

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

TÍTULO DE PROYECTO

EFFECTO ANSIOLÍTICO DEL DIAZEPAM Y MIDAZOLAM  
EN DIFERENTES INTERVALOS DE ADMINISTRACIÓN

REPORTE DE INVESTIGACIÓN  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA  
P R E S E N T A:

MARIA DE LOS ANGELES CRUZ SÁNCHEZ

ASESORES: MAESTRA BENITA CEDILLO ILDEFONSO  
LIC. YASMIN DE JESUS ARRIAGA ABAD  
LIC. JOSÉ ESTEBAN VAQUERO CÁZARES

TLALNEPANTLA, EDO. DE MÉXICO ABRIL DEL 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Dedico este trabajo a:

A mis padres:

Por su amor y apoyo incondicional, los cuales me han ayudado a realizar mis metas.

A mis hijas:

Abigail y Liz porque su amor y sus logros me han impulsado a seguir adelante.

A mi esposo:

German que ha sido un gran apoyo para mi.

A mis asesores:

Benita, Yasmin y Vaquero, por su valiosa orientación, tiempo y dedicación en la realización de este trabajo.

Y principalmente a ti señor por tantas bendiciones.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
CAPÍTULO 1. Historia farmacológica de las benzodiazepinas.....	4
1.1. Absorción.....	6
1.2. Distribución.....	6
1.3. Tolerancia.....	7
1.4. Dependencia.....	8
1.5. Clasificación.....	9
CAPÍTULO 2. Benzodiazepinas y ansiedad.....	10
2.1. Definición de ansiedad.....	10
2.2. Tipos de ansiedad.....	14
2.3. Ansiedad.....	15
2.4. Los fármacos en el tratamiento de ansiedad.....	19
2.5. Consecuencia de los fármacos en el tratamiento de ansiedad.....	20
CAPÍTULO 3. Tipos de fármacos para el tratamiento de ansiedad.....	24
3.1. Midazolam.....	25
3.1.1. Mecanismo de acción.....	26
3.1.2. Vías de administración.....	26
3.1.3. Clasificación por vida media.....	27
3.1.4. Efectos secundarios.....	27
3.1.5. Tolerancia y dependencia.....	27
3.2. Diazepam.....	28
3.2.1. Mecanismo de acción.....	28
3.2.2. Vías de administración.....	28

3.2.3. Clasificación por vida media.....	29
3.2.4. Efectos secundarios.....	29
3.2.5. Tolerancia.....	30
3.2.6. Dependencia.....	30
3.3. La absorción y distribución de los fármacos.....	31
3.3.1. Tipos de absorción.....	32
3.3.2. Mecanismos de distribución.....	32
3.3.3. Metabolismo y excreción.....	33
3.4. Recomendaciones para el uso de medicamentos en los tratamientos de ansiedad.....	34

#### CAPITULO 4. Estudios experimentales de ansiedad con diazepam y

Midazolam en el laberinto en cruz.....	37
4.1. Justificación.....	40

#### CAPITULO 5. Método general..... 42 |

5.1. Experimento 1. Efecto ansiolítico del midazolam.....	43
Objetivo e hipótesis.....	43
Procedimiento.....	43
Resultados.....	44
Discusión.....	46
5.2. Experimento 2. Efecto ansiolítico del diazepam.....	46
Objetivo e hipótesis.....	47
Procedimiento.....	47
Resultados.....	49
Discusión general.....	51
Conclusiones.....	53

BIBLIOGRAFIA.....	54
-------------------	----

Las benzodiazepinas son usadas como tranquilizantes y son de los fármacos que producen menos efectos colaterales y menos tóxicas, se absorben por completo y se clasifican según su vida media (Hobbs y cols., 1998, Roberts y cols. 1998).

Las benzodiazepinas son las más recetadas para problemas de ansiedad, tensión y otros malestares relacionados con la ansiedad; la cual se define como un estado emocional que se parece un poco al miedo, como el estímulo perturbador que es el causante principal y no precede ni acompaña al estado actual, sino que es anticipado en lo futuro. Cuando se explica la conducta que surge con anticipación de un evento futuro, se plantea un problema (Estes y Skinner, 1941).

Esta investigación evaluó el efecto ansiolítico del diazepam y midazolam en un laberinto elevado en cruz, en diferentes intervalos de tiempo de administración (15 min, 30 min, 45min y 1hr respectivamente) antes de la prueba en el laberinto elevado en cruz (LEC). A 6 grupos independientes de ratas se les evaluó en el LEC: se colocó a cada rata individualmente en el centro del laberinto de frente a un brazo cerrado (después de inyectarles la droga o salina respectivamente), seguido por 5 min de libre exploración, y se grabó la sesión donde se registró el número de cruces y permanencia en los brazos. Los resultados mostraron el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas (diazepam y midazolam) observando en un mayor porcentaje de permanencia de tiempo en los brazos abiertos en los sujetos que se les administro la droga. Se concluye que el intervalo de tiempo de administración antes de la evaluación en el LEC de ambas benzodiazepinas es importante para observar en mayor magnitud el efecto ansiolítico con una sola administración.

A fines de la década de los 50', el descubrimiento de los efectos ansiolíticos y tranquilizantes de una nueva clase de compuestos neo- sintetizados llamados benzodiazepinas; señaló el comienzo de una nueva era en el tratamiento más efectivo y seguro de una variedad de estados de ansiedad, así como de la epilepsia y de los trastornos del sueño. El descubrimiento de las propiedades de las benzodiazepinas fue iniciado por profesionales especializados en química orgánica innovadores que proporcionaron la nueva benzodiazepina. Se observó que este compuesto producía una acción tranquilizadora única en los animales de laboratorio. El seguimiento de esta observación permitió establecer que estos compuestos tenían mecanismos de acción únicos, hasta entonces no descubiertos, y un margen de seguridad mucho mejor que el de los barbitúricos, los agentes sedantes o hipnóticos establecidos hasta ese momento. Más tarde se observó la eficacia, el espectro de acción único y el amplio margen de seguridad de las benzodiazepinas en los seres humanos; estas observaciones llevaron a programas de investigación dando como resultado el descubrimiento de cientos de compuestos potencialmente útiles y nuevos enfoques terapéuticos (Cedric, 1993).

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas, son los principales agentes empleados actualmente para aliviar la ansiedad y el insomnio, que está relacionado con el aminoácido inhibitor, ácido - amino abutirico (GABA) y no con las monaminas (Clark, 1990).

Los efectos clínicos de las benzodiazepinas biológicamente activas son cualitativamente semejantes, aún cuando ciertas benzodiazepinas han sido aprobadas y se comercializan específicamente con otros fines y no para el tratamiento de la ansiedad. Por ejemplo, el flurazepam y triazolam se expenden como hipnóticos mientras que el clonazepam se ofrece como anticonvulsivo (Clark, 1990).

Con la llegada de las benzodiazepinas el resto de los tranquilizantes han pasado casi a desuso; actualmente los derivados de las benzodiazepinas son los compuestos dominantes para el manejo de la

ansiedad generalizada como el diazepam, el clonazepam, el clorazepato dipotásico y el midazolam, que tienen una misma configuración química (Smith, 1993).

Ahora bien, a nivel clínico, la ansiedad es una enfermedad que se acompaña de trastornos psiconeuróticos como depresión, depresión neurótica crónica, pánico, agorafobia, trastornos obsesivos-compulsivos, alteración de la alimentación y de personalidad. La ansiedad es tratada con medicamentos ansiolíticos (benzodiazepinas) como el alprozolam, el clonazepam, el lorazepam, el diazepam y midazolam.

Las benzodiazepinas se administran a pacientes externos con ansiedad y síntomas de depresión; con respecto a los medicamentos existe evidencia del desarrollo de tolerancia a los efectos de ciertas drogas, y que no todas las drogas puedan ser moduladas por factores del aprendizaje, específicamente contextuales como ha sido demostrado por los estudios de Siegel (1975) basado en el modelo del condicionamiento pavloviano (Pavlov, 1927). La tolerancia se define como una disminución en la respuesta a una droga, cuando ésta es administrada repetidamente en la misma dosis. En esta investigación se evaluó al diazepam y midazolam, que tienen efectos sedativos, hipnóticos y ansiolíticos. Por lo que dentro del marco teórico en el capítulo uno se abordó la historia de las benzodiazepinas, su definición, absorción, tolerancia, dependencia y clasificación de las mismas; dentro del capítulo dos se habla de la ansiedad, sus antecedentes, conceptos de ansiedad, tipos, síntomas característicos y fármacos para el tratamiento de ansiedad, así como sus consecuencias.

En el capítulo tres se desarrollo el tema de tipos de fármacos para el tratamiento de ansiedad en especial midazolam y diazepam describiendo sus características de cada uno de ellos. El capítulo cuatro hace referencia a los estudios experimentales de ansiedad, la delimitación del problema, los objetivos generales y la justificación; dentro del capítulo cinco se encuentran descrita la metodología que se siguió dentro de la investigación, así como los resultados y las conclusiones del trabajo.



# CAPITULO 1

## HISTORIA FARMACOLÓGICA DE LAS BENZODIAZEPINAS.

Anteriormente no existían fármacos para el tratamiento de las enfermedades graves. Se empleaban grandes dosis de barbitúricos para calmar a los pacientes psicóticos excitados y la anfetamina se usaba para combatir la depresión aguda. En la actualidad existen un gran número de agentes para el manejo específico de la esquizofrenia, psicosis maniaco depresivas, estados de ansiedad y depresión (Clark, 1991). Denominados en forma general antidepresivos de segunda generación. Las benzodiazepinas han sustituido en grado importante a los agentes más antiguos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, por que los sedantes hipnóticos del grupo de las benzodiazepinas son similares a estos agentes antiguos; aunque pueden causar coma en dosis muy altas, no producen anestesia quirúrgica ni intoxicación mortal sin la presencia de otros fármacos con acciones depresivas en el SNC. Más aún, ciertos congéneres pueden antagonizar de una manera específica las acciones de las benzodiazepinas, sin desencadenar efectos importantes en su ausencia. Esta constelación de propiedades coloca a las benzodiazepinas en un grupo independiente de otros fármacos sedantes hipnóticos, e imparte un grado de seguridad que ha motivado que se desplacen en gran medida a fármacos más antiguos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad (Goodman y Gilman, 1996).

Clark (1991) cita que los derivados de las benzodiazepinas son los compuestos dominantes para el manejo de la ansiedad generalizada, a un cuando ciertas benzodiazepinas han sido aprobadas y comercializadas con otros fines; por ejemplo, el flurazepam, temazepam y triazolam se expenden como hipnóticos.

En los últimos años ha aumentado en grado extraordinario el uso de fármacos para combatir la ansiedad. Las benzodiazepinas comprenden la fracción mayor de los fármacos recetados, de este tipo, se ha estimado que el diazepam (valium), el clordiazepóxido (librium), respectivamente, fueron los fármacos más recetados en 1972, en la Unión Norteamericana.

En 1955, Sternbach (citado en Bevan, 1982) sintetizó varios compuestos, al tratar las quinozolinas, estructuras anulares de seis miembros, con varias aminas. Dos años más tarde se investigó uno de los productos y se observó inesperadamente que era un anillo de siete lados con efectos farmacológicos igualmente inexplicados. Desde esa época se han sintetizado y estudiado numerosas benzodiazepinas.

Greenblatt y Shader (1974) concluyeron que las benzodiazepinas son mejores clínicamente que el placebo, en el tratamiento de los pacientes neuróticos para disipar la ansiedad. Son útiles en el tratamiento de la depresión, cuando existen componentes importantes de angustia o agitación, pero carecen de acciones antidepresivas específicas, ya que no existen datos de que alguna benzodiazepina sea más eficaz que otra.

Las benzodiazepinas también son útiles en padecimientos espásticos del músculo esquelético, y en diversos trastornos convulsivos. El diazepam en la actualidad es el fármaco más indicado en el tétanos, el status epiléptico, en distensiones musculares (esguinces) y la intoxicación por estriquina.

También son los tranquilizantes más usados en el tratamiento del síndrome agudo de abstinencia de alcohol, el delirium tremens y las crisis por fármacos alucinógenos.

## 1.1.-ABSORCION.

Cuando se emplea para tratar la ansiedad o los trastornos del sueño, las benzodiazepinas se administran por vía oral. La velocidad de absorción oral de los medicamentos difiere de cierto número de factores.

En el estómago, los medicamentos débilmente básicos como las benzodiazepinas son absorbidos con mayor eficacia en medios con pH más alto como los que se encuentran en el duodeno, lo cual puede explicar en parte su comienzo más lento que el de los barbitúricos. La absorción oral del diazepam y del metabolito activo del clorazepato es más rápida que la de otras benzodiazepinas usadas comúnmente, en tanto que el oxazepam es absorbido a velocidad más baja. La biodisponibilidad de varias benzodiazepinas, incluyendo el clordiazepóxido y el diazepam, es poco confiable después de su inyección intramuscular (Katzung, 1986).

## 1.2.- DISTRIBUCIÓN.

El transporte de un medicamento en la sangre es un proceso dinámico en el cual las moléculas del mismo entran y abandonan los tejidos a velocidades que dependen de la circulación sanguínea, gradientes de concentración y permeabilidad. La liposolubilidad interviene de manera importante en la determinación de la velocidad a la cual la benzodiazepina entra al sistema nervioso central (SNC). Por ejemplo, el diazepam y triazolam son más liposolubles que el clordiazepóxido y lorazepam, así, los efectos en el SNC de estos últimos son de inicio más lento (Katzung, 1996).

### 1.3.- TOLERANCIA.

La tolerancia es una disminución en la reactividad a un fármaco después de una exposición continua, es una característica común del uso de las benzodiazepinas. En algunos casos, puede ser necesario aumentar la dosis a fin de mantener una mejoría sintomática o para inducir al sueño. Aún no son claros los mecanismos para el desarrollo de tolerancia a las benzodiazepinas, una causa pueden ser los cambios en la reactividad del sistema nervioso central (tolerancia farmacodinámica). Cuando el patrón del uso de sedantes se hace compulsivo se desarrollan complicaciones más graves, incluyendo dependencia física y tolerancia (Bertram, 1996).

La tolerancia se define como una disminución en la respuesta a una droga, cuando ésta es administrada repetidamente en la misma dosis, aunque también puede interpretarse como la ansiedad de incrementar la dosis de una droga después de repetidas administraciones para obtener el efecto inicial de ésta (Kalant 1971; citado en Poulos y Cappell, 1991). También la tolerancia puede ser afectada por factores ambientales, esta contribución es enfatizada por el modelo de condicionamiento de Pavlov (1927), en el cual el análisis de la tolerancia indica que los estímulos asociados a la administración de la droga provocan una respuesta condicionada compensatoria que atenúa los efectos incondicionados de la droga, dando como resultado la tolerancia.

En muchos países, cada año mueren personas adictas a la heroína u otras drogas, supuestamente por sobre dosis, pero muchos drogadictos mueren después de la administración de una dosis que podría no ser fatal, sugiriéndose que esto se debe a una falla en la tolerancia.

La tolerancia es afectada por varios factores: el tipo de fármaco, la dosis, vía de administración, tipo de tratamiento, edad, efecto conductual,

la historia de otros fármacos antes de la administración actual, entre otros. De acuerdo a este último se puede producir tolerancia cruzada que es el efecto causado por un medicamento después de estar bajo efectos de otros medicamentos anteriormente (File, 1985).

#### 1.4.- DEPENDENCIA.

Las propiedades consideradas deseables de alivio de la ansiedad, euforia, desinhibición e inducción del sueño han ocasionado un mal por el uso compulsivo de casi todos los fármacos clasificados como sedantes, tranquilizantes y ansiolíticos, dentro de los cuales están las benzodiazepinas. Las consecuencias del abuso de estos agentes pueden provocar dependencia que se definen en términos psicológicos como fisiológicos que son:

Dependencia física.- que puede definirse como un estado fisiológico alterado que requiere de la administración continua del fármaco para prevenir la aparición de un síndrome de supresión. Este síndrome se caracteriza por estados de ansiedad, insomnio y excitabilidad del SNC (sistema nervioso central) crecientes que pueden avanzar a convulsiones.

Dependencia psicológica.- pueden compararse con patrones conductuales neuróticos simples, difíciles de diferenciar de los patrones propios de los bebedores de café o los fumadores compulsivos. Todos los sedantes son capaces de producir dependencia física cuando se utilizan de manera crónica. Sin embargo, la gravedad de los síntomas de suspensión difiere entre los fármacos específicos y también depende de la magnitud de la dosis empleada inmediatamente antes de suspender su uso.

Cuando se administran dosis más altas de fármacos, la suspensión abrupta producirá signos de supresión más graves, la diferencia en la gravedad de los síntomas de supresión entre las benzodiazepinas se relaciona en parte con la vida media, ya que los fármacos con vida

media prolongada se eliminan lentamente para hacer posible la suspensión gradual con pocos síntomas físicos. El uso de fármacos con vidas muy cortas pueden producir signos de supresión incluso entre dosis, por ejemplo el triazolam, una benzodiazepina con vida media aproximada de cuatro horas produce ansiedad todo el día cuando se utiliza en el tratamiento de trastornos del sueño (Bertram, 1996).

### 1.5.- CLASIFICACIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS.

Los fármacos usados como tranquilizantes pueden actuar en el sistema nervioso central, en el sistema nervioso autónomo o ambos, y de algunos de ellos se conoce de modo parcial su mecanismo exacto de acción. Ya que las propiedades de tranquilización de estos fármacos se descubrieron casi por accidente, muchos de ellos fueron usados en situaciones diferentes como tranquilizantes.

Las benzodiazepinas, los barbitúricos y el nuevo sedante – hipnótico zolpidem, se fijan a la molécula de los conductos del cloruro que actúa como receptor de GABA\* pero no al propio sitio de fijación del GABA. Técnicas de clonación molecular muestran que el receptor GABA es una glucoproteína heterooligomérica, constituida cuando menos por tres subunidades distintas (alfa, beta y gamma) y con estequiometría (reacción química) aún desconocida. La combinación de estas tres unidades hace el funcionamiento fisiológico y farmacológico normal de la molécula GABA (Rang, 2000 y Bertram, 1996).

Los tranquilizantes de tipo benzodiazepina son el clorazepato dipotásico (tranxene), el clordiacepóxido (librium), el clonazepam (clonopin), el diazepam (valium), el oxazepam (sorax) y el midazolam (dormicum) son sustancias cristalinas e incoloras; con diferencias en la solubilidad porque el clordiacepóxido es bastante soluble en agua y el diazepam no lo es (Falconer, 1986).

\*ácido – amino abutírico

## CAPÍTULO 2

### LAS BENZODIAZEPINAS Y LA ANSIEDAD.

Dentro de los fármacos utilizados en el tratamiento de ansiedad están las benzodiazepinas, que han sustituido en grado importante a los agentes más antiguos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad, por que los sedantes hipnóticos del grupo de las benzodiazepinas son similares a estos agentes antiguos; aunque pueden causar coma en dosis muy altas, no producen anestesia quirúrgica ni intoxicación mortal sin la presencia de otros fármacos con acciones depresivas en el sistema nervioso central (SNC). Más aún, ciertos congéneres pueden antagonizar de manera específica las acciones de las benzodiazepinas, sin desencadenar efectos importantes en su ausencia. Esta constelación de propiedades coloca a las benzodiazepinas en un grupo independiente de otros fármacos sedantes hipnóticos, con un grado de seguridad que ha motivado que se desplacen en gran medida a fármacos más antiguos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad (Goodman y Gilman, 1996).

Para abordar las expectativas de los fármacos en el tratamiento de ansiedad, es necesario partir de un panorama que nos permita ubicar en el proceso histórico el avance sobre la producción teórica al respeto; para lo cual este capítulo se da a la tarea de describir algunos conceptos básicos para su mejor comprensión.

#### 2.1.- DEFINICIÓN DE ANSIEDAD.

Los derivados de las benzodiazepinas usadas para aliviar la ansiedad son actualmente, los fármacos dominantes en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. La ansiedad es un complejo de sensaciones subjetivas y conductas características (Trounce, 1993). Las sensaciones subjetivas consisten en tensión, aprensión, temor, preocupación y dificultad

para pensar o concentrarse. Estos signos y síntomas de ansiedad pueden ser también respuestas normales, apropiadas y beneficiosas ante situaciones amenazadoras o trágicas; pero la ansiedad toma dimensiones lesivas y médicamente significativas cuando es inapropiada para la situación o es funcionalmente incapacitante. Por tanto, la necesidad de diagnóstico y tratamiento está en función no sólo de los síntomas, sino también de su intensidad, duración y el grado hasta el cual interfieren con otras actividades (Cedric, 1993).

Puesto que la ansiedad es la característica principal de todos los desórdenes neuróticos, Zimbardo (1992), la describe como “ansiedad flotante libre” que se caracteriza por una ansiedad continua sin causa manifiesta alguna. La persona simplemente no sabe porque se siente de ese modo, lo cual a su vez genera más ansiedad; es decir, el paciente se siente muy enfermo. Está cansado y receloso; tiene acelerado el pulso y fatigada la respiración, de vez en cuando lo vence el miedo y la convicción de que está seriamente enfermo o que está a punto de morir (Pitts, 1969 citado en Zimbardo, 1992). Así, la ansiedad se define como la experiencia de aprehensión, tensión y miedo, sin que exista un determinante causal determinado (Rychlak, 1988).

Whittaker (1971) define a la ansiedad como un estado de tensión intrapsíquica con características motivadoras. La aprehensión, el temor o el presentimiento relativo a algún estímulo no claro, es un temor vago. La ansiedad como un estado de neurosis se caracteriza por ataques de ansiedad muy repentinos y graves.

Generalmente el individuo sufre de un sentimiento de ansiedad y ocasionalmente experimenta “ataques” o períodos de intensa ansiedad. Estos períodos de intensa tensión son generalmente acompañados de palpitaciones, temblor de las manos, excesiva sudoración y otros síntomas físicos.



Por otro lado Katahn (1966, citado en Whittaker, 1971) considera que las dificultades del aprendizaje en la escuela pueden originarse en trastornos emocionales, y en la ansiedad creada por la situación escolar misma. Por ejemplo, la ansiedad o la aprehensión acerca de un examen puede ser tan grande que aunque el estudiante sepa bien de que se trata, su capacidad para recordar sufre de manera muy marcada. También que la ansiedad muy elevada puede facilitar la ejecución en los estudiantes que poseen gran capacidad intelectual.

Las reacciones de ansiedad son las más comunes de todos los trastornos psiconeuróticos. Este tipo de enfermedades está caracterizado por ansiedad difusa y tensión nerviosa que aparentemente no se origina en ninguna situación ni en algún objeto en particular.

Skinner (1986), se refiere a la ansiedad como un estímulo que precede a un reforzador negativo intenso que tiene vastos efectos. Evoca una conducta que ha sido condicionada por la reducción de amenazas similares y provoca también respuestas emocionales.

Casi todos los estímulos aversivos van precedidos por un estímulo característico que puede llegar a producir ansiedad. Aunque es obvia la ventaja biológica de la evitación, la pauta emocional de la ansiedad no parece servir para ningún fin práctico. Puesto que el condicionamiento puede tener lugar como resultado de una sola asociación de estímulos, un hecho aversivo aislado puede conducir a un estado de ansiedad bajo control de ciertos estímulos incidentales.

Con relación a la ansiedad clínicamente, es un trastorno familiar que comúnmente es una fuerza productiva, las cuales requieren atención médica. La administración de fármacos ansiolíticos es la forma más común de reducir la ansiedad de modo que el paciente pueda manejarla (Clark, 1991).

Así mismo, Cueli (1976) afirma que la ansiedad es uno de los principales motivadores de la vida; puede ser productiva o destructiva. Productiva, cuando es poca o ligera y hace que el hombre no permanezca inmóvil en un punto muerto. Es destructiva cuando produce en el hombre una confusión total y lo imposibilita para conducirse en forma inteligente. La ansiedad puede variar en intensidad, haciendo que el hombre se comporte de diversas maneras, pudiendo llegar en situaciones extremas a la neurosis o a la psicosis. Para Sullivan (citado en Uriarte, 1976), la individualidad de cada persona está dada por la forma particular que tiene para manejar su ansiedad, ya que existe en todos los seres humanos.

La ansiedad también suele definirse fisiológicamente de acuerdo a las actividades del sistema nervioso autónomo y de la secreción de ciertas glándulas endocrinas (desde el enfoque Neurobiológico). Se puede observar directamente algunos cambios fisiológicos que supuestamente indican ansiedad, como por ejemplo la respiración acelerada y la sudoración, el ritmo cardiaco acelerado o una mayor secreción de adrenalina por las glándulas suprarrenales (Davison, 1980).

Gross (1994) define a la ansiedad como la evaluación de los síntomas psicopatológicos que le conceden una importancia primordial de las impresiones subjetivas inmediatas del individuo sobre sí mismo y su mundo. La ansiedad se deriva de negar parte de sí mismo; se le denomina crisis de identidad o inseguridad ontológica. La vívida descripción que un sujeto hace de su situación, sería la base para que un humanista tratara de entender la ansiedad.

## 2.2.- TIPOS DE ANSIEDAD.

Tal vez no exista en la psicología anormal otro tema tan importante y tan discutido como el de la ansiedad; ya que se le considera como uno de los síntomas de casi todas psicopatologías, además la ansiedad desempeña un papel importante en el estudio de la psicología, ya que muy pocos de nosotros pasamos una semana de nuestra vida sin experimentar en alguna forma, una emoción que todos coincidiríamos en llamar ansiedad o miedo. Davison (1980) considera a la ansiedad como un concepto, es decir, un estado no observable y útil para explicar e integrar datos, así como para elaborar hipótesis acerca de la manera en que las personas reaccionan ante la tensión, ya que se considera que la capacidad del individuo para minimizar su sensación de impotencia ante la amenaza, es un factor importante para determinar su grado de ansiedad. De hecho puede ser la variable más importante para explicar los altos niveles de ansiedad observados en trastornos de tipo neurótico.

Robert (1998) describe a la ansiedad como aprensión, tensión como anticipada a un peligro. Esto es, una respuesta a un estímulo externo. La ansiedad es un complejo de sentimientos subjetivos como tensión, miedo, inquietud, desamparo, aprensión, y dificultad en el pensamiento, concentración, o en el dormir. Los signos conductuales o fisiológicos que acompañan a la ansiedad pueden incluir dolores de cabeza, náusea, diarrea, taquicardia, respiración rápida, temblores, tensión muscular, inquietud y fatiga. Estos sentimientos, conductas y signos físicos son normales y apropiados como respuestas necesarias para sobrevivir en un mundo hostil (sirviendo como concomitante de un sistema de alarma conductual cognitivo y emocional), pero la ansiedad puede ser dañina cuando se lleva a los extremos.

Es importante mencionar la variedad de desórdenes de ansiedad citados en el manual de diagnósticos DSM-IV (1997), que clasifica los siguientes desórdenes de ansiedad:

- 1.- La agorafobia
- 2.- Trastorno de angustia sin agorafobia
- 3.- Agorafobia sin historia de trastorno de angustia
- 4.- Fobia específica
- 5.- Fobia social
- 6.- Trastorno obsesivo- compulsivo
- 7.- Trastorno por estrés postraumático
- 8.- Trastorno por estrés agudo
- 9.- Trastorno de ansiedad generalizada
- 10.- Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica
- 11.- Trastorno de ansiedad inducido por sustancias
- 12.- Trastorno de ansiedad no especificado sea incluido con el objetivo de poder acoger aquellos trastornos que se caracterizan por ansiedad o evitación fóbica prominentes, que no reúnen los criterios diagnósticos de los trastornos de ansiedad específicos ya mencionados (síntomas de ansiedad sobre los que se dispone de una información inadecuada o contradictoria).

### 2.3.- LA ANSIEDAD.

El hombre está rodeado por sentimientos de ansiedad desde el momento en que nace, desde la ansiedad de la madre en su preocupación de cuidarlo en forma apropiada, hasta la preocupación de la sociedad en general, en cuanto a salvaguardar el bienestar y seguridad de sus miembros. La amenaza a la seguridad del individuo puede ser real o imaginaria, pero en cualquier caso estas situaciones de ansiedad se pueden disminuir con patrones de conducta semejantes. El rechazo social, real o imaginario, es también una fuente de ansiedad (Cueli, 1976).

Para Sullivan (citado en Cueli, 1976), el hombre está constantemente luchando para disminuir las tensiones de su vida, y denominó euforia a la falta total de tensión encontrándose en el polo opuesto un estado de tensión semejante al observado en la psicosis. El hombre tratará de reducir cualquier tensión que ponga en peligro su seguridad.

La tensión puede surgir de dos fuentes: las necesidades orgánicas y la inseguridad social ambas productoras de ansiedad; ejemplo de las primeras serían la urgencia de agua o alimento; de la seguridad serían que el agua fuera dulce o que el alimento fuera una torta. La ansiedad puede variar en intensidad. Haciendo que el hombre se comporte de diversas maneras, pudiendo llegar, en situaciones extremas, a la neurosis o la psicosis. Para Sullivan la individualidad de cada individuo está dada por la forma particular que tiene para manejar su ansiedad, ya que está existe en todos los seres humanos (Cueli, 1976).

No siempre es fácil distinguir claramente entre ansiedad y miedo. Si tenemos miedo de una serpiente, podemos evitar aquellos lugares donde esos animales se encuentran; o si vemos inesperadamente a una serpiente y no hay forma de huir podemos aplastarla con una piedra. Por otra parte la ansiedad, es más difusa y vaga. Cuando estamos ansiosos, no siempre sabemos porqué nos sentimos así, o si nos volvemos ansiosos en una situación peligrosa, podríamos perder la cabeza y convertirnos en nuestros peor enemigo. En vez de matar a la serpiente intentar escapar por un terreno peligroso y caer en un precipicio o encontrar un nido completo de serpientes ( Rychlak, 1988).

Para, Skinner (1986), casi todos los estímulos aversivos intensos van precedidos por un estímulo característico que puede llegar a producir ansiedad, es decir, un estímulo que de manera característica, preceda a un reforzador negativo intenso que tiene vastos efectos. Este estímulo

evoca una conducta que ha sido condicionada por la reducción de amenazas similares y provoca también respuestas emocionales, por ejemplo; la víctima de un atraco no solamente entrega su cartera y muestra una posibilidad muy alta de huir, sino que también muestra una reacción emocional violenta. La ansiedad, que es crónica en un mundo en el que a menudo suceden “cosas malas”, produce desventajas tanto para el individuo como para la sociedad.

La ansiedad es un fenómeno universal, útil para la actividad individual ya que funciona como un estimulante y aumenta el rendimiento; sin embargo cuando resulta desproporcionada al estímulo se desarrolla un grado de ansiedad que interfiere seriamente con la vida del paciente. Es decir existen tres variables diferentes de manifestar la ansiedad:

Una es la ansiedad libre de variables en la cual el paciente se siente aprehensivo y tenso solamente.

La segunda ansiedad es producida por varios síntomas físicos como palpitaciones y resequedad de la boca debido a la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

Y la tercera son los estados fóbicos en los cuales el paciente experimenta situaciones con cierto temor. La más común, es la agarofobia en la que el sujeto está asustado de salir y precipita una ansiedad aguda al entrar en los supermercados o viajar en trenes o autobuses, etc. – el síndrome del ama de casa confinada a su hogar (Trounce, 1993).

Una gran parte del tratamiento de la ansiedad es mediante psicoterapia y medicamentos especialmente para cada situación ya que los síntomas físicos pueden controlarse mediante propanol y con algunas benzodiazepinas como el midazolam.

Por otro lado, Davison (1980) señala que la ansiedad es un estado emocional que se considera como uno de los síntomas de casi todas las psicopatológicas y en particular de los desórdenes neuróticos. Además la ansiedad desempeña un papel importante en el estudio de la psicología de las personas normales, ya que ésta sirve para evaluar el estado emocional de las personas, mediante un auto reporte donde dicen sus emociones entre ciertas situaciones estresantes con afirmaciones que se cuantifican; otra manera de evaluar la ansiedad consiste en observar la conducta manifiesta, reacciones movimientos que reflejan el estado emocional interno. Por ejemplo se juzga que una persona es ansiosa cuando se le ve temblar, comerse las uñas o evadir una situación.

En su intento de comprender los trastornos provocados por la ansiedad, los psicólogos han utilizado tres enfoque conocidos: el psicoanalítico, el del aprendizaje y el biológico.

En el enfoque de aprendizaje los investigadores vinculan la ansiedad general con la aprendida. Es decir en el laboratorio, los investigadores pueden hacer que las ratas estén crónicamente ansiosas, propensas a contraer úlceras aplicándoles descargas eléctricas imprevisibles (Schwartz, 1984). Así mismo otro ejemplo es, como la víctima de la violación que manifiesta sentimientos de ansiedad cuando vuelve a su antiguo barrio, los animales se muestran aprehensivos en el ambiente de su laboratorio. En el caso de muchas víctimas del “síndrome del estrés “postraumático, la ansiedad crece ante cualquier recordatorio del trauma.

Cuando los shock llegan a ser previsibles – están precedidos por un estímulo condicionado dado - el temor de los animales se concentra en ese estímulo y se relaja cuando desaparece. Lo mismo puede suceder con los temores humanos, alguien puede chocar su automóvil por no ver el anuncio de alto; después, y durante varios meses experimenta un espasmo de inquietud cuando se aproxima un automóvil cualquiera por una calle lateral. Los temores condicionados pueden perdurar mucho después de que hayamos olvidado las experiencias que los originarios (Jacobs y Nadel, 1985).

Alguien también puede aprender ese temor mediante el aprendizaje basado en la observación: es decir, observando los miedos de terceros. Así, los monos salvajes transmiten a sus crías el miedo a las serpientes, y los padres humanos transmiten sus temores a los hijos. Si uno evita o esquiva la situación temida se atenúa la ansiedad y ello refuerza la conducta fóbica (Myers, 1994).

Los investigadores de orientación biológica explican nuestra inclinación a la ansiedad en términos evolutivos, genéticos y fisiológicos. Es decir, los seres humanos parecen biológicamente programados para temer a las alturas, las tormentas, las serpientes y a los insectos, los peligros afrontados por nuestros antepasados. Es típico que los actos compulsivos exageren las formas de conducta que contribuyeron a la supervivencia de nuestra especie. El lavado higiénico se convierte en el lavado ritual de las manos (Rapoport, 1989 citado en Myers 1994).

## 2.4.- LOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE ANSIEDAD.

Los agentes usados en la prevención y en el tratamiento de la ansiedad, los síndromes de ansiedad y los trastornos por pánico son las benzodiazepinas y la buspirona como fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos de las sensaciones, los pensamientos y las conductas; en la actualidad se clasifican de acuerdo con sus usos en el tratamiento de las enfermedades o las condiciones identificadas como la epilepsia, la ansiedad y los trastornos por ansiedad, depresión, los ataques de pánico o los trastornos del sueño (p. ej. el insomnio). En contraste con el pasado, era usual clasificar estos agentes de acuerdo con su clase química – por ejemplo barbitúricos o benzodiazepinas - o de acuerdo con sus efectos farmacológicos generales, como sedantes, hipnóticos o depresores del sistema nervioso central. Además de su uso en la ansiedad, las benzodiazepinas han tenido amplia aplicación clínica en la anestesia y como relajantes musculares (Cedric, 1993).



Así mismo, Clark (1995) considera al diazepam como un relajante del músculo esquelético porque deprime las vías reflejas, se describe también para aliviar los espasmos musculares espontáneos y los asociados a procedimientos como la endoscopia.

## 2.5.-CONSECUENCIA DE LOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE ANSIEDAD.

Si bien las benzodiazepinas tienen un amplio margen de seguridad con la administración aguda (cuando se comparan las dosis necesarias para reducir la ansiedad y promover el sueño con las dosis que dan como resultado depresión respiratoria), no están desprovistas de efectos adversos. La variabilidad entre los pacientes del curso temporal de acción y la farmacocinética presenta problemas en cuanto al uso clínico efectivo. Todas las benzodiazepinas son por lo menos aditivas en sus efectos con otros depresores del SNC, como los opioides o el alcohol.

Además, con la administración crónica, todas tienen el potencial de abuso y dependencia con un nivel de riesgo, en términos de prevalencia, similar al de las bebidas alcohólicas (es decir, aproximadamente del 5 al 10% de las personas están expuestas). En la actualidad, el mayor empleo de las benzodiazepinas es para el alivio de la ansiedad y como agentes hipnóticos como el diazepam y midazolam (Cedric, 1993).

A pesar del extendido uso de las benzodiazepinas, se desconoce en gran parte su indicación específica. La mayoría de los médicos no psiquiatras las prescriben como calmantes, hipnóticos o para trastornos “psicológicos” no bien entendidos ni diagnosticados, por ello, no es extraño que sean los medicamentos que más se venden, lo cual representa además un problema de farmacodependencia.

Las consecuencias sociales y conductuales a largo plazo por este uso masivo y persistente por un número importante de la población, se desconoce; pero se debe tomar en cuenta como modificadores de la bioquímica cerebral, pueden tener riesgos. Algunos autores como Garattini (1973 citado en Uriarte, 1983) piensa que sería más favorable sustituir las drogas por métodos de aprendizaje adecuados que resuelvan el problema de adaptación a las diferentes situaciones de tensión y conflicto de las personas normales; pero por el momento no parece haber una terapia adecuada y accesible que esté al alcance de la enorme cantidad de seres que padecen estos síntomas y por ello, la terapia más sencilla es por el momento la droga (Uriarte, 1983).

- Las benzodiazepinas son eficaces en el alivio de la ansiedad, pero tienen sus desventajas al utilizarse por períodos prolongados, más de dos semanas pueden desarrollar síntomas de abstinencia, como son la ansiedad e insomnio durante algunos días.

Después de dosis prolongadas y grandes pueden presentarse ataques de histeria, síntomas psicóticos, dolores musculares y contracciones espasmódicas. Suele aparecer antes de una semana de haber suspendido el medicamento y más temprano si es de acción corta. Esto sugiere que se desarrolle cierta dependencia; en los casos graves, los pacientes quizá requieren muchas semanas para recuperarse. Estos individuos requieren una abstinencia lenta y paulatina del medicamento durante varias semanas (Trounce, 1993).

Scherer (1983) clasifica a las benzodiazepinas como, tranquilizantes menores y afirma que tienen diversos efectos adversos, pero con todos ellos aparecen somnolencia, especialmente en los comienzos del tratamiento. También pueden causar depresión y desencadenar intentos de suicidio.

Desde hace tiempo se sabe que algunos agentes como el clordiacepóxido, el clorazepato dipotásico y el diazepam ocasionan dependencia física y psicológica, aunque éstas pueden surgir con el empleo de otros agentes. Por ningún motivo se interrumpirá repentinamente el consumo de los tranquilizantes (mayores y menores) después del uso duradero, porque pueden surgir síntomas de abstinencia, como vómito, contracciones musculares, temblores, confusión, alucinaciones y convulsiones. La abstinencia repentina puede hacer que reaparezcan los síntomas previos, como angustia, anorexia e insomnio.

Los agentes de este grupo también pueden ser objeto de abuso por parte de sujetos no hospitalizados, que a veces incrementan por sí solos las dosis cuando surge tolerancia. Para evitar esta última complicación se necesita supervisión médica minuciosa en relación con el número de tabletas utilizadas en un lapso dado.

Dependiendo de la dosis, los medicamentos producen sedación, hipnosis, anestesia, coma y la muerte. No está claro el mecanismo exacto por el cual producen dependencia psíquica y física. Las benzodiazepinas pueden clasificarse farmacocinética mente en compuestos de acción corta y prolongada. Lo que resulta evidente es que lo repentino del inicio de los síndromes de supresión así como de su gravedad, está en función de la vida media del compuesto. Los que tienen vida media de 8 a 24 horas producen un síndrome de supresión grave de rápida evolución, en tanto aquellos con vida media más prolongada, como 48 a 96 horas producen síndromes de supresión de inicio más lento y menos grave, pero con duración más prolongada. Los fármacos con vida medias muy breves ( menos de cuatro horas) por lo general no pueden tomarse con bastante frecuencia para mantener concentraciones altas de medicamentos y rara vez se le relaciona con reacciones de supresión - síndromes de abstinencia-, (Bertram, 1996).

Nadie sabe cuántas personas son dependientes de los sedantes. Gran parte de la dependencia probablemente es psicológica, posiblemente con base en la necesidad de estos medicamentos como una forma de tratamiento de reemplazo (Bertram, 1996).

## CAPÍTULO 3

### TIPOS DE FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE ANSIEDAD

El fármaco que modifica las funciones mentales recibe el nombre de psicotrópicos, y en esta categoría se incluyen narcóticos, sedantes, alcohol, alucinógenos y agentes psicoterapéuticos. El grado de cambios psíquicos depende del fármaco, de su dosis y del paciente.

Existen dos tipos fundamentales de agentes psicoterápicos: tranquilizantes y antidepresivos. Los primeros pueden subdividirse en mayores y menores. Los tranquilizantes se usan para combatir grados diversos de angustia, los menores, por lo regular se utilizan en el tratamiento de ansiedad moderada, neurosis y problemas psicomáticos. Los mayores se emplean más bien para combatir psicosis.

Dentro de los tranquilizantes menores están las benzodiazepinas que son empleadas en el tratamiento de neurosis, trastornos psicomáticos, angustia y tensión. Por ejemplo el clordiazepóxido y el diazepam pueden utilizarse en las crisis de retraining alcohólico agudo, en problemas de ansiedad. Estos agentes psicoterápicos pueden administrarse en un hospital general y en sitios dedicados al tratamiento de enfermedades mentales (Sherer, 1983).

Las benzodiazepinas comprenden la fracción mayor de los fármacos recetados para la ansiedad; Bevan (1982) afirma que el diazepam (valium) y el clordiazepóxido (librium) fueron los fármacos más recetados en 1972, en la Unión Norteamericana para la ansiedad o angustia. Tal como ocurre con el insomnio, la ansiedad es un síntoma y no una enfermedad, y no debe eliminarse sin prestar atención primaria a problemas subyacentes. La administración de un ansiolítico no es un sustituto válido del tiempo e interés del médico.

Los resultados de su consumo en muchos estudios animales y clínicos, han demostrado que los fármacos más usados como ansiolíticos son los barbitúricos, los propanedoles y las benzodiazepinas que poseen notables efectos, la agresión y la inhibición en animales y disminuye la ansiedad en el ser humano.

No se sabe si la gran aceptación, que tienen las benzodiazepinas se relaciona con su menor número de efectos adversos o por su mecanismo de acción totalmente diferente de otros sedantes.

Las propiedades farmacocinéticas de las benzodiazepinas determinan en parte su uso clínico. En general, estos fármacos se absorben bien, se distribuyen ampliamente y se metabolizan en alto grado con muchos metabolitos activos. En particular el diazepam y el lorazepam se distribuyen de manera rápida, y extensa en los tejidos, así el inicio de acción es muy rápido (Bertram, 1996).

Las benzodiazepinas tienen dos aspectos importantes que limitan su utilidad. El primero es un notable efecto sedante, que no es recomendable en el tratamiento; y el segundo es que su depuración corporal es muy baja, lo que corresponde a vidas medias de 20 a 40 horas (Bertram, 1996).

### 3.1.- MIDAZOLAM.

Las respuestas psicológicas, de conducta y fisiológicas que caracterizan la ansiedad pueden asumir varias formas. Típicamente, la ansiedad se acompaña de aumento del estado vigilia, tensión motora e hiperactividad autónoma. Algunos integrantes de las benzodiazepinas son compuestos dominantes para el manejo de la ansiedad generalizada, aun cuando han sido aprobadas y comercializadas para otros fines; por ejemplo, el flurazepam, el lorazepam, el temazepam y el diazepam se expenden como hipnóticos; ya que se clasifican como sedantes hipnóticos (Bertram, 1996 y Katzung, 1999).

Así el midazolam y el diazepam se han empleado como ansiolíticos, y a continuación se describen sus estructuras:

El midazolam es un compuesto de acción corta que posee la ventaja de ser más soluble en agua y menos irritante que otras benzodiazepinas inyectables.

### 3.1.1.- MECANISMOS DE ACCIÓN.

El mecanismo de acción exacto del midazolam es que deprime al sistema nervioso central (SNC) en los niveles límbicos y subcortical del cerebro. El transporte de un fármaco en la sangre es un proceso dinámico en el cual las moléculas del fármaco entran y salen de los tejidos a velocidades que dependen del flujo sanguíneo, (de los gradientes de concentración y las permeabilidades). La solubilidad en los lípidos es importante para determinar la velocidad a la que una benzodiazepina Penetra en el SNC. Así, el midazolam es más soluble que el diazepam (Smith, 1993).

### 3.1.2.- VIAS DE ADMINISTRACIÓN.

Las benzodiazepinas cuando se utilizan para el tratamiento de ansiedad o los trastornos del sueño, suelen utilizarse por vía oral. Las velocidades por vía oral dependen de varios factores, como la lipofilidad. Cuando el midazolam se utiliza para procedimientos anestésicos es más hidrosoluble que el diazepam y menos irritante. Se administra a menudo por vía intravenosa, de 15 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia general. Las benzodiazepinas son útiles en la anestesia como premedicación; también pueden usarse para sedación transoperatoria y junto con otros medicamentos como parte de la anestesia equilibrada (Katzung, 1999).

### 3.1.3.- CLASIFICACIÓN POR VIDA MEDIA.

La absorción del midazolam en el tejido muscular es rápida después de la administración, las concentraciones máximas se alcanzan a los 30 minutos. Se metaboliza al 100% y sus metabolitos prácticamente carecen de efecto terapéutico ya que inmediatamente se conjugan con ácido glucorónico. Su vida media de eliminación es de 1.5 – 2.5 horas; y entre el 60% - 70% se elimina por vía renal, el resto por el hígado. El 95% se une a las proteínas es por esta razón que atraviesa las barreras placentarias durante el embarazo (Smith, 1993).

### 3.1.4.- EFECTOS SECUNDARIOS.

Si se administra el midazolam rápidamente o en dosis elevadas en pacientes ancianos o con insuficiencia respiratoria previa, se puede presentar depresión respiratoria severa; por lo tanto debe disponerse del equipo de reanimación cardiopulmonar. Se recomienda precaución en pacientes que están tomando eritromicina ya que puede desencadenar efectos secundarios como son náusea, taquicardia y pérdida de la conciencia (Thomson, 2002).

En general sus efectos secundarios del midazolam son cefalea, sobredosificación, movimientos involuntarios, combatividad, variaciones en la presión arterial y frecuencia del pulso, náusea, vómito, hipo, dolor en el sitio de inyección y un significativo efecto depresor respiratorio. Este último con la ocasional dosis excesiva, puede producir una severa depresión respiratoria o un paro cardíaco (Pacheco, 1993).

### 3.1.5.- TOLERANCIA Y DEPENDENCIA.

Las benzodiazepinas como el midazolam y el diazepam no deben combinarse con alcohol u otros depresores ya que existe la posibilidad de abuso y adicción, tampoco se deben suspender en forma repentina



por que pueden ocurrir síntomas de suspensión: como dolor de cabeza, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad; en casos graves podrían aparecer la desrealización, despersonalización, hiperacusia, falta de sensibilidad y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o ataques epilépticos (Pacheco, 1993).

### 3.2.- DIAZEPAM.

El diazepam es uno de los compuestos más prescritos para el alivio sintomático de la ansiedad, tensión y otros malestares asociados con desórdenes psiquiátricos. Es útil en el tratamiento de espasmos musculares, reflejos debido a traumas locales (heridas, inflamación); ya que es el más notable en la relajación de los músculos esqueléticos.

El diazepam es un miembro de los tranquilizantes benzodiazepínicos que ejercen efectos ansiolíticos sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivos (Diccionario de especialidades, 2002).

#### 3.2.1.- MECANISMOS DE ACCIÓN.

Se sabe que el diazepam deprime el sistema nervioso central a los niveles límbico y subcortical del cerebro. Como anticonvulsante, suprime la diseminación de la actividad convulsiva producida por focos epileptógenos en corteza, tálamo y estructuras límbicas (Smith, 1993).

#### 3.2.2.- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

Si el diazepam es administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas a los 30 – 90 min después de su ingestión, en la inyección intramuscular la absorción es completa, aunque no siempre más rápida que por vía oral (Katzung, 1999).

### 3.2.3.- CLASIFICACIÓN POR VIDA MEDIA.

Su vida media del diazepam es de 30 horas porque es un medicamento de larga duración. Además que el diazepam se metaboliza a metabolitos farmacológicamente activos como N-desmetil-diazepam, que permite que el diazepam administrado por vía oral se absorba rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a los 30 – 90 min después de su ingestión. En la inyección intramuscular la absorción es completa aunque más lenta que por vía oral. Se distribuye por medio de las proteínas plasmáticas que atraviesan las barreras de sangre – encéfalo y placentarias.

El diazepam y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, la vida media de eliminación podría prolongarse en recién nacidos, ancianos y pacientes con enfermedades hepáticas (Smith, 1993).

### 3.2.4.- EFECTOS SECUNDARIOS.

Smith (1993), cita que los efectos secundarios comunes del diazepam son somnolencia, ataxia y fatiga, agitación, visión borrosa y confusión; también puede tener efectos tóxicos hepáticos y renales que se presentan en raras ocasiones. Lo que si puede producirse es la dependencia física con la administración crónica del diazepam, más comúnmente con dosis altas, pero ocurre también con las dosis terapéuticas; por lo tanto la brusca suspensión del fármaco puede precipitar crisis comiciales, incluyendo estados epilépticos.

También Tiziani (1996) describe, que los efectos adversos del diazepam son somnolencia, fatiga, ataxia, hipotensión, depresión, confusión, mareo, habla confusa, alteraciones visuales, estreñimiento, retención urinaria, incontinencia o ambas, cambios de salivación, erupción cutánea y trastornos del sueño.

### 3.2.5.- TOLERANCIA.

La vida media de eliminación del diazepam podría prolongarse en recién nacidos, ancianos y pacientes con enfermedades hepáticas; en deficiencias renales no cambia la vida media del diazepam por eso deberán utilizarse dosis reducidas para pacientes ancianos y debilitados, deberán observarse las precauciones usuales al tratar pacientes con función hepática o renal disminuida. Ya que el consumo del diazepam trae como consecuencia la tolerancia porque puede desarrollar cierta pérdida de respuesta a los efectos de las benzodiazepinas tras el uso repetido del valium por un tiempo prolongado (Clark, 1990).

### 3.2.6.- DEPENDENCIA.

El uso de benzodiazepinas y agentes similares a las mismas pueden llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, es también mayor en pacientes predispuestos con una historia de abuso de drogas o alcohol (Diccionario de especialidades, 2002).

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física con el diazepam; la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia como dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. Como el riesgo de fenómenos de abstinencia y rebote de ansiedad, se recomienda que la dosis se disminuya de manera gradual (Thomson, 2002).

Se sabe que ocurren reacciones paradójicas como la inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusión, rabia, pesadillas, alucinaciones psicosis y comportamiento inapropiado; cuando se utilizan benzodiazepinas en niños y ancianos es más probable que estas reacciones adversas ocurran.

Como ocurre en todos los medicamentos no debería administrarse durante el primer trimestre del embarazo o en periodos de lactancia a menos que sea absolutamente indispensable (Guía profesional de medicamentos, 1993).

### 3.3.-LA ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS.

Generalmente, puede suponerse que las benzodiazepinas actúan directamente sobre aquellos agentes del SNC que indican las funciones modificadoras de la conducta. Es muy probable que las Benzodiazepinas causen efecto sobre el estado de ánimo y emociones de las personas, debido a sus acciones sobre el sistema límbico -amígdalas e hipocampo- (Smith, 1993).

Las benzodiazepinas actúan sobre los sistemas supramedular, reticular y cerebeloso (especialmente con el diazepam). Así el diazepam tiene efectos medulares demostrables, por ejemplo, el aumento de la reducción de las manifestaciones subjetivas, de la conducta del temor, la ansiedad en el ser humano y los animales. En los animales de experimentación, esto se refleja en la conducta sumisa y relajada, con reducción de los sucesos autónomos (tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, piloerección) concomitantes de la conducta de temor y huida. Por otro lado, en los sistemas de la conducta operativos; las benzodiazepinas dan como resultado el incremento de las conductas aprendidas que habían sido suprimidas por la introducción de un castigo concomitante. Esta prueba se ha usado con frecuencia como uno entre muchos modelos de ansiedad. En el ser humano se observan cambios análogos de la ausencia de tensión y ansiedad (Cedric, 1993).

### 3.3.1.- TIPOS DE ABSORCIÓN.

Oral. Si bien las benzodiazepinas son efectivas por vía oral, hay significativas diferencias entre ellas. El diazepam, el flurazepam y el desmetildiazepam (el metabolito activo formado en el estómago después de la administración del profármaco clorazepato) están entre los agentes que se absorben más rápidamente; por otra parte, el oxazepam es uno de los agentes que se absorbe más lentamente.

Intramuscular. Debe evitarse la administración por vía intramuscular (IM) del diazepam y el clordiazepóxido porque la biodisponibilidad por esa vía es mala y errática. El midazolam y el lorazepam se encuentran en el mercado con presentaciones para uso intravenoso (IV) e IM. Por eso es posible que la biodisponibilidad de varias benzodiazepinas, incluyendo clordiazepóxido y diazepam, no sean confiables después de su inyección intramuscular (Katzung, 1986).

Intravenosa. La mayoría de las benzodiazepinas son poco solubles en agua y no están disponibles para uso por vía IV. Los agentes útiles por esta vía son el diazepam y midazolam, los dos agentes usados en las técnicas de sedación consciente. El diazepam administrado por vía IV puede ser doloroso y algunas veces puede ser seguido por el desarrollo de flebitis, pero esta vía es bastante útil para el manejo de las convulsiones, en las técnicas de sedación consciente y durante la anestesia (Katzung, 1986).

### 3.3.2.- MECANISMOS DE DISTRIBUCION.

Todas las benzodiazepinas en uso se unen a las proteínas plasmáticas en un 50% o más. Su distribución hacia los tejidos como al cerebro se correlaciona con la liposolubilidad; el diazepam no sólo tiene absorción más rápida desde el intestino que el clordiazepóxido, sino que tiene

mayor liposolubilidad y distribución más rápida hacia el SNC. Hay una localización selectiva primero en la sustancia gris y luego en la sustancia blanca, incluyendo la mielina de los nervios periféricos. El diazepam se acumula en el tejido adiposo como sus metabolitos desmetildiazepam y oxazepam (Bertram, 1999).

El transporte de una benzodiazepina en la sangre es un proceso dinámico en el cual las moléculas del fármaco entran y salen de los tejidos a velocidades que dependen del flujo sanguíneo, los gradientes de concentración y las permeabilidades. La solubilidad en los lípidos es primordial para determinar la velocidad a la que un sedante o fármaco penetra en el sistema nervioso central (SNC). Por ejemplo, el diazepam y triazolam son más liposolubles que el clordiazepóxido y el lorazepam; así, los efectos en el SNC de estos últimos son de inicio más lento (Katzung, 1986).

La redistribución del fármaco apartir del SNC a otros tejidos es una característica importante de la biodisposición de las benzodiazepinas. Se distribuye rápidamente desde el encéfalo, primero a tejidos muy perfundidos como el músculo esquelético y posteriormente al tejido adiposo, con baja perfusión. Estos procesos contribuyen a la terminación de sus principales efectos en el SNC. Las velocidades de transformación metabólica y eliminación son demasiado bajas en los seres humanos para explicar el corto tiempo que se requiere para disipar los efectos farmacológicos mayores (Bertram, 1999).

### 3.3.3.- METABOLISMO Y EXCRECION.

Las benzodiazepinas finalmente son metabolizadas por N-dealquitación o hidroxilación por los sistemas microsomales hepáticos, seguido por la conjugación para formar glucurónidos inactivos que son excretados en la orina. La duración de la acción de los diferentes compuestos está en función de tres procesos interactivos:

- 1) La aparición de la tolerancia funcional aguda y crónica.

2) La cinética del metabolismo de todos los compuestos (excepto el oxazepam y el lorazepam) a los metabolitos activos con duración de acción más prolongada que la de los compuestos madre.

3) Y el metabolismo a los metabolitos inactivos.

No sólo los compuestos difieren en términos de comienzo y la duración de la acción, sino que también hay una notable variabilidad entre los pacientes en cuanto a la velocidad de comienzo y duración de la acción. Además y posiblemente relacionada con la tolerancia aguda; hay una amplia discrepancia entre los efectos observados y percibidos de estos agentes y los niveles en la sangre (y en el cerebro).

Tomando al diazepam como ejemplo, sus efectos percibidos son evidentes en pocos minutos a media hora después de la administración Oral, los efectos parecen desaparecer en 3 o 4 horas. En contraste, el nivel sanguíneo pico del diazepam no se produce hasta después de 1 a 2 horas y el nivel sanguíneo permanece elevado durante 6 horas o más, lo cual es compatible con la vida media farmacocinética que varía de 20 a 100 horas. El régimen usual de administración del diazepam es comparable con los efectos observados que requieren dosis cada 4 horas y no con los niveles sanguíneos y la vida media (Cedric, 1993).

### 3.4.- RECOMENDACIONES PARA EL USO DE MEDICAMENTOS EN LOS TRATAMIENTOS DE ANSIEDAD.

Los principios tradicionales en el tratamiento de los síndromes de supresión también son aplicables a la supresión de sedantes.

El paciente se estabiliza a cualquier dosis que se requiera para producir un abatimiento de los síntomas y signos y luego se suspende el medicamento de manera gradual.

Si se ha abusado del consumo de medicamentos de acción corta, se sustituyen por fenobarbital como el agente farmacológicamente equivalente al mismo. Si se han utilizado compuestos de acción prolongada con el

mismo medicamento. El paciente se estabiliza a cualquier dosis que se requiera para producir un abatimiento de los síntomas y signos y luego se suspende el medicamento gradualmente. El ritmo de decremento es de 15 a 25 % de la dosis diaria al principio del tratamiento, con disminuciones posteriores del 5 al 10%; por lo general la desintoxicación completa puede lograrse en menos de dos semanas (Bertram, 1996).

Las benzodiazepinas tienen dos aspectos importantes que limitan su utilidad. El primero es un notable efecto sedante, que no es recomendable en el tratamiento del estado epiléptico ni en la terapéutica crónica. En los niños se puede manifestar hiperactividad paradójica. El segundo problema es la tolerancia en la cual las convulsiones pueden responder al principio pero es posible que en unos cuantos meses la mejoría inicial disminuya por eso estos compuestos con frecuencia no pueden utilizarse como antiepilépticos (Bertram, 1996).

Scherer (1983) recomienda:

1.- Que cuando se estén aplicando benzodiazepinas, se supervise las actividades de la vida diaria, en especial si se advierte somnolencia.

2.- Observar que puede surgir dependencia física y psíquica, por lo que hay que señalar al médico si el sujeto pide otro medicamento o desea que se le aumente la dosis; también se debe recomendar al paciente y a la persona que lo tenga a su cargo, las mismas observaciones una vez que este en su casa.

3.- Vigilar que el enfermo ingiera únicamente el número ordenado de tabletas o cápsulas y no aumentar o disminuir la dosis sin consultar al médico.

4.- Conservar los medicamentos fuera del alcance de los niños.

5.- Señalar al médico cualquier efecto insólito o cambio físico, pues el decidirá el curso a seguir en estos casos y explicarle los efectos adversos.



6.- Si surge somnolencia el enfermo no debe conducir vehículos, manejar maquinaria pesada o participar en tareas que puedan ser peligrosas.

7.- El paciente no ingerirá otros medicamentos “populares” sin consultar al médico.

8.- Deberá cumplir con todas las recomendaciones para el consumo del medicamento aun en su dieta.

9.- Está prohibido el consumo de bebidas alcohólicas, salvo que lo permita el médico.

## CAPÍTULO 4

### TRATAMIENTO DE ANSIEDAD CON FÁRMACOS Y LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES.

Las benzodiazepinas además de emplearse como hipnótico se utilizan ampliamente como tranquilizantes menores en los pacientes ansiosos. Existen receptores específicos para las benzodiazepinas que al parecer potencian la acción de una sustancia denominada GABA que es producida por el cerebro y deprime la función cerebral.

Todas las benzodiazepinas tienen el mismo efecto, ya sea tranquilizante y sedante, pero varían en cuanto a la duración de su acción. La variación se debe a las diferentes velocidades de degradación en el cuerpo y algunas de ellas producen productos de degradación que son por sí mismos sedantes y prolongan su acción. Las benzodiazepinas son eficaces en el alivio de la ansiedad, no obstante tienen dos desventajas:

- 1.- Son menos eficaces con el uso prolongado.
- 2.- Sí el medicamento se suspende en forma súbita, aún después de un período corto de uso (p. ej. dos o tres semanas), pueden desarrollarse síntomas de abstinencia, como son la ansiedad e insomnio durante algunos días.

Por lo tanto, sólo deben usarse para la ansiedad, si ésta es grave e incapacitante; el tratamiento debe instituirse con la dosis efectiva más baja, pero no más de dos a tres semanas y combinados con otra terapia, como la conductual o cognitiva (Trounce, 1993 y Muller, 1981).

Los modelos animales de la ansiedad implican necesariamente procesos psicobiológicos que interfieren, tales como capacidad del motor (caminar, asicalarse, pararse), motivación (privación del alimento o agua), de los estímulos completos del dolor que aprende y la memoria. La ansiedad puede

Ser medida y evaluada en el laberinto elevado en cruz de manera etológica con ratas, administrándoles benzodiazepinas para medir también la tolerancia. Así, que el laberinto en cruz ha sido farmacológicamente validado para ratas y ratones, es un aparato sensitivo a las acciones ansiolíticos y ansiógenicas de las drogas (File, 1993).

Por otro lado, la ansiedad producida por el miedo puede provocar situaciones intolerables tanto en personas como en los animales, en este caso la ansiedad que produce estar en situaciones restringidas como los laberintos (en el caso de las ratas). El laberinto elevado en cruz es un modelo de ansiedad que se deriva de una serie de experimentos clásicos realizados por Montgomery (1955), quien observó que las ratas exploraban callejones elevados abiertos o cerrados, y al mismo tiempo mostraban conflicto aproximación-evitación entre la conducta exploratoria y una aversión natural a los espacios abiertos y a las alturas, que se manifiestan con reacciones de miedo tales como congelamiento y defecación.

Pellow (1985), también realizó trabajos para validar al laberinto elevado en cruz tomando como base la aversión natural de los roedores a los espacios abiertos ; utilizó el laberinto para medir la ansiedad en las ratas, obteniendo del laberinto dos índices de ansiedad: el número de entradas en brazos abiertos expresados como un porcentaje del número total de entradas de los brazos y la cantidad de tiempo permanencia en los brazos abiertos expresado como un porcentaje del tiempo total en los dos brazos abiertos y los brazos cerrados. La prueba es rápida y fue aprobada para ver la sensibilidad a los efectos ansiolíticos de los agentes que disminuyen la ansiedad como las benzodiazepinas.

También Lister (1987) investigó con el laberinto elevado en cruz la ansiedad de los ratones administrándoles ansiolíticos antes de la prueba en el laberinto del cual detecto tres factores para evaluar la ansiedad en los ratones que son exploración dirigida, locomoción y aumento de tiempo de permanencia en los brazos abiertos.

Así mismo, Markku (1992) realizó experimentos con el laberinto elevado en cruz para determinar la ansiedad de las ratas, utilizando el midazolam como ansiolítico y encontró que las ratas entraban con más frecuencia a los brazos abiertos que a los cerrados al ser comparados con el grupo control.

En un estudio experimental de Cole y Rodgers (1995) confirman los efectos ansiolíticos de la administración aguda de diazepam en el laberinto en cruz, empleando los registros de las medidas estándar espaciotemporales y conductas etológicas esto es, el efecto ansiolítico del diazepam fue indicado no sólo por el incremento significativo en el porcentaje de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos, sino también por el incremento en la exploración, por los asomes de la cabeza y reducciones en las evaluaciones de riesgo. Por lo tanto se han agregado una variedad de elementos conductuales a los parámetros estándar de entradas, tiempo de espera en los brazos abiertos y a brazos cerrados.

También File, Zangrossi, Viana y Graeff (1993) analizaron los parámetros tradicionales registrados en el laberinto en cruz por medio de un análisis factorial para confirmar la presencia de la ansiedad por reexposición al laberinto, la cual es cualitativamente diferente a la observada en la exposición inicial, esta diferencia se refleja en la pérdida de acción del ansiolítico del diazepam (2mg/kg) en el ensayo dos; esto ocurre sólo cuando los ensayos son más largos (10min) el diazepam retiene la eficacia del ansiogénico. Concluyendo que durante el informe de 5 min de ensayo en el laberinto las ratas adquieren una ansiedad fóbica específica que es relativamente resistente al benzodiazepina y con una exposición más larga al laberinto el miedo se extingue. En un estudio de Rodgers y Jhonson (1995) confirman la existencia de factores relacionados a la ansiedad como la actividad locomotora, toma de decisión y mostraron además tres factores relacionados a la ansiedad: la evaluación del riesgo, actividad vertical y conducta exploratoria, por lo cual la inclusión de conductas de medidas etológicas, demuestran la existencia de

dimensiones conductuales adicionales. Así mismo, Viana, Tomaz y Graeff (1994) afirman que los modelos animales de la ansiedad se han desarrollado para detectar las drogas ansiolíticas nuevas y para estudiar los desórdenes de ansiedad subyacentes de los mecanismos del cerebro. Hasta hace poco tiempo el criterio principal para la validación de los modelos animales de la ansiedad ha sido su sensibilidad a los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas (con privación del alimento y/o agua), pero muchos de los resultados de estos modelos no detectan fácilmente los efectos ansiolíticos específicos por ejemplo, los desórdenes de fobia y de pánico no son sensibles a las benzodiazepinas que son efectivas en el desorden de ansiedad generalizada; por lo tanto hay una necesidad clara de nuevos modelos animales que sean sensibles a las benzodiazepinas. El actual modelo representa una alternativa de superar varios de los efectos antes mencionados evitando la interferencia del dolor y de la privación. En el laberinto elevado en cruz se observa la evitación inhibitoria de los brazos abiertos y el escape unidireccional a partir de uno de los brazos abiertos para determinar los efectos ansiolíticos y de memoria del sujeto.

#### 4.1.-JUSTIFICACIÓN

Los fármacos utilizados en el tratamiento de las sensaciones, los pensamientos y las conductas se clasifican de acuerdo con sus usos en el tratamiento de las enfermedades o las condiciones identificadas, como la epilepsia, la ansiedad y los trastornos por ansiedad, la depresión, los ataques de pánico o los trastornos del sueño (ej. el insomnio).

El descubrimiento de los efectos ansiolíticos y tranquilizantes de una nueva clase de compuestos neosintetizados como las benzodiazepinas a finales de la década de 1950, señaló el comienzo de una nueva era en el tratamiento más efectivo y seguro de una variedad de estados de ansiedad, así

como de la epilepsia y de los trastornos del sueño. Además de su uso en la ansiedad, las benzodiazepinas han tenido amplia aplicación clínica en la anestesia y como relajante muscular. Se observó que las benzodiazepinas producían una acción tranquilizadora única, hasta entonces no descubiertos y con un margen de seguridad mucho mejor que el de los barbitúricos (Smith, 1993).

Si bien las benzodiazepinas tienen un amplio margen de seguridad con la administración aguda (cuando se comparan las dosis necesarias para reducir la ansiedad y promover el sueño, con las dosis que dan como resultado depresión respiratoria), no están desprovistas de efectos adversos. Todas las benzodiazepinas son por lo menos aditivas en sus efectos con otros depresores del SNC, como los opioides o el alcohol. Además, con la administración crónica, todas tienen el potencial de abuso y dependencia con un nivel de riesgo, por eso se recomienda utilizarla por periodos cortos para no crear una dependencia de las benzodiazepinas, y en problemas crónicos se recomienda su administración durante lapsos breves (unos pocos días hasta un mes), y también se recomienda combinarlos con tratamiento terapéutico.

Con base en lo anterior, esta investigación tuvo como propósito evaluar el efecto ansiolítico a diferentes tiempos de administración de dos benzodiazepinas (diazepam y midazolam); en 30 min., 45 min., 1 hora, en un laberinto elevado en cruz en ratas. Esperando que a los sujetos que se les administro el fármaco, permanecieran más en los espacios abiertos; que los sujetos a quienes no se les administro ningún ansiolítico.

# CAPÍTULO 5

## MÉTODO GENERAL

### SUJETOS:

Se utilizaron 48 ratas macho Wistar, experimentalmente ingenuas, de aproximadamente 200 gr. de peso al inicio del experimento; las ratas provinieron del Bioterio general de la FESI. Las cuales fueron alojadas en cajas de acrílico transparente (5 sujetos por caja), con libre acceso a agua y comida durante el experimento.

### APARATOS:

En un cuarto experimental se encontró un laberinto en cruz (LEC) construido de acrílico con dos brazos abiertos (50 x 10 cm.), y dos brazos cerrados de la misma medida, elevado a 50 cm. del piso, el nivel de iluminación fue de 30 lux. El diseño del laberinto estaba conformado de tal forma que los tipos de brazos son opuestos a los otros. Una cámara de TV que registró la conducta de los sujetos para ser evaluada posteriormente. La investigación se realizó durante el día (de 8.30 am a 14:00 pm) en el cuarto experimental, y comenzó colocando a cada rata individualmente en el centro del laberinto de frente a un brazo cerrado, seguido por 5 min. de libre exploración, al final de esto se sacó al animal y se limpio con una franela limpia impregnada de alcohol todo el laberinto.

### DROGAS:

A grupos independientes se les administró las drogas, Diazepam (Roche 1 mg) diluido en solución salina (0.9%), o midazolam (Roche 1 mg) o solución salina en volumen equivalente de ml/mg.

## VARIABLE INDEPENDIENTE:

43

Tipo de la droga, y tiempo de administración antes de la prueba en el LEC.

## VARIABLE DEPENDIENTE:

Ansiedad: medida por el porcentaje de entradas en los brazos abiertos y en los cerrados, porcentaje de tiempo de espera en los mismos, tiempo de espera en el centro del laberinto.

## HIPÓTESIS:

El efecto ansiolítico de la droga se observará por un mayor porcentaje de entradas a los brazos abiertos del LEC.

### 5.1. EXPERIMENTO1:EFECTO ANSIOLÍTICO DE MIDAZOLAM

El experimento 1, evaluó el efecto ansiolítico del midazolam en una sola administración en diferentes intervalos antes de la prueba en el LEC.

Los sujetos fueron asignados al azar a cinco grupos independientes (n=8) y en un solo ensayo se les administró midazolam ó salina, antes de evaluarlos en el LEC.

Grupos Midazolam (M).- A 3 grupos se le administró midazolam (1 mg) en intervalos de 15 min., 30 min. y 45 min. respectivamente, antes de evaluarlos en el LEC durante 5 minutos, donde se registro el tiempo de permanencia en cada uno de los brazos del laberinto, tiempo de permanencia en el centro del laberinto, número de cruces a cada brazo a través de la cámara de TV. Esto se llevó a cabo con cada sujeto. Al finalizar la prueba en el laberinto cada sujeto fue trasladado a su caja hogar.



Grupo Salina (SAL).- Este grupo recibió el mismo procedimiento que el grupo MZ 30 min, pero se le administró solución salina.

Grupo Intacto (IN).- Este grupo no recibió ningún tratamiento antes de evaluarlo en el LEC.

## ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron analizados por una prueba estadística de análisis de varianza de una vía (tratamiento) para el efecto ansiolítico del MZ. Si había diferencias significativas se aplicaba una prueba Tukey para diferencias específicas entre grupos.

## RESULTADOS

Los resultados en el porcentaje de entradas a brazos abiertos mostraron diferencias significativas al aplicarse una ANOVA de una vía (tratamiento) [ $F(4,42)=4,38$ ;  $p<,0047$ ].

Al aplicarse la prueba Tukey no se encontraron diferencias significativas al hacerse las comparaciones entre el grupo SAL y el IN, por lo que las comparaciones se hicieron con respecto al grupo intacto (IN) y al grupo salina (SAL): Sólo se encontraron diferencias significativas al compararse el grupo MZ15 min respecto al grupo IN ( $p<.001$ ) y respecto al grupo SAL ( $p<.05$ ), en la fig. 1, se muestra el porcentaje promedio de entradas por grupo al LEC.

## LOS EFECTOS PRINCIPALES DEL GRUPO MIDAZOLAM

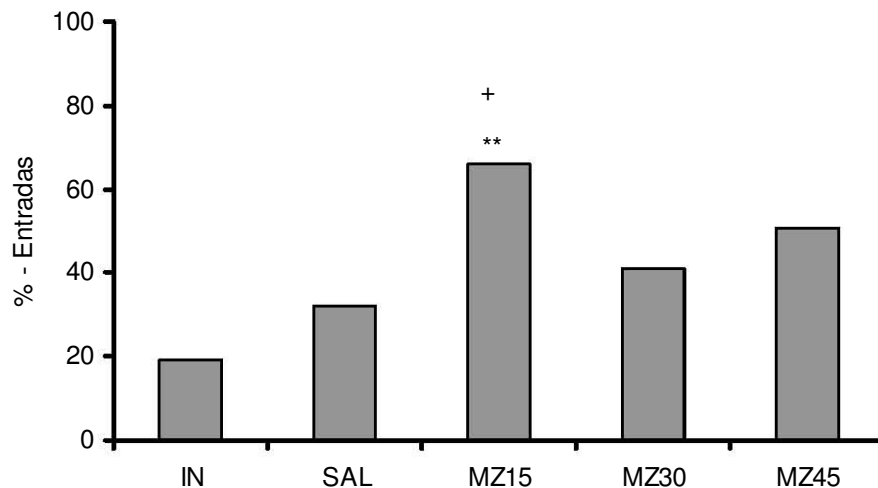


FIG. 1- Porcentaje de entradas a los brazos abiertos en diferentes tiempos de administración del midazolam.

\*\*vs IN  $p < 0.001$ ; +vs SAL  $p < 0.005$

Con respecto al porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos se obtuvieron diferencias significativas al aplicarse una ANOVA de una vía (tratamiento) [  $F(4,42)=13,68$ ;  $p < ,0001$ ]. La prueba estadística Tukey no mostró diferencias significativas entre el grupo IN y el grupo SAL, por lo que las comparaciones se hicieron respecto al grupo IN, observándose que este difiere del grupo MZ15 min ( $p < 0.0001$ ). También al hacerse las comparaciones contra el grupo SAL el grupo MZ 15 min difiere significativamente de éste ( $p < 0.0001$ ). Es interesante notar que se encontraron diferencias entre el grupo midazolam 30 min (MZ30) con respecto al grupo MZ15 ( $p < 0.001$ ), (ver fig. 2).

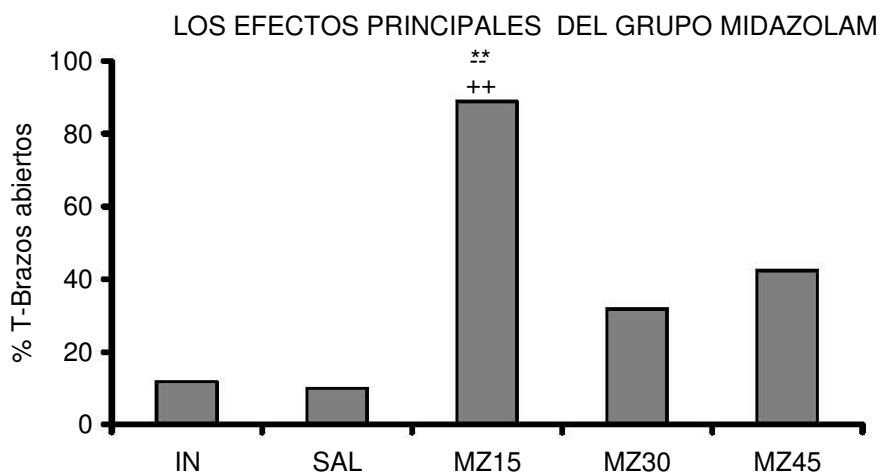


Fig.2- Representa el porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos en diferentes tiempos de administración.

\*\*IN vs  $p < 0.001$ ; --SAL vs  $p < 0.001$ ; ++vsMZ30

### Discusión

Los datos demostraron el efecto ansiolítico del midazolam, que es una droga de acción rápida y potente, observándose el mayor efecto ansiolítico a los 15 min de la administración de la droga que se infiere por un mayor porcentaje de tiempo en los brazos abiertos (File, 1993). En los grupos de 30 y 45 min se observó también el efecto ansiolítico, pero en menor magnitud que el grupo de 15 min, lo que es congruente con estudios donde se ha trabajado con ésta última dosis (Markku, 1992).

## 5.2. EXPERIMENTO 2.- EFECTO ANSIOLITICO DEL DIAZEPAM

En los primeros años de este siglo, Pavlov y su escuela habían creado un sistema para estudiar la conducta (Pavlov, 1926; citado en Skinner, 1994). Con sus métodos solo ciertos tipos de conducta podían investigarse, pero sin embargo, fue un gran logro demostrar experimentalmente que cualquier clase de comportamiento podía ponerse bajo control y ser estudiado de un modo sistemático y científico.

Lo que hace importante el escrito de Skinner y Heron de 1937, fue que la conducta que estudiaron, es decir, las respuestas bajo intervalo fijo (IF) y durante la extinción, había sido previamente investigada como parte de un sistema coherente. Este sistema (o teoría) había sido creado por Skinner entre 1931 y 1936, mientras estaba en Harvard trabajando en los laboratorios con ratas y pichones, había obtenido muchos resultados importantes en tan pocos años de trabajo; gracias a su dedicación, a un programa cuidadoso de trabajo y al desarrollo continuo de métodos más eficientes. Skinner (1981) estudio sólo una dosis aislada de la droga para demostrar la importancia crucial de las relaciones sistemáticas en ciertas cantidades de droga y la intensidad de su efecto, las razones de la importancia fundamental que tiene explorar las relaciones dosis-efecto, todavía no son fácilmente comprensibles para todos los científicos, ya que el efecto de un agente sobre una función fisiológica o psicológica va desde cero hasta una cantidad mayor para realizar su función; por lo cual en el siguiente experimento trabajamos con otra benzodiazepina llamada diazepam que es un medicamento de larga duración, la cual se administro a diferentes tiempos antes de evaluar el efecto ansiolítico a los sujetos en el LEC.

#### HIPÓTESIS:

Los sujetos con administración del diazepam permanecieran más tiempo en los brazos abiertos que los grupos control, por su efecto ansiolítico.

#### PROCEDIMIENTO

Los sujetos fueron (40) ratas macho Wistar, las condiciones para estos fueron las mismas que las descritas en el experimento de midazolam, se asignaron al azar a cinco grupos independientes (n=8). Se les administró diazepam ( a tres grupos) y salina (a un grupo), al grupo IN no se le administro nada sólo fue un ensayo en el LEC.

Grupo Diazepam (DZ 30 min).- a este grupo se le administró diazepam (1mg/kg) 30 min antes de evaluarlos en el laberinto elevado en cruz durante 5 minutos y se registro el tiempo de permanencia en cada uno de los brazos del laberinto, tiempo de permanencia en el centro del laberinto, número de cruces a cada brazo a través de la cámara de TV. Esto se llevó a cabo con cada sujeto. Por último se regreso a su caja hogar.

Grupo DZ 45 min.- a este grupo se le aplicó el mismo procedimiento que al grupo DZ 30 min, excepto que se le administró 45 min antes de evaluarlo en el laberinto.

Grupo DZ 1 hr.- a este grupo se le administró el DZ una hora antes de la prueba en el laberinto.

Grupo Intacto (I).- Este grupo no se le administro ningún fármaco, paso directamente al laberinto elevado en cruz; ya que al igual que el grupo salina funcionaran como grupo control de ambos experimentos.

Grupo Salina (SAL), se aplicó el mismo procedimiento que el grupo DZ30 a excepción que se les administró salina en volumen equivalente (1 ml/kg).

## ANALISIS DE DATOS

Los datos fueron analizados mediante una prueba estadística de análisis de varianza de una vía (tratamiento) para el efecto ansiolítico del diazepam; como se encontraron diferencias significativas se aplicó una prueba Tukey para analizar las diferencias entre grupos.

## RESULTADOS

Los resultados en el porcentaje de entradas a brazos abiertos mostraron diferencias significativas al aplicarse una ANOVA de una vía (tratamiento) [  $F(4,35) = 53,85$ ;  $p < .0001$  ].

La fig.3 muestra que al aplicar la prueba Tukey no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupo SAL y el grupo IN, por lo que las comparaciones se realizaron contra el grupo IN, el cual difiere significativamente del grupo DZ45 ( $p < .001$ ). Así mismo difiere significativamente del grupo DZ1hr ( $p < .001$ ), observándose un mayor efecto ansiolítico en los grupos de 45 min y 1 hora, esto se muestra por un % mayor en el número de entradas a brazos abiertos.

Los grupos DZ45 y DZ1 difieren significativamente del grupo SAL ( $p < .001$ ), mostrando un mayor efecto ansiolítico.

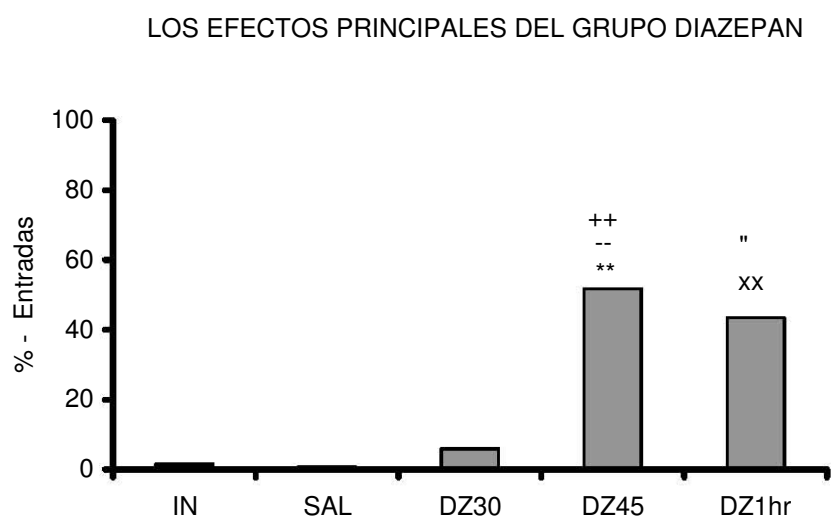


FIG. 3- Representa el porcentaje de entradas a los brazos abiertos en diferentes tiempos de administración

\*\*vs IN  $p < 0.001$ ; --vs SAL  $p < 0.001$ ; ++vs DZ30  $p < 0.001$ ; xx vs IN  $p < 0.001$ ; "vs SAL  $p < 0.001$

Con respecto al porcentaje de tiempo en brazos abiertos, se encontraron diferencias significativas al aplicar una ANOVA, obteniéndose diferencias significativas [  $F(4,35)=3,70$  ];  $p<.01$ . La figura 4 muestra que el grupo SAL difiere significativamente del grupo tratado con DZ30 min (DZ,  $p<0.05$ ).

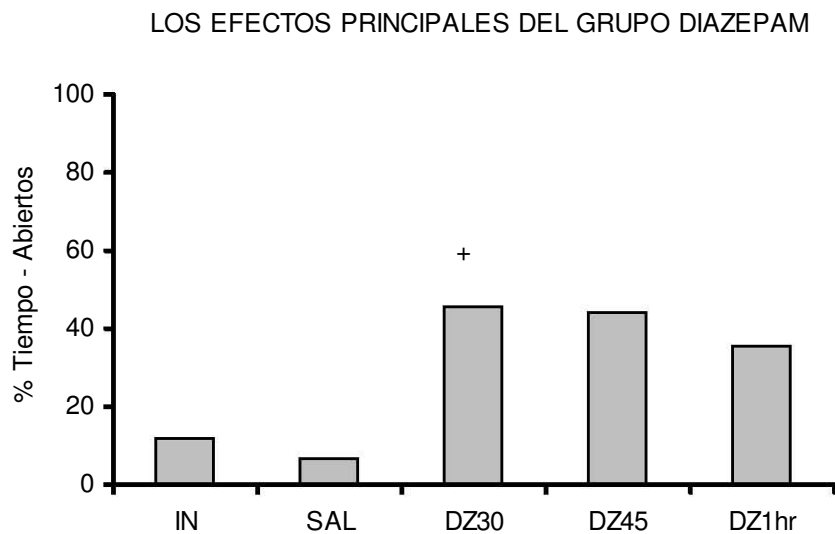


FIG. 4- Representa el porcentaje de tiempo que permanecieron en los brazos abiertos en diferentes tiempos de administración.

+ vs SAL  $p<0.05$

Cuando se compararon los grupos diazepam con el grupo intacto y el grupo salina en el tiempo de permanencia en brazos cerrados, se encontraron diferencias significativas [  $F(4,35)=3,70$  ];  $p<.01$ . La fig. 5 muestra el porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos cerrados, aplicando la prueba Tukey se encontró que el grupo SAL difiere significativamente del grupo DZ30 ( $p<.05$ ).

## LOS EFECTOS PRINCIPALES DEL GRUPO DIAZEPAM

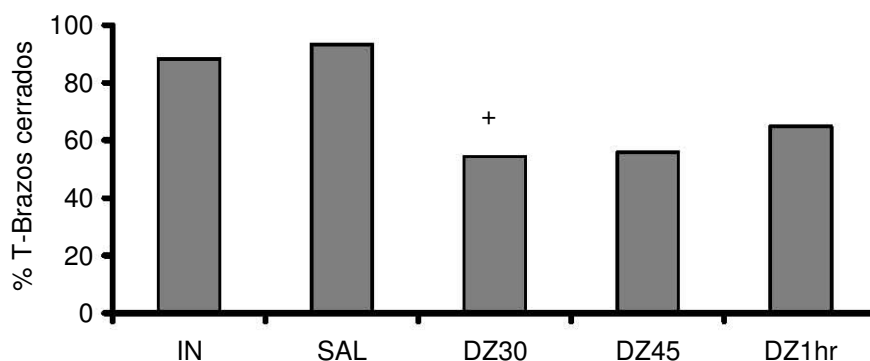


FIG. 5- Representa el porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos cerrados en diferentes tiempos de administración.

+ vs SAL  $p < 0.05$

## DISCUSIÓN GENERAL

Los objetivos e hipótesis planteados en esta investigación se cumplieron al observarse el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas en un mayor porcentaje de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos. Los resultados de ambos experimentos mostraron el efecto ansiolítico de ambas benzodiazepinas en los diferentes intervalos de administración. con respecto al midazolam el efecto ansiolítico fue más significativo en el intervalo de 15 min., donde los sujetos mostraron un mayor porcentaje de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos, es decir presentan más la conducta de exploración que es típica en los roedores debido al efecto ansiolítico de esta droga inhibiendo la evitación a estos lugares. Lo que es congruente de que bajo los efectos ansiolíticos de ambas benzodiazepinas el efecto aversivo de los brazos abiertos del LEC no representa una situación aversiva (Pellow, 1985).

Al compararse los grupos tratados con Diazepam (1mg) con los grupos Intacto y Salina, se encontró que los grupos DZ entraron y permanecieron más tiempo en los brazos abiertos que los grupos control como lo demostraron Cole y Rodgers (1995) en sus estudios, así también se notó que el efecto del DZ para entrar a los brazos abiertos fue más marcado en los grupos DZ45 y DZ1hr en comparación con el DZ30.



Por el contrario, cuando se compararon los grupos DZ con los grupos control en tiempo de permanencia en los brazos cerrados el más significativo fue el grupo DZ 30 min. Por lo tanto los porcentajes de entradas a brazos cerrados fueron más significativos en los grupos control especialmente cuando se compararon con el grupo DZ30 min. (Lister, 1987). Lo que demuestra por un lado que los roedores en este caso la rata es capaz de explorar los brazos abiertos bajo los efectos ansiolíticos del diazepam (Montgomery, 1955) y por otro lado, que el tiempo de administración que debe de esperarse para evaluarlos en el LEC es después de 30 min. de la administración del fármaco.

Con respecto a los resultados del midazolam, cuando se compararon los grupos MZ con los grupos control (IN, SAL) se encontró que los grupos MZ tuvieron un mayor porcentaje de entradas a los brazos abiertos a los MZ15 min.; así mismo, estos resultados se observaron en el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos a los MZ15 min. Lo que permite decir que el mejor intervalo para evaluar el efecto ansiolítico del MZ en el LEC, es después de los 15 min. de administración.

Los resultados ya mencionados se deben al tiempo de vida de los medicamentos por que el tiempo de absorción depende de la solubilidad del mismo en la sangre, de esta manera comprobamos que el midazolam es más soluble que el diazepam y que los tiempos de concentraciones máximas difieren en medida importante uno de otro (Katzung, 1999).

## Conclusiones

Por lo tanto concluimos que el DZ tiene su mayor efecto ansiolítico a los 30 y 45 min. de administración (por ser un ansiolítico de acción larga) y que el MZ su efecto es mayor a los 15 min., comprobando una vez más que el midazolam es un ansiolítico de acción corta, ya que tanto en porcentaje de entradas como en permanencia en brazos abiertos fue el que tuvo diferencias significativas a menor tiempo con respecto al grupo control y a los grupos DZ (Trounce, 1993). Con esto concluimos que ambos ansiolíticos son efectivos en su tiempo de efecto y que deben utilizarse con todas las precauciones necesarias de acuerdo a las necesidades del paciente como afirma Muller (1981).

Es importante señalar respecto a los tiempos de administración, que debieron ser los mismos en ambos experimentos (MZ y DZ); sin embargo debido a que el midazolam es un ansiolítico de vida corta no se puede esperar el mismo tiempo en ambos grupos para que se observen sus efectos. Dicho de otra manera si observamos los efectos del MZ a los 45min y 1hr sus concentraciones máximas habrían pasado, por esta razón se realizaron a diferentes tiempos en los dos experimentos.

## BIBLIOGRAFIA

- Bevan, J. A. (1982). **Fundamentos de farmacología**. México: Harla.
- Bertram, G. K. (1996). **Farmacología básica y clínica**. México, Ed. Manual moderno.
- Bertram, G. K. (1999). **Farmacología básica y clínica**. México: Manual moderno.
- Cedric, M. S. (1993). Fármacos ansiolíticos. En: M. Cedric (Ed.), **Farmacología**. (273-297). Buenos Aires: Panamericana.
- Clark, W. G. (1990). **Farmacología clínica**. México: Panamericana. Cáp.23, 24 y 25.
- Clark, W. G. (1991). **Farmacología clínica**. México: Panamericana.
- Clarck, W.G., Brater, C., Alice, R, (1995). Ansiolíticos e hipnóticos y alcohol. En: **Farmacología médica**. (263-282). México: Mosby/Doyma libros.
- Cole B. J., Hillmann M. and Seidelmann D. (1995). "Effects of benzodiazepine receptor partial inverse agonists in the elevated plus maze test of anxiety in the rat". Psychopharmacology. 121 (1), 118-126.
- Cueli, J. y Ridl, L. (1976). **Teorías de la personalidad**. México: Trillas.
- Davison, C. G. (1980). Perspectivas sobre la ansiedad. En: **Psicología de la conducta anormal**. (133-151)México: Limusa.

Diccionario de especialidades (2002). México: Thomson. pp. 850-852, 2203-2205.

DSM-IV (1997). **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales**. American psychiatric association de Washington.

Masson, S.A. España: Barcelona. Pp. 401-456.

Estes, W.K. & Skinner, B.F. (1941) "some quantitative properties of anxiety", Journal of Experimental Psychology, 29, 390 – 400.

Falconer, S. P. (1986). **Farmacología y terapéutica**. México: Interamericana.

File, E.S. (1993) "the interplay of learning and anxiety in the elevated plusmaze". Psychopharmacology Research Unit, 199-202.

File E.S., Mabbut, S.P. (1990) characterisation of the phenomenon of one – trial tolerance to the anxiolytic effect of chlordiazepoxide in the elevated plus – maze. Psychopharmacology, vol. 102, pp. 98 – 101.

File, S. E. (1985). "Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepines". Neurosc. Biohav. 9:113-121.

File, E. S., Zangrossi, H., Viana, M., Graeff, F. G. (1993). "Trial 2 in the elevated plus maze: a different form of fear". Psychopharmacology, 11:491-498.

Greenblatt, D. J., Shader, R. I. (1974): "Benzodiazepines in clinical practice". Raven press. New York. 270-275.

Gross, D. R. (1994). **Psicología**. México: Manual moderno.

Goodman, L. y Gilman (1996). **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. México: Mac Graw.Hill.

Guía profesional de medicamentos (1993). México: Manual moderno.

Hobbs, W.R.; Rall, T.W. y Verdoom, T.A. (1998). Hipnóticos y sedantes: Etanol. **Farmacología terapéutica**. México: Manual moderno.

Jacobs, W. J. y Nadel, L. (1985). "Stres –induced recovery of fears and phobias". Psychological Bulletin, 92, 512-531.

Katzung G. B. (1999). Sedantes hipnóticos. En: G. Katzung (Ed), **Farmacología básica y clínica**. (410-434). México, Manual moderno.

Katzung, G. B. (1986). **Farmacología básica y clínica**. México, Manual moderno.

Lister, R. G. (1987). "The use of a plus - maze to measure anxiety in the mouse". Psychopharmacology. 92: 180-185.

Markku, S., Emmanuel S. O. and Mervyn M. (1992). "Dexmedetomidine synergism with midazolam in the elevated plus – maze test in rats". Psychoparmacology. 108, 229-234.

Montgomery K. C. (1955). "The relation between fear induced by novelty stimulation and exploratory behavior J. Comp". Physiol Psychol. 48: 254-260.

Muller, E.W. (1981). "The benzodiazepine receptor". Pharmacology. 22, 153-161.

Myers, G. D. (1994). **Psicología**. México: Panamericana. Cap. 1, 15.

Pacheco, C. M. (1993). **Guía profesional de medicamentos**. México: Manual moderno.

Pavlov L. P. (1927). "Conditioned reflex. Londres": Oxford University Press.

Pellow S., Chopin P., File S .E. and Briley M. (1985). "Validation of open: closed arm entries in an elevated plus –mazo as a measure of anxiety in the rat". Journal Neurisciencie Methods. 14:149-167.

Poulos, C. X. and Cappell, H. (1991). "Homeostasis theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation". Psychological Review, 98, 390-408.

Rang, H. P. (2000). **Farmacología**. Madrid: Har court.

Robert, M.J.; Julian, M.D. (1998). "A primer of drug action. A concise nintechnical guide to the actions, uses, and side of psychioactive drug". Pharmacology. Cap. 4.

Rodger, R. J. and Johnson, J. T. (1995). "Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety". Pharmacology Biochemistry and Behavior. 52, 2:297-303.

Rychlak F. J. (1988). **Personalidad y psicoterapia**. México: Trillas.

Scherer C. J. (1983). **Introducción a la farmacología clínica**. México: Harla. Cap. 28 y 30.

Siegel S. (1975). "Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response". Journal Comparative and Psychology. 89, 498-506.

Schwartz, B. (1984). **Psychology of learning and behaviour**. New York: Norton, 405-415.

Smith M. D. Y Cedric M. (1993). **Farmacología**. Argentina: Panamericana.

Skinner, B. F. (1981). **Reflexiones sobre conductismo y sociedad**. México: Trillas.

Skinner, B. F. (1986). Aversión, evitación, ansiedad. En: B. Skinner (Ed.), **Ciencia y conducta humana**. (200-210). Barcelona: Martínez Roca.

Skinner, B. F. (1994). **Memorias**. México: Universidad de Guadalajara.

Tiziani A. y Harvard M. (1996). **Fármacos en enfermería**. México: Manual moderno.

Thomson, S. (2002). **Diccionarios de especialidades farmacológicas. Farmacéuticos**, México: Thomson.

Trounce, R.J. (1993). **Manual de farmacología clínica** México: Interamericana Mc. Graw-Hill. Cap. 7 y 8.

Uriarte, V. (1983). **Psicofarmacología**. México: Trillas.

Viana, M. B; Tomaz C. y Graeff, F. G. (1994). "The elevated T-Maze: A new animal model of anxiety and memory". Pharmacology Biochemistry and Behavior. 49, 3 549-554.

Whittaker, J. O. (1971). **Psicología**. México: Interamericana.

Zimbardo, G. P. (1992). **Psicología y vida**. México: Trillas.