

Las benzodiazepinas y sus efectos sobre la ansiedad

Benzodiazepines and their effects on anxiety

*Maité Díaz-Peñaloza**

Escuela Profesional de Psicología,
Universidad de San Martín de Porres, Perú

Recibido: 20 de setiembre de 2017

Aceptado: 20 de octubre de 2017

Resumen

La ansiedad es uno de los problemas psicológicos que más afecta a la sociedad, encontrándose que cada vez más individuos la padecen. Según información estadística de la Organización Mundial de Salud - OMS (2016) el 20% de la población mundial posee predisposición para presentar algún tipo de cuadro ansioso en algún momento de su vida. Perú, no es ajeno a esta realidad, siendo las benzodiazepinas (BZD), los fármacos utilizados de forma generalizada en la práctica clínica para tratar estos problemas de ansiedad. Por consiguiente, el presente estudio plantea como objetivo describir el mecanismo de acción del mencionado fármaco, así como la farmacocinética del medicamento, sus aplicaciones terapéuticas y efectos adversos; además, cómo difundir información actualizada acerca de sus propiedades.

Palabras clave: ansiedad, benzodiazepinas, medicamentos, sistema nervioso central, ácido gamma-aminobutírico.



Abstract

Anxiety is one of the most common psychological disorders that affects society, with increasingly more individuals suffering from it. According to statistical information from the World Health Organization (2016), 20% of the world's population is prone to have anxiety symptoms at some point in their lives. Peru is not unaware of this reality, with benzodiazepines (BZD) being the most widely used drugs in clinical practice to treat anxiety problems. Therefore, this study aims to describe the mechanism of action of said drugs, their pharmacokinetics, therapeutic applications and adverse effects, as well as how to disseminate updated information about their properties.

Keywords: anxiety, benzodiazepines, drugs, central nervous system, gamma-aminobutyric acid.

Introducción

El ser humano experimenta ansiedad como una consecuencia a las exigencias y/o amenazas del medio, como una señal para la búsqueda de adaptación a situaciones nuevas. Suele ser temporal y percibida como intranquilidad y angustia; en algunas ocasiones hasta como terror y pánico (Hernández, Orellana, Kimelman, Nuñez, & Ibáñez, 2005). Es así que, dependiendo de la intensidad y repercusión sobre la actividad de la persona puede tratarse de una emoción normal o de un trastorno psiquiátrico (Hurlé, 2003). Por otro lado, si la reacción se vuelve constante, intensa, automática y desproporcionada frente a la situación que la desencadena, y a la vez propicia conductas de evitación o retraimiento, el cuadro ansioso podría ser considerado como trastornos mentales, tales como episodios depresivos, maníacos, psicóticos, etc. (Hernández et al., 2005).

De otro lado, la ansiedad puede convertirse en un síndrome o trastorno que puede involucrar el área emocional (miedo, temor, angustia, etc), cognitivo (pensamiento o ideas irracionales) y físico (taquicardias, sudoración, tensión muscular) en diferentes cuadros psiquiátricos como el trastorno de ansiedad generalizada, la crisis de angustia y el trastorno de estrés postraumático (Barreto, 2003).

Respecto al tratamiento de los desórdenes de la ansiedad, los primeros fármacos utilizados fueron los barbitúricos, en los que resulta complejo diferenciar la acción ansiolítica de la hipnótica. Posteriormente, se emplearon otros fármacos hasta llegar al uso de benzodiacepinas (BDZ) que, en comparación con los ansiolíticos existentes, poseen menor número de efectos secundarios. Hoy por hoy, debido a la difusión de BDZ, estas se han constituido como uno de los fármacos más prescritos por los psiquiatras para aliviar cuadros ansiosos (García del Pozo, de Abajo Iglesias, & Carvajal, 2004).

Mecanismo de acción

Para definir a las BDZ se debe considerar que son medicamentos psicotrópicos (sustancia natural o sintética que influencia las funciones químicas por su acción sobre el sistema nervioso central) que poseen efectos ansiolíticos, hipnóticos, miorelajantes, anticonvulsivantes y amnésicos; por ello, estos fármacos son los más utilizados para tratar la ansiedad, el insomnio y otros estados afectivos.

Calero, Oropesa, González, Roca y Blanco (2009) indican que las BZD son sustancias que deprimen el Sistema Nervioso Central (SNC) y que actúan principalmente sobre el sistema límbico debido a que su estructura química es similar y poseen afinidad con el complejo de receptores benzodiacepínicos. Estos tipos de BZD suelen lograr su efecto máximo sobre el receptor celular (llamados agonistas o antagonistas completos) en la producción de propiedades ansiolíticas y sedantes. Existen también, otros tipos de BZD que no logran alcanzar el efecto máximo (agonistas o antagonistas parciales) pero que colaboran en la reducción de la ansiedad produciendo menor cantidad de somnolencia y menores problemas de dependencia.

Estudios electrofarmacológicos muestran que la región más sensible a la acción de las BZD es el sistema límbico (hipocampo y la amígdala). Deprimen tanto la actividad neuronal basal como su capacidad de respuesta frente a la estimulación eléctrica. Esta acción se diferencia de la ejercida por barbitúricos y otros hipnóticos, los cuales ejercen su acción más generalizada en la formación reticular (Castro-Sierra, Chico, & Portugal, 2005).

Dado el papel que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en los cuadros ansiosos, la actividad ansiolítica está relacionada con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel. Esta acción farmacológica se debe a su capacidad de incrementar la actividad de inhibición del GABA, directa o indirectamente sobre el sistema límbico, inhibiendo la actividad serotoninérgica de los núcleos del rafe que se proyectan hacia la amígdala y el hipocampo.

Barreto (2003) señala que el GABA_A (receptor ionotrópico del GABA) contiene un canal conformado por cinco subunidades de cloro. Al unirse el GABA a su sitio de acción específico producirá la apertura del canal, ingresando el cloro a la célula e hiperpolarizándola, logrando así el efecto inhibitorio.

Las BZD actúan solamente sobre los receptores GABA_A que contienen la subunidad G (transportan información desde el receptor hasta las proteínas efectoras). Las BZD cumplen la función de aumentar la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, pero no modifica la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal.

Farmacocinética

Absorción

La mayoría de BZD (a excepción del clorazepato) se ingiere por vía oral, y sin alimentación previa. Si la administración oral es posterior a la ingesta de alimentos, la absorción se retrasa, pero el efecto no disminuye (Barreto, 2003).

El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente ya que todas las BZD son suficientemente liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el tiempo máximo de duración dependen de la velocidad de absorción. Por ejemplo, un paciente que presenta dificultad para dormirse requerirá de una droga de comienzo de acción temprano (diazepam), sin embargo, el paciente se despierta luego de haber logrado iniciar el sueño, se requerirá de una droga cuyo pico plasmático esté más alejado en el tiempo

(clonazepam). Además, es importante considerar que las BZD que se absorban antes, tendrán un pico plasmático mayor que aquella que tiene su pico plasmático más tardío (el pico plasmático se alcanza dentro de la primera media hora y las siguientes seis horas, dependiendo el tipo de BZD).

El tiempo de vida media es una característica importante, ayuda en la selección de la BZD para su uso clínico, y está relacionado con los efectos adversos. Cuando el objetivo es reducir el nivel de ansiedad se recomiendan las BZD de vida media prolongada (Fernández, González, & Peña, 2003).

Por vía intramuscular (IM), la mayoría de las BZD (particularmente el diazepam) presentan una absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo. En general se acepta que deben administrarse en músculos como el deltoides, el cual evita el tejido adiposo y presenta mayor vascularización de la zona (Fernández et al., 2003). Las BZD que mejor se absorben son el lorazepam y el midazolam.

Por vía intravenosa (IV), las BZD se administran con frecuencia para la sedación pre-anestésica (midazolam) y para el tratamiento de las convulsiones (lorazepam y diazepam).

Todas las BZD poseen el mismo mecanismo de acción y los efectos adversos suelen ser similares; sin embargo, difieren marcadamente en sus características farmacocinéticas lo cual marca la diferencia en la prescripción de alguna BZD específica para combatir cuadros ansiosos específicos (Barreto, 2003).

Acerca de la clasificación de las BZD, se pueden dividir en cuatro grupos según el tiempo de eliminación plasmática:

1. BZD de duración ultracorta - menos de 6 hrs.
2. BZD de duración corta - menos de 12 hrs.
3. BZD de duración intermedia - entre 12 y 24 hrs.
4. BZD de acción larga - mayor de 24 hrs.

López, Aroche, Bestard y Ocaña (2010) indican que los compuestos de acción corta son idóneos cuando se busca un efecto hipnótico: fármacos de acción rápida y eliminación lenta, como el diazepam, antes de dormir. Mientras que los de larga duración se prefieren por sus efectos ansiolíticos: BDZ de tiempo de vida intermedio en una dosis larga y única o en caso de BZD de tiempo de vida prolongado, el efecto ansiolítico se producirá luego del suministro de varias dosis hasta que se logre el nivel máximo del efecto, luego de varios días de administración (Hurlé, 2003).

La larga permanencia de las BZD en el organismo puede representar un problema. El diazepam, puede alcanzar un tiempo de eliminación superior a las 100 horas. Incluso, cuando existe un adecuado funcionamiento visceral, muchas BZD se transforman en dimetildiazepina, que tiene un tiempo de eliminación de 70 horas. La farmacodependencia resulta ser inversamente proporcional al tiempo de vida media (Fernández et al., 2003).

Tabla 1

Clasificación de las BZD según su semivida de eliminación plasmática

Vida media intermedia a larga (mayor o igual 24 horas)*	Vida media breve a intermedia (menor o igual 24 horas)*	Vida media muy breve (de 2-5 horas)**
Clordiazepóxido	Bromazepam	Alprazolam
Diazepam	Lorazepam	Trazolam
Medazepam	Tenazepam	Estazolam
Nitrazepam	Oxazepam	
Clonazepam		

Nota: Adaptado de «Uso y abuso de las benzodiazepinas» por A. Lopez, A. Aroche, J. Bestard, & N. Ocana, 2010, *Medisan*, 14(4).

* Los fuertes efectos sedativos tienden a perdurar durante el día siguiente si se usan con el fin de tratar el insomnio.

** Pueden tener efectos residuales durante la primera mitad del día y el insomnio de rebote tiende a ser más frecuente al discontinuar su uso. Se presentan también síntomas de abstinencia durante el día con el uso prolongado de esta clase de benzodiazepina.

*** Tienen pocos efectos residuales al tomarse antes de acostarse en la noche, aunque su uso regular puede provocar insomnio de rebote y ansiedad al despertar.

Distribución

Las BZD responden a una cinética bicompartimental, compuesta de dos fases, A y B (Barreto, 2003). En la fase A, luego de ingresar al organismo, la droga se distribuye por el plasma y otros tejidos profundos, como el SNC, disminuyendo su porcentaje, y metabolizándose en menor grado. Entonces, con el objetivo de lograr un equilibrio de concentración en el SNC, alcanza concentraciones similares a las del plasma.

Posteriormente, se lleva a cabo la fase B. En esta, la concentración del plasma disminuye de forma similar a la de los tejidos periféricos. De este modo, la eliminación del compartimento central (plasma) depende de los procesos de metabolización y excreción de la droga.

La fase A cumple una labor clave cuando una BZD se administra en dosis única, sobre todo cuando la BDZ ingresa a biofase (latencia de acción), su velocidad de entrada y de salida de este compartimento (duración de acción). Por lo tanto, aquellas BZD que sean más liposolubles tendrán una menor latencia y duración de acción por pasar con mayor facilidad las barreras biológicas.

Metabolismo

La metabolización implica la modificación química que sufrirán los fármacos, en el organismo, por acción de diferentes enzimas. En el caso de las BZD, su metabolismo se desarrolla en el sistema microsomal hepático donde se lleva a cabo procesos como el de desmetilación e hidroxilación, en donde se logra la activación completa de las propiedades del fármaco (Fase A). Luego, estos procesos, son conjugados con ácido glucurónico que implica que el fármaco cumpla su tiempo de vida establecido, que el efecto llegue a su etapa final y que finalmente sean excretados (Fase B).

Tanto el oxazepam como el temazepam y el lorazepam no sufren reacciones de fase A y directamente pasan a la Fase B, para formar metabolitos inactivos.

Fernández et al. (2003), señalan que las BZD se metabolizan intensamente en el hígado y cuando disminuye el efecto de primer paso hepático, se incrementa la biodisponibilidad de estos fármacos, aumentando su toxicidad. Del mismo modo, es necesario considerar que utilizan reacciones fase I para su metabolismo (oxidación-reducción-hidrólisis), logrando mayor duración de sus efectos. Con excepción del oxazepam y el lorazepam, las BZD se convierten en metabolitos activos, de modo que aumenta su tiempo de vida media y se altera la vida media biológica real de estas.

Eliminación

Los compuestos glucuronizados se eliminan fácilmente por filtración glomerular (proceso que depende del riñón y que consiste en la depuración de la sangre mediante el fluido por los capilares glomerulares –eliminación de agua y otros compuestos contenidos en la sangre mediante la orina– hacia la cápsula de Bowman).

Aplicaciones terapéuticas

Barreto (2003) señala que todas las BZD poseen los mismos efectos terapéuticos mencionados en el apartado mecanismos de acción. Sin embargo, la prescripción de determinado tipo de BZD está ligado a las características farmacocinéticas y a la potencia de su acción, y la reducción de efectos adversos, según el cuadro clínico.

López et al. (2010) refieren que la prescripción médica, con dosis adecuadas de BZD, no alteran la realización de ejercicios físicos y mentales y que, en pacientes con diagnóstico de ansiedad, alivian la angustia y los síntomas fisiológicos como la sudoración, taquicardia, síntomas digestivos, etc.

Barreto (2003) menciona que el efecto ansiolítico es consecuencia de la acción sobre áreas corticales y posiblemente límbicas. Por su parte, Mardomingo, Rodríguez y Velasco-Martín (1997) refieren que la acción ansiolítica de las BZD se ejerce fundamentalmente en el sistema límbico, hipocampo y amígdala, y probablemente también sobre neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas.

Hurlé (2003) indica que la principal ventaja de las BZD como ansiolíticos, en comparación con los antidepresivos, es que estas poseen un efecto inmediato, luego de su administración.

Prácticamente, todas las BZD presentan la misma eficacia, pero el modo de emplearlas varía en función de la duración del efecto y de su efecto sedante. Por eso es preciso que el psiquiatra debe ajustar el tipo de BZD y su dosis a la forma clínica y la gravedad del cuadro ansioso.

Se debe tener en cuenta que, el tratamiento farmacológico prescrito para cuadros ansiosos, debe ser acompañado por la psicoterapia debido a que es necesario generar en el paciente estrategias de afrontamiento para sobrellevar las situaciones que activen la ansiedad. Watanabe, Churchill y Furukawa (2007) realizaron un estudio donde compararon los efectos del acompañamiento del tratamiento psicoterapéutico a la par con el uso de BZD y el efecto solo de las BZD en pacientes con ataques de pánico. En este estudio se evidencia que el efecto de ambos tratamientos es más rápido y efectivo en los pacientes, que siguiendo solo tratamiento farmacológico; así mismo, el efecto es más duradero con ambos tratamientos.

Efectos adversos

Si bien las BZD son fármacos relativamente seguros y bien tolerados; los efectos secundarios podrían aparecer a las pocas semanas de uso e incrementarse por un consumo prolongado, en general, mayor a tres meses (Baos, 2001), aunque las dosis hayan sido bajas y la vida media del fármaco sea larga (Vicens & Fiol, 2008). Al respecto, Campagne y García-Campayo (2005) señalan que las consecuencias para el paciente pueden ser perjudiciales, y no solo en casos excepcionales sino en un buen porcentaje de pacientes, sobre todo en adultos mayores.

Acercas de las reacciones adversas que ocurren con frecuencia, Jufe (2012) señala: (a) sedación excesiva y alteración del rendimiento; (b) alteraciones de la memoria; (c) reacciones paradójales; (d) relajación muscular; (e) depresión respiratoria; (f) depresión y (g) otros efectos adversos.

La hipersedación suele ser un efecto habitual que está relacionada directamente con la cantidad de administración del fármaco, la duración del tratamiento y la edad del paciente (Castro & Fernández, 2010). Los síntomas de hipersedación incluyen somnolencia, déficit de atención, dificultad para la concentración, alteraciones en la coordinación motora y de algunas funciones cognitivas, generalmente de la memoria (Jufe, 2012).

Asimismo, la utilización de estas sustancias puede interferir en la memoria de consolidación –cuando los datos se transfieren de la memoria de corto plazo a la de largo plazo–, con lo cual se produce un déficit temporal de la memoria (amnesia anterógrada), ello puede tener interés en su uso como medicación preanestésica (Velasco-Martín & Álvarez-González, 1988).

De otro lado, se observan reacciones paradójales que son más frecuentes en escolares y se caracterizan por conductas agresivas y hostiles, o un estado de hiperactividad (De la Peña & Almeida, 1994). Las reacciones paradójales pueden observarse con casi todas las BZD, pero para el alprazolam se han descrito reacciones de impulsividad, euforia y manía franca; frecuentemente en pacientes diagnosticados con trastorno de la personalidad y dificultad en el control de los impulsos (Jufe, 2012).

En cuanto a la acción miorrelajante de las BZD, este fármaco relaja la musculatura estriada, acción que se relaciona con la incoordinación motora (Velasco-Martín & Álvarez-González, 1988), siendo el riesgo de caídas y fracturas óseas mayor en el caso de los ancianos.

Por otra parte, las dosis terapéuticas de BZD pueden producir depresión respiratoria en pacientes con enfermedades pulmonares obstructiva crónica o apnea obstructiva del sueño, aunque dicho efecto es poco frecuente (Fernández et al., 2003).

Respecto a la depresión, se ha señalado una asociación entre el uso continuo de BZD y el surgimiento o el empeoramiento de cuadros depresivos, aunque aún no se sabe si estas drogas son las causantes del mismo (Jufe, 2012).

Finalmente, se han descrito síntomas inespecíficos como aumento de peso, cefaleas, reacciones alérgicas, trastornos de la función sexual e irregularidades menstruales (Campagne & García-Campayo, 2005).

Conclusiones

Las benzodiacepinas son fármacos que tienen efecto en el sistema nervioso central, específicamente sobre la amígdala e hipocampo, debido a que son las áreas del cerebro que poseen la mayor cantidad de receptores benzodiacepínicos. Estos fármacos van a actuar en el SNC aumentando la capacidad inhibitoria del GABA, el cual va a bloquear la recepción del impulso nervioso en la neurona post sináptica.

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, las BZD tienen una absorción completa por vía oral, alcanzando su máximo efecto a las tres horas de haber sido ingerido. La duración del efecto, depende de la liposolubilidad del tipo compuesto. Presentan una unión elevada a proteínas y atraviesan la barrera hematoencefálica. Su metabolización es fundamentalmente hepática y extrahepática, por lo que la duración de los efectos puede ser superior a la vida media del medicamento. Su eliminación es vía renal y presentan una vida media variable que radica entre 2 y 48 horas.

Las BZD tienen como principal ventaja clínica la inmediatez en su efecto, lo cual permite aliviar los síntomas y sensaciones de la ansiedad estableciéndose como la más prescrita en la práctica médica; por otro lado, algunas investigaciones muestran que su acción ansiolítica se ejerce principalmente en el sistema límbico, hipocampo, amígdala y también sobre las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas.

Estos fármacos pueden producir efectos adversos, siendo comunes la somnolencia por sedación excesiva, deficiencias en las habilidades cognitivas, problemas de memoria, depresión respiratoria y entre los menos comunes cambios de humor y comportamiento, incluyendo comportamiento agresivo o bizarro, cefaleas, trastornos de la función sexual, irregularidades menstruales, reacciones alérgicas, entre otros. En este sentido, es necesario considerar la supervisión para su uso a fin de evitar accidentes de naturaleza diversa.

Es importante el acompañamiento psicoterapéutico junto con el tratamiento farmacológico en cuadros ansiosos debido a que se le debe enseñar al paciente otros mecanismos de afrontamiento para el manejo de estresores, ya que las BZD pueden generar adicción y producir un efecto resistente en el SNC.

Referencias

- Baos, V. (2001). Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 25(6), 161-168. Recuperado de <http://www.mspsi.es/gi/biblioPublic/publicaciones/docs/200106-02.pdf>
- Barreto, M. (2003). *Farmacología de benzodiazepinas, hipnóticos y ansiolíticos no benzodiazepínicos, psicoestimulantes, etanol y neuroactivadores cognitivos* (Manuscrito no publicado). Recuperado de <https://www.yumpu.com/es/document/view/15607840/farmacologiade-las-benzodiazepinas-ansioliticos-farmacomedia>
- Calero, L. M., Oropesa, D., González, M., Roca A. C., & Blanco, K. (2009). La prescripción de benzodiazepinas en el adulto mayor, un problema médico social actual. *Correo Científico Médico de Holguín*, 13(2). Recuperado de <http://www.cocmed.sld.cu/no132/no132rev4.htm>
- Campagne, D. M., & García-Campayo, J. (2005). El inadecuado uso de las benzodiazepinas. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 31(8), 319-324.
- Castro, C., & Fernández, E. (2010). Ansiedad generalizada. *Guías Clínicas*, 10(14).
- Castro-Sierra, E., Chico, F., & Postugar, A. (2005). Neurotransmisores del sistema límbico. *Salud Mental*, 28(6), 27-32.
- De la Peña, F. R., & Almeida, L. G. (1994). El uso de antidepresivos y ansiolíticos en la infancia y en la adolescencia. *Salud Mental*, 17(3), 59-65.
- Fernández, A., González, A., & Peña, M. A. (2003). Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.*, 19(1). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000100014&lng=es
- García del Pozo, J., de Abajo Iglesias, F. J., & Carvajal, A. (2004). Utilización de hipnóticos y ansiolíticos. *Revista Española de Salud Pública*, 78(3).
- Hernández, G., Orellana, G., Kimelman, M., Nuñez, C., & Ibáñez, C. (2005). Trastornos de ansiedad en pacientes hospitalizados en Medicina Interna. *Rev. Méd. Chile*, 133, 895-902.
- Hurlé, M. A. (2003). Fármacos ansiolíticos y sedantes. En J. Flórez (Ed.), *Farmacología Humana* (pp. 479-493). Barcelona: Masson.
- Jufe, G. (2012). *Psicofarmacología práctica*. Buenos Aires: Polemos.
- López, A., Aroche, A., Bestard, J., & Ocaña, N. (2010). Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan*, 14(4).
- Mardomingo, M. J., Rodríguez, P., & Velasco-Martín, A. (1997). *Psicofarmacología del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos.
- Organización Mundial de la Salud - OMS. (13 de abril de 2016). *La inversión en el tratamiento de la depresión y la ansiedad tiene un rendimiento del 400%*, OMS. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/depression-anxiety-treatment/es/>
- Velasco-Martín, A., & Álvarez-González, F. J. (1988). *Compendio de psiconeurofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos.
- Vicens, C., & Fiol, F. (2008). La deshabitación de las benzodiazepinas. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 15(1).
- Watanabe, N., Churchill, R., & Furukawa, T. (2007). Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 7, 18. doi: 10.1186/1471-244X-7-18