

Las Benzodiazepinas (BDZ) Endógenas

Web del universitario

El primer compuesto benzodiazepínico se introdujo en clínica como hipnótico fue el nitrazepam, por los años 57-58, este y otros de la misma familia desplazaron rápidamente a los barbitúricos, de hecho hoy en día no existen barbitúricos para uso como ansiolíticos o como hipnóticos, van quedando como compuestos anticonvulsivantes. El pentotal sódico (anestésico general) también está siendo desplazado por las BDZ.

Efectos BDZ

Hipnóticos:

Disminuyen la latencia para dormir, disminuyen el periodo para quedarse dormido, disminuyen el número de despertares nocturnos (uno de los tipos de insomnio es el dormirse con relativa normalidad, pero posteriormente despierta muchas veces sobre la noche), aumentan en general el tiempo total de sueño (más marcado en aquellos que duermen poco). Estas tres características son ventajosas, la primera importante en el insomnio de conciliación, y los otros, como hipnótico debe incluir un aumento del sueño. Lo demás corresponde a acciones dentro de las etapas del sueño, encontrándose disminución moderada del sueño REM (de movimientos oculares rápidos), el efecto más importante se ve en las etapas 3 y 4 del sueño lento, con disminución importante de estas etapas (estas dos etapas son las más profundas, corresponden a la 3 y 4ª etapas del sueño lento), lo de ausencia de estas etapas es con dosis muy altas, pero lo más común es que haya disminución. El sueño aumenta por que hay aumento de la etapa 2.

Por lo tanto, estas sustancias, teniendo ventajas, no producen un sueño fisiológico, no producen un sueño que en sus etapas intrasueño sean iguales al sueño fisiológico, en general no hay ningún fármaco que produzca un sueño igual al fisiológico en el sentido de las etapas del sueño, en las características de las etapas tanto de sueño lento como rápido o sueño con movimientos oculares rápidos.

Los hipnóticos benzodiazepínicos se comportan de manera semejante a lo que ya vimos en su forma farmacocinética para los compuestos ansiolíticos, obviamente que aquí se absorben más rápidamente desde la vía oral, los compuestos hipnóticos benzodiazepínicos están todos disponibles para la vía oral, y su absorción es rápida, más rápido que la que vimos los ansiolíticos. Son compuestos lipofílicos, atraviesan con facilidad la placenta, rápidamente llegan al SNC, y también se unen en proporción importante a las proteínas plásticas. La biotransformación es la que determina la clasificación de estos compuestos, y también a la duración del efecto hipnótico.

Duración de acción de las BDZ Hipnóticas

Acción larga Nitrazepam

T1/2: 18-30 H Flurazepam

Acción intermedia Fluritrazepam

T1/2: 7-20 H Temazepam

Acción corta Brotizolam

T1/2: 3-5 H Triazolam

Acción ultracorta Midazolam

T1/2: 1,5-2,5 H

En el grupo de acción larga se encuentra el primer compuesto que inició la serie, el Nitrazepam, y el flurazepam.

La diferencia en la metabolización de estos 4 grupos tiene algunas diferencias de lo que se señaló para los ansiolíticos, pero desde el punto de vista clínico da lo mismo, ya que en los 4 grupos se producen metabolitos activos, la diferencia es que los metabolitos activos van teniendo progresivamente vidas menores de acuerdo a la clasificación, o sea, en el primer grupo los metabolitos activos son de vida media larga, el segundo, de vida media intermedia, muy corta, y en el último compuesto (Midazolam) el metabolito activo se forma y se inactiva inmediatamente, en el fondo clínicamente da lo mismo que el caso anterior, la vida media de cada uno de los metabolitos es la que cambia y es la que va determinando la vida media de los compuestos.

En el caso del midazolam, es un compuesto de acción muy corta, único benzodiazepínico soluble en agua, y de hecho, se introdujo en clínica para uso parenteral, endovenoso o intramuscular, y justamente para procedimientos de corta duración y como inductor de anestesia general. El pentotal todavía sigue utilizándose como inductor de la anestesia general, y el midazolam es la sustancia que lo está reemplazando progresivamente porque es una sustancia con amplio margen terapéutico, el efecto por vía venosa o intramuscular no sea tan rápido como el pentotal (en que la inconciencia del paciente ocurre en 10, 12 ó 15 segundos), demora 1 a 2 minutos, pero es una sustancia potente inductor del sueño y de la anestesia general. El midazolam se introdujo como hipnótico por la vía oral, como comprimido para ser utilizado en algunos casos de insomnio, en los que tiene insomnio de conciliación, y después se sigue durmiendo por sus propios medios y puede ser racional usarlo, pero el verdadero fin del midazolam es como inductor de anestesia o como hipnótico en procedimientos de corta duración.

Reacciones Adversas Benzodiazepínicos Hipnóticos

Frecuentes:

Somnolencia en la mañana siguiente, este problema va a ser inevitable en los compuestos de acción larga, la persona despierta pero se mantiene cierto nivel sanguíneo del compuesto de acción larga, del benzodiazepínico de acción larga circulante, y un **deterioro psicomotor en las primeras horas de la mañana**, por lo tanto, esta sustancia de acción larga no puede ser administrada en pacientes que van a realizar una vida cotidiana, laboral al día siguiente, van a tener efectos residuales. El efecto es mayor en personas de edad.

Cefalea-mareos

Debilidad muscular

Annesia anterograda, se vio en la reacción adversa a largo plazo de los ansiolíticos, se ve más evidentemente con los hipnóticos, está deteriorada la memoria para hechos o situaciones que ocurren cuando el fármaco está presente en el organismo, en el caso del hipnótico lo más habitual es el periodo de latencia, personas que no recuerdan nada desde que ingieren su comprimido y se duermen. Este efecto se ve mayormente en los preparados parenterales, aunque no este inconciente no recuerda hechos de ese momento. En los de acción corta y ultracorta no es tanta la amnesia

Rebote del insomnio preexistente en los compuestos de acción corta y ultracorta. Suspendido el fármaco, las primeras noches hay insomnio mayor, que el que dio lugar a la medicación, para evitar este problema nunca un hipnótico debe suprimirse bruscamente, hay que hacerlo lo más lenta posible.

Menos frecuentes:

Cambio Psíquicos, estados de depresión, ya presentes en el paciente y se hizo evidente con la toma de medicamentos

Agresividad, especialmente con el triazolam, hipnótico muy popular hace un tiempo atrás, que provocaba fenómenos de agresividad, de psicosis en algunos casos, pero después haciendo estudios se vio que no es tan así.

Al ser una sustancia tan utilizada en el mundo, hubo mucho interés es conocer como actuaban en el SNC, hace más de 20 años se supo por un lado que intervenía en el GABA (ácido gamma aminobutírico), el mayor aminoácido inhibitorio, el mayor neurotransmisor inhibitorio del SNC, muy difundido, la neurotransmisión por este NT era la afectada por esta BDZ, y después, dentro de esta transmisión la acción era post-sináptica de subtipo A.

Por otro lado, hacia al año 77-78, dos grupos distintos, publicaron sus trabajos describiendo receptores para la BDZ en SNC, primero en la rata y después se conocieron en el hombre.

Receptor GABA_A

Ionóforo Cl⁻

Agonistas Muscinal

Esoguvacina

Antagonistas Bicuciclina

Subunidades alfa (6)

Beta (3)

Gamma (3)

Delta (2)

Es un receptor unido a canal iónico, y este ion es el Cl⁻. El receptor GABA_A produce su efecto inhibitorio porque aumenta la permeabilidad al ión Cl⁻.

Se han clonado y se conoce hoy día que el receptor GABA_A tiene otras subunidades, siendo 6 alfa, 3 Beta, 3 gamma y 2 delta, es un receptor bastante complejo pero se ha llegado a determinar que para que haya efecto de las BDZ tiene el receptor GABA_A estar por lo menos constituido por una alfa, una beta y una gamma, y la subunidad alfa 1 es la más indispensable dentro de las alfa.

Receptores Benzodiazepínicos

Subtipos: BZ1 (omega1)

BZ2 (omega2)

BZ3 (omega3)

Ligandos: Agonistas

Agonistas parciales

Agonistas inversos

Antagonistas

Se tiene por un lado la actividad del receptor GABA_A y por otro la actividad del receptor benzodiazepínico, siendo el más importante el BZ1 y el BZ2, están en el SNC, el BZ3 es periférico.

¿Como llego a conformarse la teoría con estos 2 hechos?

Por un lado BDZ facilitando la acción del receptor GABA_A, y por otro lado BDZ en un receptor propio, siendo extraño que hayan receptores para sustancias extrañas, tiene que haber una sustancia endógena, un ligando endógeno destinada a ese receptor, la identificación de esa sustancia a pesar de todos estos años todavía no se conoce, ha sido difícil encontrar cual de las sustancias fisiológicas en el SNC que está destinada a actuar sobre los receptores de BDZ.

La teoría más aceptada es que en las neuronas respectivas donde actúa la BDZ, en el caso de los ansiolíticos preferentemente en el sistema limbico, en la membrana de la neurona es ingerida por un complejo macromolecular, que está formado por el receptor GABA_A con su canal de Cl⁻ y por el receptor benzodiazepínico, cualquiera de ellos 1 o 2, formando parte del complejo.

¿Cómo funciona este complejo?

Cuando el GABA es liberado, y busca un receptor de tipo A, se abre el canal de Cl⁻, penetra el Cl⁻ en la neurona y se produce hiperpolarización e inhibición neuronal. Cuando una BDZ está utilizando su receptor esta transmisión por GABA se sinergia, se facilita, se hace más efectiva la transmisión por GABA, se dice que el canal de Cl⁻ aumenta la frecuencia de abertura cuando la BDZ está ocupando el receptor, de donde se puede deducir que la acción de las BDZ tiene que ir ligada a que el GABA esté ocupando el receptor tipo A, sino no hay efecto de la BDZ.

Las investigaciones han llegado a determinar que este compuesto sería más grande, y se ha pensado que hay además un sitio (sitio porque todavía no se está en condiciones para que sea receptor), pero se piensa que al lado actuaría también el etanol. La mayoría de los investigadores piensan que son sitios distintos.

Los barbitúricos abrirían directamente el canal de Cl⁻ produciendo una inhibición mucho mayor y de ahí vendría su efecto depresor general del sistema nervioso sujeto a estrecho margen terapéutico con efectos peligrosos por sobredosis.

Sobre el etanol, algunos postulan que estaría actuando aquí, esto indica que los mecanismos tanto como para los barbitúricos como para GABA no está muy claro, es una hipótesis. Otra sustancia que no tiene efecto terapéutico, la picrotoxina, es un convulsivante. Las últimas investigaciones dan también un sitio para algunos esteroides, se piensa que hay metabolitos de la progesterona que también tendrían su acción a estos niveles, y que tiene cierto efecto ansiolíticos, pero eso son investigaciones para el futuro.

Ligandos para los receptores benzodiazepínicos:

- los **agonistas** son todos benzodiazepínicos ansiolíticos – hipnóticos, se podrían decir agonistas totales, con todos los efectos y las 4 acciones mas importantes, y otras también (nota: acción ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante y miorelajante)
- **agonistas parciales**: compuestos que ocupan el receptor benzodiazepínico, con gran afinidad, pero con menor actividad intrínseca que las BDZ clásicas (diazepam, etc). Este hecho hace que se puedan obtener compuestos con efecto más selectivo, sustancias que tengan efecto ansiolíticos y efectos anticonvulsivantes, compuestos que no son hipnóticos y compuestos más seguros por ejemplo en la sinergia con alcohol.
- **Agonistas inversos**: con importancia en investigación, siendo un buen instrumento para conocer todo este mecanismo. Son sustancias ansiogénicas y convulsivantes, producen exactamente el efecto contrario al benzodiazepínico.
- **Antagonista**: el único que existe es flumaxenid, es un antagonista bastante completo y bastante total, antagonista de los 2 tipos de receptores.

Resumen: Mecanismo a nivel del GABA, con un complejo macromolecular en que tiene que estar presente el GABA con su receptor subtipo A, y a su vez las BDZ utilizando sus receptores en las diferentes estructuras en que la sustancia actúa, fundamentalmente en el sistema límbico con efecto miorelajante en la médula espinal.

Interacciones de BDZ

BZD Farmaco asociado Efecto BDZ Mecanismo

Farmacodinámicas

BDZ Depresor SNC Aumenta Sinergia SNC

Farmacocinética

Clorazepato Antiácidos ----- Bloqueo de Hidrólisis

BZD Disulfiram

Isoniacida Aumenta Inhibición del metabolismo

(antituberculoso)

Anticonceptivos orales

BZD Nicotina disminuye Inducción enzimática

Reacción aguda en que hay un efecto mayor de depresión en el SNC con respecto de cualquier depresor y en el caso de la intoxicación aguda hablamos del alcohol, que es lo más frecuente. El efecto sinérgico es a cualquier dosis de alcohol, incluso a las dosis sociales, la sinergia con alcohol se produce con dosis bajas de alcohol, y está absolutamente demostrado a nivel de accidentes de tránsito, y habría que decidir con cualquier otro depresor, neuropéptico, morfina, etc.

Las otras interacciones son farmacocinéticas, como el clorazepam, sustancia pro-droga que tiene que desdoblarse en el estómago en presencia de acidez normal, si hay presencia de antiácido, esta no se desdobla y no hay efecto. Y las otras son a nivel metabólico, tanto de inhibición del metabolismo como de inducción enzimática. En este caso hemos nombrado algunos inhibidores del metabolismo como el disulfiram, sustancia que se usa en el tratamiento del alcoholismo, la isoniazida, un antituberculoso, los anticonceptivos orales, sustancia de tipo hormonal y que van a inhibir el metabolismo de la BDZ por lo tanto van a aumentar su efecto. En el caso opuesto, inducción enzimática, se ha puesto la nicotina como ejemplo por que es lo más usual (también hay otros productos del cigarrillo que son inductores), fumadores excesivos en que se produce inducción enzimática (cualquier inductor enzimático va a producir el mismo efecto).

Cuando una persona no puede tomar BDZ, y buscando fármacos que tenga alguna de las condiciones de las BDZ, principalmente que tengan una sola acción y no las otras, en realidad alternativas de fármacos ansiolíticos de acción en el SNC no existen, existe una sustancia que es la buspirona, que se introdujo como ansiolítico con bastante efecto selectivo pero que posteriormente fue descartada por que tiene un periodo de latencia de 15 días. Se pensó que esta sustancia iba a dar una nueva familia de BDZ (la buspirona no tiene nada que ver con el complejo inhibidor del GABA, es otro mecanismo, no se sabe el mecanismo de acción de esta sustancia, se pensó que la ansiedad era siempre mediada por el GABA, pero luego que apareció esta sustancia que tiene que ver con la serotonina, esta sustancia no resultó porque tiene poder ansiolítico, pero con un periodo de latencia muy largo, la buspirona no da ni sueño).

Farmacocinética Zopiclona

Absorción: Oral rápida

Tmax: 1 hora

Biodisponibilidad: 80%

Distribución: Paso rápido barrera hematoencefálica

Unión a proteínas plasmáticas: 45%

Paso a través de placenta y leche

Biotransformación: N-Oxido - N-desmetil 7

Excreción urinaria

Vida media: 5 hrs.

En general alternativas para ansiolíticos de acción en el SNC no existen, pero si existen alternativas en los hipnóticos, como la zopiclona, es una ciclopirona, es una estructura química absolutamente diferente a la BDZ. Es un compuesto de acción corta, más o menos parecido al diazepam, bastante efectivo como hipnótico, actúa en los receptores benzodiazepínicos, es un ligando para los receptores benzodiazepínicos, es una BDZ por sus acciones, se comporta igual que los benzodiazepínicos de acción corta.

Farmacocinética Zolpiden

Absorción: Oral, rápida

C.max: 2,2 hrs

Distribución: proteínas plasmáticas: 91%

Tejidos grasos

Biotransformación: 3 metabolitos inactivos

Excreción: Orina, bilis, heces.

T_{1/2}: 1,5 2,4 hrs

El otro fármaco que existe es el Zolpidem, con otra estructura química, pero con acción en los receptores benzodiazepínicos, y esta sustancia es aparentemente más selectiva, con características muy parecidas, y la vida media es más corta que la zopiclona, más corta que los compuestos benzodiazepínicos de acción corta.

En un principio no estaba bajo el régimen de receta retenida, pero al comprobarse que su farmacología es absolutamente igual a los benzodiazepínicos, se colocó como receta retenida, porque es una sustancia mucho más nueva, sobretodo el zolpiden.

Hay ya casos de dependencia a la zopiclona, por lo tanto pasará un tiempo que en que habrá dependencia a esta sustancia también, a pesar que se hacen ensayos en animales para conocer el posible poder adictivo de una sustancia, pero en verdad la dependencia se ve cuando la sustancia, el medicamento se usa en una gran cantidad de personas. Son alternativas, pero con las mismas características farmacológicas.

Usos clínicos de las BDZ:

- **Transtornos de ansiedad generalizada**, o transtornos de ansiedad menos intensos.

- **Ansiedad que agrava condición patológica** (patología psicósomática, enfermos coronarios o ulcerosos, en donde hay necesidad de prescribirla en forma racional)
- **Insomnio transitorio y corto** (el insomnio crónico no es aliviado por las BDZ)
- **Síndrome de abstinencia a alcohol** (en la parte aguda, delirium tremens, para calmar al paciente, luego que ha sido controlado de su abstinencia no hay que darle BDZ por que hay dependencia cruzada)
- **Status epileptico** como anticonvulsivante
- **Estados espásticos** como acción relajante, siendo esta la utilidad menos importante.