores beta-adrenérgicos** (Rodríguez-Landa J.F., Contreras C.M. 1998).

Los  $\beta$ -bloqueadores son eficaces en ciertos estados de ansiedad y trastornos funcionales, particularmente aquellos en los que sobresalen los síntomas somáticos y autónomos.

El fármaco de este tipo más utilizado es el propanolol en dosis de 30 a 240 mg/día. Su efectividad es dosis-dependiente consiguiéndose buenos resultados a partir de 120 mg/día. Algunos estudios afirman que los bloqueadores- $\beta$  son superiores al placebo y a las benzodiazepinas en el tratamiento de la ansiedad somática. En cambio, existe acuerdo extendido en considerarlos inferiores a las benzodiazepinas y semejantes al placebo en cuanto a sus efectos ansiolíticos puros. En principio, sólo se aconseja su uso asociado a las benzodiazepinas y cuando las manifestaciones periféricas limitan o preocupan excesivamente al paciente. Estos fármacos atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos secundarios graves, como depresión, cefalea, insomnio y sedación. También producen vómito, broncospasmo, bradicardia e hipotensión arterial y en algunos casos alteraciones cutáneas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

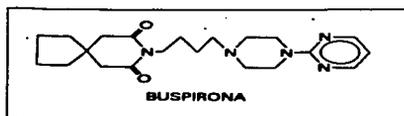
Actualmente, se han introducido varios fármacos con estructuras químicas nuevas. La buspirona (una azaspirodecanodiona; **Figura 4**), es un agente ansiolítico que tiene acciones distintas a las de los sedantes hipnóticos ordinarios. El zolpidem (una imidazopiridina) y el zaleplon (una pirazolopirimidina; **Figura 5**), benzodiazepinas estructuralmente no relacionadas, son fármacos hipnóticos que interactúan con receptores de benzodiazepinas (Ballenger J.C 1999).

### **Buspirona** (Laakman y cols. 1998; Haller y cols., 2001)

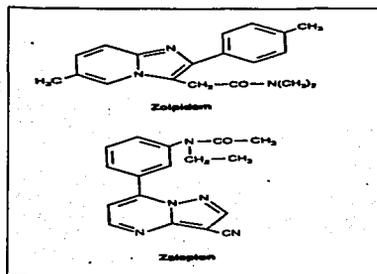
La buspirona como fármaco ansiolítico no ocasiona sedación intensa o efectos eufóricos. A diferencia de las benzodiazepinas, no tiene propiedades hipnóticas, anticonvulsivas o relajantes musculares. No interactúa en forma directa con sistemas GABAérgicos, y puede ejercer sus efectos ansiolíticos al actuar como un agonista parcial de receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Los pacientes tratados con buspirona no presentan ansiedad de rebote o signos de supresión o de discontinuación súbita. El fármaco no es eficaz para bloquear el síndrome de supresión resultante de la suspensión súbita de benzodiazepinas u otros sedantes hipnóticos; la buspirona tiene un mínimo de riesgo de abuso. En contraste con las benzodiazepinas, los efectos ansiolíticos de la buspirona se establecen en una semana, lo cual permite que éste fármaco sea adecuado para estados de ansiedad indiferenciados. El fármaco no es eficaz en trastornos de pánico. La buspirona se absorbe con rapidez por vía oral, pero se somete a un amplio primer paso metabólico por medio de las reacciones de hidroxilación y desalquilación formando metabolitos activos, siendo el principal de ellos el 1-(2-pirimidil)-piperazina (1-PP), el cual bloquea receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos e ingresa al SNC, donde alcanza concentraciones mayores que el fármaco precursor. No se conoce qué función tiene el 1-PP (si tiene alguna) en las acciones centrales de la buspirona. La vida media de eliminación de esta última es de 2 a 4 horas y en caso de trastornos del hígado suele retardarse su depuración. Se ha observado que

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la Rifampicina, un inductor del citocromo P450, disminuye la vida media de la buspirona; los inhibidores de CYP3A4 (ejem., eritromicina, Ketoconazol) incrementan los niveles de buspirona. La buspirona produce menos deterioro psicomotor que el diazepam y no afecta la realización de destrezas. El fármaco no potencia los efectos depresores sobre el SNC de sedantes hipnóticos convencionales, del etanol o de antidepresores tricíclicos y los pacientes ancianos, no parecen ser más susceptibles a sus acciones. Se observan taquicardia, palpitaciones, nerviosismo, malestar gastrointestinal y parestesias, con mayor frecuencia que con benzodiazepinas; también produce constricción pupilar dependiente de la dosis; la presión sanguínea aumenta en pacientes que reciben inhibidores de la MAO. Se desarrollaron análogos de buspirona (ejem., ipsapirona, gepirona, tandospirona), que continúan en estudio (Katzung.G.B. 2002).



**Figura 4.** Buspirona (Goodman & Gillman. 1996)



**Figura 5.** Zolpidem y Zaleplon (Katzung. 2002)

**Zolpidem (Follesa y cols.2002., Goodman y Gilman, 2002).**

Es un derivado de imidazopiridina no relacionado con la estructura de benzodiazepinas, que tiene acciones hipnóticas. El fármaco se une de manera selectiva al subtipo BZ<sub>1</sub> (omega<sub>1</sub>) de receptores de benzodiazepina, facilitando la inhibición neuronal mediada por GABA.

Las acciones de zolpidem son antagonizadas por flumazenil, como las benzodiazepinas, y a diferencia de éstas, produce efectos mínimos anticonvulsivos y de relajación muscular. En el tratamiento de corta duración del insomnio, este fármaco tiene una eficacia similar a la de las benzodiazepinas hipnóticas, con una latencia parecida a la del fluracepam, pero con una duración de acción que se parece a la del triazolam. Produce menos efectos sobre el patrón de sueño en la dosis hipnóticas recomendadas, pero con dosis mayores puede suprimir el sueño con movimientos oculares rápidos (MOR). También puede producir depresión respiratoria dependiente de la dosis, al igual que otros depresores del SNC, incluyendo el etanol.

El riesgo del desarrollo de tolerancia y dependencia con el uso repetido de zolpidem parece ser menor que con el de benzodiazepinas hipnóticas. El fármaco se metaboliza rápido a metabolitos inactivos, por vía de la oxidación e hidroxilación hepáticas. Su vida media de eliminación es de 1.5 a 3.5 horas, con una depuración disminuida en pacientes ancianos. Se recomienda disminuir la dosis en pacientes con trastornos del hígado, en ancianos y en quienes estén tomando cimetidina. La rifampicina, un inductor del citocromo P450 hepático, disminuye la vida media del zolpidem.

**Zaleplon (Follesa y cols. 2002., Pigott T.A. 1999)**

El zaleplon es similar al zolpidem. El fármaco se une selectivamente al subtipo de receptor BZ<sub>1</sub>, facilitando las acciones inhibitoras del GABA. El zaleplon se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y tiene una vida media de eliminación de alrededor de una hora. Se metaboliza principalmente por la aldehído oxidasa hepática y parcialmente por la isoforma CYP3A4 de la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

citocromo P450. La dosis debe ser reducida en pacientes con daño hepático y en ancianos. El metabolismo del zaleplon se inhibe con cimetidina; fármacos que inducen CYP3A4 hepática y aumentan la depuración del zaleplon.

El Zaleplon disminuye la latencia del sueño pero tiene poco efecto en el sueño total o en la estructura de éste. El rápido inicio y corta duración de acción son propiedades favorables para los pacientes que tienen dificultades para dormir. Los efectos amnésicos y la alteración del desarrollo psicomotor pueden ocurrir al siguiente día, pero menos frecuente que en el caso de las benzodiacepinas hipnóticas o el zolpidem. No se han reportado desarrollo de tolerancia y síntomas de supresión, pero el uso de altas dosis (dos veces las dosis recomendadas) ha producido insomnio de rebote. El zaleplon puede potenciar los efectos depresores del alcohol en el SNC.

También, se ha recurrido a utilizar sustancias de origen natural como ansiolíticos, tal es el caso de los fitofármacos.

Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta, a diferencia de un fármaco químico que proviene de una molécula químicamente sintetizada.

La medicina herbolaria forma parte de una terapéutica farmacológica racional, dentro de la medicina científica. Su eficacia y tolerancia se somete a la comprobación mediante ensayos clínicos controlados.

En general, los fitofármacos, no son medicamentos para tratamiento agudo o de urgencia, de ahí que su utilidad en los servicios de hospitalización sea limitada.

La razón por la que la gente busca tratamientos no convencionales es simple: "desean sentirse mejor" sin tomar productos químicos con posibles efectos secundarios.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Fitofármacos que han sido utilizados en el trastorno de la ansiedad**

El **Kava-kava** (*pyper-methysticum*) es un miembro de la familia de la pimienta (*piperaceas*) que crece en las zonas rocosas y soleadas en el Pacífico.

En 1996, el farmacólogo alemán, H.J. Meyer, demostró que los compuestos psicoactivos del extracto de la raíz de esta planta, responsable de sus propiedades psicotrópicas, son las **Kava-pironas**, sustancia poco soluble en agua. Específicamente, los constituyentes psicotrópicos activos del Kava son los derivados de la arietileno-apirona, conocidos como **Kavalactonas**.

Se asume que estas sustancias actúan como **relajantes musculares** vía la formación reticular. También tienen acción **esasmolítica** sobre el músculo liso del intestino. Tiene propiedades tranquilizantes, anticonvulsivantes y antiaritmicas y sirven como anestésicos locales. Estos efectos farmacológicos se han observado tanto en animales de experimentación como en seres humanos (Heinze,G y Ontiveros,M. 1998).

En animales de experimentación (conejos y gatos) se ha demostrado que las **lactonas del kava** inhiben la actividad del sistema límbico, considerándose que así atenúan la excitabilidad emocional, disminuyendo la sensación de malestar causada por la ansiedad. Se piensa que así es como se establece el efecto ansiolítico de las lactonas del kava. Su efecto tranquilizante se debe al control que el sistema límbico tiene sobre la excitabilidad afectiva de la neocorteza. También a través del sistema límbico, las **lactonas del kava**, poseen efectos relajantes musculares, espasmolíticos, anticonvulsivos, y los ya mencionados efectos sedantes. La relajación muscular se debe a la acción supraespinal.

No se ha demostrado interacciones de las **kava-lactonas** con los receptores de **benzodiacepinas** (BZD). Se desconoce el mecanismo de acción farmacológico de las lactonas del kava a nivel de los neurotransmisores. Se cree que puedan tener interacción con el sistema **gabaminérgico**.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Los estudios farmacológicos que utilizan registros electroencefalográficos y estudios clínicos han demostrado que el extracto del kava posee un activo perfil ansiolítico y, además, mejora la calidad del sueño sin limitar la fase de movimientos oculares rápidos.

Al comparar el efecto del kava con el del oxacepam se encontró que el kava mejoraba el rendimiento en las pruebas de atención y de memoria, mientras que el oxacepam reducía el rendimiento y prolongaba el tiempo de reacción (Pittler, H.M y Edzard E. 2000).

### **Uso de la valeriana como sedante y ansiolítico**

La **valeriana** (*Valeriana officinalis*) es la planta principal de la familia de las valerianas (*Valerianaceae*). La raíz de la *Valeriana officinalis*, es la parte de la planta que se usa en muchas partes del mundo por sus efectos sedantes y ansiolíticos (Heinze, G y Ontiveros, M. 1998).

La planta contiene de 0.3 a 0.7% de aceites esenciales y constituyentes que incluyen el sesquiterpeno, el beta-cariofileno, la valeranonona y el valereno. La preparación se estandariza de acuerdo con su contenido de ácido valerénico. La valeriana se emplea como un sedante ligero que no causa somnolencia diurna. Sus efectos son comparables a los provocados por las benzodiazepinas. No se observó sedación durante el día, ni efecto de rebote al suprimir. Tampoco disminuyó la capacidad de concentración ni en el rendimiento físico de los sujetos en las pruebas de concentración (Heinze, G y Ontiveros, M. 1998).

Por otro lado la melatonina (*N*-Acetil-5-metoxitriptamina), es una sustancia que está siendo estudiada en animales de experimentación con tal finalidad (Naranjo-Rodríguez y cols., 2000).

Cabe mencionar que a las mujeres que lo requieran deben prescribírselos psicofármacos en dosis menores en comparación con los recetados a hombres, ya que está demostrado que el sexo femenino es más sensible a los efectos ansiolíticos y antidepresivos. Sin embargo, son las

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

mujeres quienes con mayor frecuencia los utilizan, más aún durante su vejez. A las mujeres no se les incluye en pruebas por su constante exposición a hormonas naturales – particularmente durante el embarazo, la lactancia y la menopausia-, así como a las sintéticas, mediante a los anticonceptivos.

El metabolismo general, tanto de las hormonas como de los psicofármacos, se efectúan en el hígado, donde hay enzimas que pueden ser ocupadas por ambos, de tal suerte que unas inhiben el proceso de los otros.

De esta forma, los psiquiatras deben tomar en cuenta especialmente las modificaciones hormonales de acuerdo con el momento del ciclo menstrual en el cual se encuentran las mujeres. (Herrera Pía. Conferencia presentada por el Dr. Fernández G.A. Gaceta UNAM. No. 3604. Enero 2003.)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CAPITULO IV.**

### **MODELOS DE ESTUDIO**

Como un esfuerzo orientado a conocer y comprender mejor las bases neurobiológicas de la ansiedad humana y para tratar de proponer estrategias más adecuadas para el tratamiento de este padecimiento, en los últimos años han surgido un buen número de propuestas de modelos animales, en los cuales, se pueden estudiar una o varias características de esta enfermedad (Tarantino y Bucan, 2000)

Algunos de éstos modelos pretenden replicar en animales uno o varios componentes del cuadro ansiolítico que se presenta en los seres humanos (Martin P.1998).

#### **Modelos animales**

Debe de asumirse que la mayoría de los modelos animales para el estudio de ansiedad se basan en mecanismos ansiedad/ defensa, y se ha planteado que tanto los estados de ansiedad de animales como de humanos son consecuentemente vistos por principio como una cadena de mecanismos similares. Por lo tanto, es adecuado estudiar fármacos ansiolíticos en el comportamiento de ansiedad en animales para predecir la utilidad potencial de éstos en humanos (Martin P.1998). Es así como se han desarrollado varios modelos animales, los cuales se clasifican en:

1. Modelos condicionados.
2. Modelos no condicionados.

El propósito de cada uno de estos modelos, es activar los mecanismos endógenos de la ansiedad para examinarlos con o sin fármacos, para determinar el papel de éstos. Por lo tanto, los fármacos a evaluarse se basan en su capacidad para inhibir la ansiedad que se produce bajo condiciones controladas en varios modelos, que ya pueden ser extrapolables al fenómeno de ansiedad en humanos (Shakhar y cols.1999)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### **Modelos condicionados**

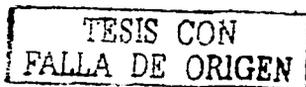
Se desarrolló un grupo de modelos animales para el estudio de la ansiedad en los que se utilizan conductas condicionadas. A estos paradigmas en los que se incluyen procedimientos de castigo, también se les conoce como modelos de conflicto.

El castigo consiste en un estímulo aversivo, generalmente un choque eléctrico leve, aplicado a un animal entrenado o condicionado para emitir una respuesta determinada. Un ejemplo de este tipo de modelos son las pruebas de conflicto de Vogel y Séller-Seifter (Gómez C. y cols. 2002). Los modelos condicionados permiten al experimentador un control bastante preciso de los niveles de conducta basal, pero casi invariablemente requieren que los sujetos de experimentación sean entrenados y que se incluyan en el diseño experimental varios grupos de sujetos control para descartar los efectos no específicos del tratamiento sobre aspectos como el aprendizaje, la memoria, el apetito y las funciones motora y perceptual.

Los modelos animales condicionados presentan limitaciones en cuanto a su uso. Por un lado, los animales son expuestos a estímulos no habituales, por lo que es necesario un entrenamiento previo con el fin de que el animal aprenda a emitir la respuesta deseada. Adicionalmente, los fármacos probados en estos modelos son administrados en forma aguda, a diferencia de lo que ocurre en la clínica, donde generalmente son crónicos tanto el padecimiento como el tratamiento (Hidalgo y Davidson. 2000a., Cyr y Farrar. 2000).

### **Modelos no condicionados**

La identificación y clasificación del repertorio conductual de varias especies animales permitió el desarrollo de un grupo de paradigmas conductuales para el estudio de la ansiedad. En contraste con las pruebas de conflicto, éstos utilizan conductas no condicionadas. Aunque este tipo de paradigma revela más variabilidad en los valores conductuales basales, tienen un nivel más alto de validez neurobiológica, no requiere entrenamiento y son menos susceptibles a la



interferencia de procesos motivacionales o mnemónicos. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, el laberinto elevado en forma de cruz, la conducta defensiva de enterramiento y el modelo de interacción social.

Incluyen respuestas a estímulos perturbadores que no necesariamente incluyen la administración de estímulos dolorosos como, por ejemplo, la conducta defensiva de enterramiento inducida por olores desagradables, por el brillo emitido por canicas o por las vocalizaciones ultrasónicas inducidas por la separación.

Aunque aparentemente son más fáciles de usar, los modelos no condicionados son conductualmente más complejos que los condicionados. No sólo difieren en el estímulo que induce respuesta, sino que todos producen una respuesta defensiva con una expresión temporalmente ordenada. La variación natural en la reactividad emocional, sumada a la variación en los parámetros de las pruebas, influye en los valores absolutos de estas respuestas y en cómo responden a la manipulación farmacológica (Hidalgo y Davidson. 2000a., Cyr y Farrar. 2000).

Argumentos en contra de modelos condicionados se refiere al hecho de que el animal, al ser entrenado para emitir o reducir una respuesta, se encuentra, en conjunto sometido a una situación extremadamente artificial, alejada considerablemente de lo que realmente encuentra en su ambiente natural. Para algunos autores, ésta es una desventaja para la validez esencial del modelo de ansiedad. Sin embargo, es importante notar que la ansiedad en los seres humanos está constituida, en gran medida, por algunos tipos de reactividad y algunas formas de respuesta que forman parte de una gran diversidad de elementos aprendidos. Estos constituyen la estructura subjetiva del individuo, la cual se integra en el proceso de formación de la experiencia individual desde los primeros momentos de la vida del sujeto. Paradójicamente, los modelos para estudiar la ansiedad, basados en respuestas aprendidas, tienen un mayor

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

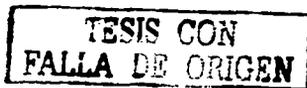
parecido en su forma y en su idea con la ansiedad que se observa en los seres humanos (Gómez C. y cols. 2002).

En la actualidad no parece ser muy alentador el estado que guarda el uso de modelos animales para el estudio de la ansiedad. Sin embargo, es necesario mencionar que un grupo nutrido de modelos animales de ansiedad se ha usado, exclusivamente, con el fin de desarrollar moléculas potencialmente útiles en el tratamiento de la ansiedad. Este procedimiento se basa en la comparación de un compuesto desconocido, en términos de sus efectos sobre la ansiedad, con otro que ha demostrado ser útil para corregir estos síntomas. Este paradigma ha demostrado ser de gran utilidad para el desarrollo de nuevos ansiolíticos, aunque las pruebas farmacológicas revelen que los fármacos así obtenidos son, con frecuencia, equivalentes y equipotentes al compuesto estándar con el cual se comparó la molécula desconocidas. Un buen modelo animal para el estudio de la ansiedad sería aquél que, además de permitir el desarrollo de fármacos, reflejara aspectos comunes (neuroanatómicos, neuroquímicos y conductuales) del fenómeno en los animales y en los seres humanos (Gómez C. y cols. 2002).

#### **Estrategias para desarrollar nuevos modelos relevantes de trastornos de ansiedad.**

Muchos modelos de comportamientos, usados como índices de miedo o ansiedad incluyendo pruebas de conflicto y exploración (ejem. objeto novedoso o campo abierto), examinan las respuestas de animales normales en situaciones de estrés. Sin embargo la literatura clínica indica que la exposición de estrés o eventos traumáticos determinan la incidencia de trastornos de ansiedad (Hidalgo y Davidson 2000b).

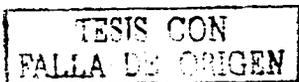
Una de las posibles etiologías o moléculas implicadas en la neuropatología en modelos animales han sido manipular presumiblemente los factores de riesgo, contribuyendo a los trastornos y a la medida de su impacto en el comportamiento relacionado a la ansiedad. Los modelos que emulan la predisposición a afectos ambientales, tales como el estrés de vida



temprano o el trauma de adulto, a sido útil para identificar circuitos cerebrales, que son sensibles por exposición a experiencia adversas (Kentb y cols.2002), de igual modo las manipulaciones genéticas han sido empleadas para identificar las moléculas que contribuyen a comportamientos de ansiedad. Éstas manipulaciones son importantes para identificar posibles blancos para el desarrollo terapéutico donde pocos ligandos selectivos existen. (Weiss y cols. 2000).

### **Modelos desarrollados como factores de riesgo.**

Se han empleado diversos modelos para evaluar los factores específicos que contribuyen a la susceptibilidad incrementada de efectos adversos de estrés y a elucidar los procesos cerebrales y los cambios neuroendócrinos mediados de éstos efectos en animales (Lin y Parsons 2002). En una variación del modelo de separación materno en ratas, se ha encontrado que los procesos naturales de lamer y limpiar a las crías de las ratas por las madres o los cambios en estas medidas conductuales inducen por manipulación experimental a afectar la expresión de las respuestas de estrés de las crías en edad adulta La descendencia de las madres de altos y bajos cuidados fueron de crías cruzadas para investigar las interacciones complejas de ambientes tempranos y genes en la determinación de respuestas de estrés. Los resultados de estos estudios revelaron que las diferencias cualitativas en el comportamiento materno en ausencia de los efectos sobre el tiempo total de crianza o el crecimiento de las crías, afectó la respuesta al estrés en la descendencia. La descendencia de madres de bajos cuidados demuestran temor en situaciones nuevas comparado con la serie de cuidados altos. (Labellarte y cols. 1999). La descendencia de adultos de las madres de cuidados altos mostraron una gran significancia en la densidad del receptor de BZD en la amígdala y una incrementada densidad del receptor  $\alpha$ 2-noradrenérgico en el locus coeruleus (Tanaka y cols. 2000).



La manipulación temprana ambiental materna también tiene profundos efectos sobre la función del eje adrenal pituitario hipotalámico (HPA) la descendencia adulta de madres de bajos cuidados demostraron significativamente respuestas más grandes de ACTH y corticosterona comparado a la descendencia de madres de altos cuidados.

Tales mecanismos pueden ser importantes en el desarrollo y pueden afectar la expresión de proteínas durante la vida.

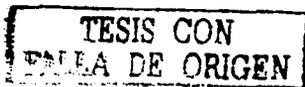
Estudios de descendencia de madres de bajos cuidados han revelado un incremento en los niveles extracelulares de dopamina (DA), reducción en la densidad del transporte de DA y gran sensibilización en la respuesta neuroquímica a la administración de cocaína, tales datos sugieren que las experiencias de vida temprana, pueden también incrementar el uso de sustancias y la adicción en la edad adulta (Dulawa y cols. 1999).

Muchos estudios empleando paradigmas diversos en especies diferentes han revelado profundos efectos en experiencias tempranas en la determinación del comportamiento adulto hormonal y de respuestas neuroquímicas a estresores. Estos resultados sugieren que las experiencias tempranas adversas son factores de riesgo para los desórdenes de ansiedad y otras enfermedades mentales (Shekhar y cols. 2001).

#### **Modelos de factores de riesgo genético**

Estudio de la fisiología y consecuencias comportacionales de mutaciones como blanco o aleatorias implicados en la etiología o en el tratamiento de los desordenes mentales representan un elevado comportamiento para la aproximación genética humana (Tarantino y Bucan. 2000)

Farmacológicamente y neuroanatómicamente se han implicado a los receptores 5-HT1A y 5-HT2 en la regulación de muchos comportamientos usados como indicadores de ansiedad.



Tecott y col. (Eguchi y cols. 2001) reportaron que el desarrollo de ganancia de peso y el cautiverio de ratones sin receptores 5-HT<sub>1A</sub> parece normal durante los primeros 6 meses de vida cuando los compararon con los controles tipo salvajes, sin embargo cuando son colocados en pruebas de campo abiertos éstos animales muestran tigmotaxia, una propensión a esperar más tiempo a lo largo de las paredes y lejos de las áreas centrales del campo, sugiriendo que ellos pueden tener un gran miedo y evitar el comportamiento. En el laberinto de cruz elevado, el receptor 5-HT<sub>1A</sub> de ratón mutante nulo demostró estar poco tiempo en los cuadrantes abiertos. Ellos también exhibieron un decremento explorador y un incremento de evitar estímulos novedosos presentados en un ambiente familiar. Esta convergencia en los resultados es consistente con una disminución en la exploración asociada con el incremento de la ansiedad en receptores 5-HT<sub>1A</sub> con ratón knockout comparado a los de tipo salvaje (Shekhar.A. y cols. 2001).

Estos estudio ejemplifican el valor de emplear animales transgénicos en estudios de desórdenes neuropsiquiátricos además de que muestra la importancia de selección de cuidados de índices comportacionales para evaluar las contribuciones genéticas para comportamientos complejos. (Crabbe y cols. 1999)

Así, de acuerdo con estudios farmacológicos previos, las diferencias en las cepas en la reactividad y en la actividad de los exámenes comportacionales son consideraciones esenciales para interpretar los efectos comportacionales de mutaciones genéticas. Estos resultados también demuestran que ningún examen comportacional único informará la detección de mutación de genes que son relacionados a la ansiedad u otros desórdenes mentales. Un cuidadoso estudio seleccionado ayudaría a determinar si una manipulación genética selectiva afecta la ansiedad destacando la necesidad para combinar otras propuestas de mutagénesis genéticas aleatorias o específicas, que podría identificar blancos farmacológicos novedosos. (Gray A. 2002).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

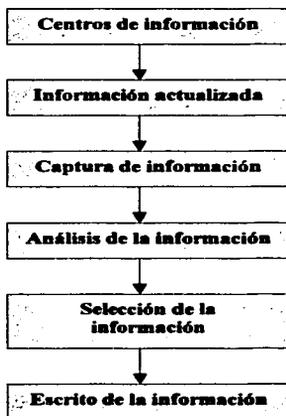
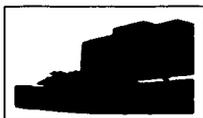
### **Modelos de respuestas bioquímicas**

Algunos desórdenes neuropsiquiátricos están asociados con respuestas bioquímicas. Algunos ejemplos incluyen efectos panicolíticos con la infusión de lactato o la supresión de la secreción de cortisol. Pacientes que sufren trastornos por estrés postraumático (PTSD) demuestran una exagerada inhibición de la secreción de cortisol exógeno tras la administración de glucocorticoides (Haller y col. 2001)

La probabilidad de desarrollar modelos animales que reflejen influencias o factores de ansiedad son bajos. Sin embargo éstos ejemplos amplían la oportunidad de desarrollar nuevos modelos que consideran impacto o factores de comportamientos de ansiedad. (Crabbe y cols. 1999).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CAPITULO II.**  
**METODOLOGÍA**



**FALLA DE ORIGEN**

### **CAPITULO III.**

#### **ANALISIS DE LA INFORMACIÓN**

La información que apoya éste trabajo se obtuvo de una revisión y actualización de los años 1998 a la fecha. Esta información se obtuvo con el apoyo de diversos medios bibliotecario de diferentes estancias de salud tales como: Dirección de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina UNAM, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Hospital Psiquiátrico Infantil; de fuentes de información virtual como el Internet y comunicaciones directas con algunos especialistas del área.

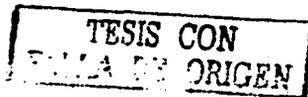
Ésta información aspira sensibilizar al personal que trabaja en el área de salud y al público, respecto a la carga real de éste tipo de trastornos neurológicos y el costo que supone desde el punto de vista humano, social y económico. Al mismo tiempo aspira a contribuir a suprimir muchos obstáculos que impiden que millones de personas afectadas por esos trastornos reciban el tratamiento que necesitan y merecen.

Por lo que respecta al tratamiento encontramos, que es necesario conocer la fisiopatología involucrada en cada situación clínica, siempre que sea posible, y luego elegir el medicamento apropiado teniendo en cuenta sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y las particularidades de la situación clínica a abordar.

Una cuidadosa relación paciente-médico y el monitoreo del tratamiento permitirán optimizar los resultados del mismo.

Para iniciar el tratamiento contra la ansiedad la literatura recomienda tomar en cuenta lo siguiente:

1. Identificar la forma de presentación clínica de la ansiedad, los eventos desencadenantes y las fuentes de apoyo con las que cuenta el paciente.



2. Explicarle al paciente la naturaleza de su sufrimiento, persuadiéndolo de que sus presentimientos y anticipaciones catastróficas son infundadas.
3. Lograr el control inmediato de las crisis, utilizando medicamentos como las benzodicepinas, con el objeto de disminuir la ansiedad anticipatoria, la huida fóbica y el bloqueo de las crisis de angustia.
4. Elegir un tratamiento de mantenimiento con medicamentos del tipo antidepresivos.
5. Complementar con un tratamiento no farmacológico del tipo de la psicoterapia cognoscitiva o las técnicas de relajación.

En la actualidad, muchas clases de fármacos que actúan en el SNC para el tratamiento de estos trastornos resulta obsoleta. Entre estos fármacos están carbamatos del propanodiol (p.ejem., meprobamato y tibamato), y los barbitúricos.

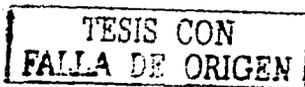
Respecto a los fármacos que se emplean en México, los ISRSs ofrecen la ventaja clínica, sobre los ADTs, en que no presentan los efectos adversos anticolinérgicos, antihistamínicos, cardiovasculares, o el aumento de peso, asociados con los ADTs.

Las benzodicepinas no son consideradas como de primera elección en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, por el riesgo de que se abuse de ellas o causen dependencia.

Las azapironas tienen ventajas sobre los BZD en que no hay riesgo de causar abuso ni alteración cognoscitiva ni psicomotora. Tampoco se presenta síndrome de supresión al discontinuarla abruptamente.

Por otro lado, los fitofármacos han resultado efectivos en el tratamiento de las formas leves a moderadas de los trastornos ansiosos, pero se necesitan más estudios que investiguen su eficacia en las formas moderadas a severas de dichos trastornos.

Una de las ventajas de los fitofármacos es que, hasta el momento, no se han indicado que causen adicción, dependencia física o psicológica, ni síndrome de supresión..



El mayor atractivo de los fitofármacos es que prácticamente no tienen efectos secundarios, o éstos son más tenues que los de los otros fármacos. Pero no se han estudiado sistemáticamente con interrogatorios a los pacientes sobre los efectos secundarios, sino que sólo se han registrado las molestias que refiere espontáneamente el paciente.

Consideramos justificable el uso de modelos animales para el estudio de la ansiedad, para el estudio de "nuevos fármacos" con potencial farmacológico ansiolítico y al mismo tiempo planteamos que hay necesidad urgente de estudios acerca del mecanismo de acción de los diversos fármacos para poder encontrar al "ansiolítico ideal", con todo lo que durante su estudio implique (farmacocinética, farmacología preclínica, toxicología, etc.)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **CAPÍTULO IV.**

### **CONCLUSIONES**

- 1) Se ha hecho notar cómo influye este tipo de trastornos en la calidad de vida de las personas afectadas, cuyos mayores impedimentos se manifiestan como problemas emocionales, que alteran las relaciones del sujeto con su pareja y con su familia, y le impiden alcanzar un mejor nivel educativo, y desarrollarse profesional y laboralmente, lo cual corrobora claramente las características sociodemográficas y clínicas de las personas afectadas en nuestra población.
- 2) Se debe mantener una posición más dinámica que lleve a convencer a las autoridades de las consecuencias de no prevenir en psiquiatría.
- 3) Se requiere estudios en la población infantil y adolescente acerca de estos trastornos y de las conductas y los síntomas tempranos que permitan identificar a los sujetos con mayor riesgo de presentar estos trastornos.
- 4) El reconocimiento y tratamiento oportuno de los trastornos de ansiedad reducen de forma importante las consecuencias físicas y sociales del trastorno, como problemas cardiovasculares o como las conductas de evitación.
- 5) Los ISRSs ofrecen ventaja clínica, sobre los ADTs.
- 6) Hasta el momento, los fitofármacos han resultado efectivos en el tratamiento de las formas leves a moderadas de los trastornos ansiosos, pero se necesitan más estudios que investiguen su eficacia en las formas moderadas a severas de dichos trastornos.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

7) La terapia racional de la ansiedad tomando en cuenta aspectos como seguridad, eficacia, conveniencia y precio es a partir de las benzodíacepinas; ya que resultan ser más eficaces, de precio accesible para la mayor parte de la población afectada. Considerando el riesgo-beneficio, el beneficio parece ser mucho mayor que el riesgo respecto a la dependencia que pudieran causar, por otro lado, en caso de enfermedad crónica del hígado, es necesario ajustar la dosis de BZD en forma similar que para pacientes ancianos.

8) Debe considerarse el género de los individuos en la selección de las dosis de psicofármacos.

9) Actualmente no se cuenta con un buen modelo animal para el estudio de la ansiedad. El modelo ideal sería aquél que, además de permitir el desarrollo de fármacos, reflejara aspectos comunes (neuroanatómicos, neuroquímicos y conductuales) del fenómeno en los animales y en los seres humanos.

## **CAPÍTULO V.**

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Abadie P., Boulenger J., Benali K., Zarifian E., Baron J., Barre L (1999) Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor. *Eur J Neurosci* 11: 1470-1478
- Afifi.K.A. y Bergman.A.R. *Neuroanatomía funcional*. Mc. Graw-Hill Interamericana. 3ª Edición. 1999. p.p. 427-446
- Armsten A., Mathew R., Urbani R., Taylor J., Li M. (1999), **Alpha-1 noradrenergic receptor stimulation impairs prefrontal cortical cognitive function**. *Biol Psychiatry* 45:26-31
- Ator NA, Kautz MA.(2000) Differentiating benzodiazepine- and barbiturate-like discriminative stimulus effects of lorazepam, diazepam, pentobarbital, imidazenil and zaleplon in two- versus three-lever procedures. *Behavioural Pharmacology*. 11(1):1-14
- Bagdy G., Serotonin, anxiety, and stress hormones (1998) Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci* 851:357-363
- Ballenger J.C. (1999) Current treatments of the anxiety disorders in adults. *Biol Psychiatry* 46:1579-1594
- Barranco - Ruiz F. y Blasco- Morilla J. (2002) UNINET. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. Samec. España.
- Benassini F.O. (2001).La atención Psiquiátrica en México hacia el siglo XXI. *Salud Mental* 24(6): 62-73
- Bonasera S.J., Tecott L.H. (2000) Mouse models of serotonin receptor function. *Neuropsychiatric implications*. *Pharmacol Ther* 88: 133-142
- Brady K., y cols. (2000) Efficacy and safety of sertraline treatment of PTSD; a randomized controlled trial. *JAMA* 283: 1837-1844
- Brailowsky. S. (2001). Las sustancias de los sueños. *Neuropsicofarmacología*. Capítulos XI y XVIII. Fondo de Cultura Económica No. 130. México, D.F. 138-143, 199-204
- Busto UE, Naranjo CA, Bremner KE, Peachey JE, Bologna M. (1998). Safety of ipsapirone treatment compared with lorazepam: discontinuation effects. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 23(1): 35-44
- Cabrera B.R. *Toxicología de los Psicofármacos*, 1998. 3ª Edición. España. Mosby Year Book. p.p. 53 -57, 77-103.
- Campodarbe F.R., Ruiz de Porras R., Ruiz G. (2002) Manejo clínico de los ansiolíticos. Revisión. Archivo PDF.
- Caraveo A.J, Martínez N., Rivera F. (1998) Un modelo para estudios epidemiológicos sobre la salud mental y la morbilidad psiquiátrica. *Salud Mental* 1998,21(1):48-57

- Caraveo A.J., Colmenares E. (2000) Prevalencia de los trastornos de ansiedad fóbica en la población adulta de la ciudad de México. *Salud Mental* 2000, 23(5):10-19
- Casacalenda N., Boulenger J.P. (1998). Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications. *Canadian Journal of Psychiatry* 43 :722-30
- Chojnacka-Wojcik E., Klodzinska A. (2001) Glutamate receptor ligands as anxiolytics. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2(8): 1112-9
- Chrousos G. (1998) Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. *Ann N Y Acad Sci* 851:311-335
- Crabbe J.C., Wahlesten D., Dudek B.C. (1999) Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science* 284: 1670-1672
- Craig C.R., Stitzel R.E. *Modern Pharmacology – with Clinical Applications*. 5a Edición. Little, Brown and Company. 1997. N.Y. 337 –380
- Cyr M., Farrar M.K. (2000). Treatment for posttraumatic stress disorder. *Annals of Pharmacotherapy*. 34(3): 366-76
- Dekeyne A., Denorme B., Monneyron S., Millan M. (2000) Citalopram reduces social interaction in rats by activation of serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptors. *Neuropharmacol* 39:1114–1117
- Díaz M.A. Jiménez E.R. (1999) Prevención de la salud mental en México. Estado actual y perspectivas. *Salud Mental-Número Especial* 1999: 154-158
- DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson. 1ª Edición. Barcelolona, España. 1995. p.p. 401-456
- Dulawa S.C. y cols. (1999) Dopamine D<sub>4</sub> receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 19: 9550-9556
- Eguchi J., Inomata Y., Saito K. (2001) The anxiolytic-like effect of MCI-225, a selective NA reuptake inhibitor with 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism. *Pharmacol Biochem Behav* 68: 677-683
- Fernandes C., Arnot M.I., Irvine E.E., Bateson A.N., Martin I.L., File S.E. (1999) The effect of treatment regimen on the development of tolerance to the sedative and anxiolytic effects of diazepam. *Psychopharmacology* 145: 251- 259
- Follesa.P., Mancuso L., Biggio F., Cagetti E., Franco M., Trapani G., Biggio G. (2002) Changes in GABA<sub>A</sub> receptor gene expression induced by withdrawal of, but not by long-term exposure, zaleplon or zolpidem. *Neuropharmacol* 42:191-198
- Gándara.M.J. y Fuertes.R.J. *Angustia y Ansiedad- causas, síntomas y tratamiento.-Capítulo V y Capítulo VII. Pirámide. 2ª Edición. Madrid. 1999. p.p 85-87, 99-107.*

- Gómez C., Saldívar-González A., Rodríguez R.(2002) Modelos animales para el estudio de la ansiedad: Una aproximación crítica. *Salud Mental* 2002 ; 25: 14-24
- Goodman & Gilman. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Tomo I. Capítulo XVIII. Mc Graw- Hill Interamericana. 9a edición.1996. p.p. 423-458
- Gorman J.M., Mathewa J.S. Kent B.M.J. (2002). Treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 8:17-23
- Gray.A.J.*The Neuropsychology of Anxiety*. Capítulo IV.Oxford Medical Publications. 2ª Edición. 2000.p.p.59-82
- Hales.E.R. y coautores.DSM-IV Tratado de psiquiatría. Tomo I. Capítulo XIV. Masson. 3ª Edición Española.2000.p.p. 563-618
- Haller J. (2001) The link between stress and the efficacy of anxiolytics. A new avenue of research. *Physiology and Behavior* 73: 337-342
- Haller J., Halasz J., Makara G.B. (2000) Housing conditions and the anxiolytic efficacy of buspirone: the relationship between main and side effects. *Behavioural Pharmacology* 11(5):403-12
- Heinze,G y Ontiveros,M. 1998. La fitofarmacología como tratamiento alternativo en psiquiatría. *Salud Mental* V 1998; 6: 33-42
- Hidalgo R.B., Davidson J.R. (2000a) Selective serotonin reuptake inhibitors in post-traumatic stress disorder. *J Psychopharmacol* 14: 70-76
- Hidalgo R.B., Davidson J.R. (2000b) Post-traumatic stress disorder: Epidemiology and health-related considerations. *J Clin Psychiatry* 61S7: 5-13
- Kaplan.I.H. y Sadock.J.B. Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta psiquiátrica clínica.Capítulo XVI.Médica Panamericana.8ª Edición.Madrid-España.1999. p.p. 657-710.
- Kaplan I.H. y Sadock. J.B. (1998) *Manual de Psiquiatría de Urgencias*. Medica Panamericana. Buenos Aires. 2ª edición. (1998). P.p. 131 - 134
- Katzung.G.B.Farmacología Básica y Clínica. Capítulo XXII. Manual Moderno. 8ª Edición.2002.p.p. 415-434
- Kent B.M. y col.(2002). Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biological Psychiatry* 52 (10): 1008-1038
- Laakman G. Schüle C., Lorkowski G., Baghai T., Kuhn K, Ehrentauf S. (1998) Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology* 136: 357-366
- Labellarte M.J. Ginsburg GS. Walkup J.T. Riddle MA. (1999). The treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Biological Psychiatry*. 46(11): 1567-78

Lin D. and Parsons L. (2002) Anxiogenic-like effect of serotonin1B receptor stimulation in the rat elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 581–587

Martin P. (1998) Animal models sensitive to anti-anxiety agents. *Acta Psychiatr Scand* 98: 74-80

McGregor I.S., Dielenberg R.A. (1999). Differential anxiolytic efficacy of a benzodiazepine on first versus second exposure to a predatory odor in rats. *Psychopharmacology* 147: 174-181

Meunier, J.M., Shvaloff, A. Neurotransmisores, bases neurobiológicas y farmacológicas. *Polemos*. 2ª edición. Buenos Aires. 1999. p.p. 91-119

Naranjo-Rodriguez E.L. y cols. (2000) Anxiolytic-Like actions of melatonin, 5- Methoxytryptophol, 5- Hidroxitriptophol and Benzodiazepines on a Conflict procedure. *Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 24: 117-129

Orlandini A. (1999) El estrés. Qué es y cómo evitarlo. Capitulo II y III . Fondo de Cultura Económica No. 172. México. p.p. 17-44

Pelissolo A. (1999). Anxiolytic and hypnotic use by general hospital inpatients. The impact of psychopathology and general medical conditions. *General Hospital Psychiatry* 21(2):79-86

Pichot, P. y col. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson. 1ª Edición. Barcelona, España. 1995. p.p. 401-456

Pigott T.A. (1999) Gender differences in the epidemiology and treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 60:4-15

Pittler, H.M. and Edzard, E. 2000. Efficacy of Kava Extract for Treating Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:84-89

Psicoactiva . com (internet)

Ramboz S. (2002). Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behavior in the adult. *Nature* 416 :396–400

Rodríguez-Landa J.F., Contreras M.C (1998). Algunos datos recientes sobre la Fisiopatología de los trastornos por ansiedad. (*Rev Biomed* 1998; 9:181-191)

Salgado de Snyder y Díaz P.M (1998) La salud mental en poblaciones rurales. Trabajo presentado en la XX Reunión de Investigación del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Sept. 1998.

Salzman C., Goldemberg I. Bruce S.E., Martin B.K. (2001) Pharmacologic treatment of anxiety disorders in 1989 versus 1996: Results from the Harvard Brown Anxiety Disorders Research Program. *J Clin Psychiatry* 62:149-152

Sheehan D.V. (1999) Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 16-21

Shekhar A. Mc Cann U.D., Blanchard D.C., Davis M., Frey K.A., Liberzon I. (2001) Summary of a National Institute of Mental Health workshop: developing animal models of anxiety disorders. *Psychopharmacology* 157: 327- 339

Shekhar A. Mc Cann U.D., Blanchard D.C. (1999) Role of the basolateral amygdala in panic disorder. *Ann NY Acad Sci* 877:747-750

Snyder S.H. (2002) Serotonin sustains serenity. *Nature* 416:405-409

Stahl SM. (2002). Selective actions on sleep or anxiety by exploiting GABA-A/benzodiazepine receptor subtypes. *Journal of Clinical Psychiatry*. 63(3): 179-80

Tanaka M. y col. (2000). Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *European Journal of Pharmacology* 405(1-3):397-406

Tarantino L.M., Bucan M. (2000) Dissection of behavior and psychiatric disorders using the mouse as a model. *Hum Mol Genet* 9:953-965

Terney L.M. y cols. Diagnóstico clínico y tratamiento. (2000). 38ª Edición. Manual Moderno. 1001-1004.

[www.viatusalud.com](http://www.viatusalud.com) (internet)

[www.ugr.es](http://www.ugr.es) (internet)

Weiss S.M. y cols. (2000) Measurement of anxiety in transgenic mice. *Rev Neurosci* 11:59-74

Zarrindast M.R. y col. (2001) GABA<sub>A</sub> but not GABA<sub>B</sub> receptor stimulation induces antianxiety profile in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 69: 9-15