



**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA**

Título: AVANCES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO EN LA  
FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Autor: LAURA MARTÍNEZ FIGUERAS

Tutor: CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ

Curso: 2015/2016

## AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D/D<sup>a</sup> CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ  
Profesor del Departamento de CIENCIAS BIOMÉDICAS  
como tutor del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de  
D/D<sup>a</sup> LAURA MARTÍNEZ FIGUERAS

Titulado:  
AVANCES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO EN LA FARMACOTERAPIA DE  
LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por el/la mencionado/a alumno/a  
bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública

Alcalá de Henares, 30 de JUNIO de 2016



Fdo.: Cecilio Álamo González

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIALES Y MÉTODOS	6
4. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD	7
4.1. Trastornos de ansiedad más importantes	7
4.1.1. Trastorno ansioso generalizado	7
4.1.2. Trastorno de angustia o pánico	8
4.1.3. Fobias	8
4.1.3.1. Agorafobia	8
4.1.3.2. Fobia social	8
4.1.3.3. Fobias específicas	9
4.1.4. Trastorno de estrés post-traumático	9
4.2. Aspectos clínicos básicos	9
4.2.1. Sintomatología psicológica	9
4.2.2. Sintomatología somática	10
4.3. Aspectos epidemiológicos	10
5. ETIOPATOGENIA	11
6. ESTADO ACTUAL DE LA TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD	13
6.1. Antidepresivos	13
6.1.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	13
6.1.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	13
6.1.3. Antidepresivos tricíclicos	14

6.1.4. Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) e inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa de tipo A (RIMA)	14
6.2. Ansiolíticos	14
6.2.1. Benzodiazepinas (BZD)	14
6.2.2. Buspirona	15
6.3. Antiepilépticos	15
6.4. Antipsicóticos	16
6.5. Antihistamínicos	16
6.6. Bloqueantes beta adrenérgicos	16
7. DIANAS ETIOPATOGÉNICAS PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE NUEVOS ANSIOLÍTICOS	16
7.1. Fármacos en fase III de ensayos clínicos	16
7.1.1. Vomeroferinas	16
7.1.2. Benzodiazepinas de liberación prolongada	18
7.1.3. Antipsicóticos atípicos	18
7.2. Fármacos en fase II de ensayos clínicos	19
7.2.1. Antagonistas del receptor 5-HT <sub>7</sub>	19
7.2.2. Agonistas parciales de los receptores de serotonina	20
7.2.3. Neuroesteroides	22
7.2.4. Otros	23
8. DISCUSIÓN	24
9. CONCLUSIÓN	25
10. BIBLIOGRAFÍA	26

## **RESUMEN**

En las últimas décadas ha habido una notable evolución en el tratamiento farmacológico de la ansiedad. Los fármacos que han ido apareciendo son cada vez más tolerables y con mejores perfiles de seguridad. De esta manera, tanto las BDZ como los ISRS se han consolidado como el pilar fundamental en el tratamiento de la ansiedad. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los diferentes trastornos de ansiedad y a la falta de un conocimiento completo de la etiopatogenia de los mismos, los fármacos actuales se basan en un tratamiento sintomatológico y no curativo de estos trastornos. Con el objetivo de garantizar la calidad de vida a los pacientes con ansiedad, se están investigando nuevos fármacos cuyas dianas son diferentes a las convencionales. Desde una perspectiva temprana, las nuevas moléculas en investigación parecen prometedoras y capaces de cubrir los diferentes perfiles de ansiedad, así como la posibilidad de proporcionar un tratamiento idóneo y personalizado a cada paciente.

In recent decades there has been a significant change in the pharmacological treatment of anxiety disorders. The last launched drugs are becoming more tolerable and with better safety profiles. Thus, both the BDZ and SSRIs have become the mainstay in the treatment of anxiety disorders. However, due to the heterogeneity of the different anxiety disorders and the lack of a complete understanding of their pathogenesis, the present drugs are based on a symptomatic treatment and they do not heal these disorders. In order to ensure quality of life for patients with anxiety, new drugs whose targets are different from conventional ones are being investigated. From an early perspective, ongoing researches are based on promising molecules and capable of covering the different profiles of anxiety as well as the possibility of providing a suitable and personalized treatment for each patient.

## **PALABRAS CLAVES**

Ansiedad, farmacoterapia, benzodiazepinas, ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ansiolíticos.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La ansiedad es una respuesta adaptativa ante determinadas situaciones cotidianas estresantes. Se da en todas las personas, puesto que se trata de un mecanismo universal y advierte sobre un peligro inminente, ya sea real o imaginario, mejorando el rendimiento y la capacidad de anticipación y respuesta. Esta situación es normal e incluso deseable para el manejo normal de las diferentes situaciones de la vida cotidiana, pues nos lleva a tomar las decisiones pertinentes de cada momento (huir, atacar, neutralizar, afrontar, adaptarse, etc) según la naturaleza del peligro. Sin embargo, cuando la ansiedad sobrepasa cierta intensidad, se convierte en patológica, manifestándose como un sentimiento de malestar difuso que afecta tanto al ámbito psíquico como al somático, con consecuencias en el desarrollo de la vida normal del sujeto.

Actualmente, el número de pacientes que acuden a la consulta con síntomas de ansiedad y angustia se ha incrementado. La mayoría de estos síntomas son inespecíficos, por lo que se pueden disfrazar de enfermedades somáticas. El manejo de este tipo de pacientes es complejo debido a la dificultad para su diagnóstico diferencial y por otra parte, es necesaria una terapéutica específica y, por lo general larga, para cada tipo de trastorno de ansiedad.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es el estudio de los fármacos en investigación para el tratamiento de los diferentes trastornos de ansiedad. Para ello, se realizará previamente una revisión de las posibilidades terapéuticas actuales para dichos trastornos.

## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

Para llevar a cabo este trabajo se han consultado varias bases de datos como PubMed y WebOfScience. En las búsquedas realizadas en dichas páginas se han empleado combinaciones de palabras tales como “anxiety AND Pharmacology”, “Anxiety disorders AND pharmacolog\* AND treatment” o los nombres de cada uno de los fármacos en estudio. De la misma manera, se ha

consultado la página de la biblioteca de la Universidad de Alcalá de Henares y la herramienta Google Scholar.

Han sido de gran ayuda algunos capítulos de libros dedicados a la farmacoterapia de la ansiedad.

Para la obtención de la información correspondiente a cada fármaco en estudio, además de las páginas nombradas anteriormente, se han consultado las páginas oficiales de los laboratorios encargados del desarrollo y futura comercialización de dichos fármacos. De la misma manera, se ha consultado la página *Clinical Trials* para obtener la información del estado de cada uno de los fármacos en estudio actualmente. Como complementación a esta información, se han consultado las páginas web correspondientes a la *Food and Drug Administration* (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

#### **4. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD**

Los trastornos de ansiedad se diagnostican en base a una serie de criterios universales que están recogidos en las dos clasificaciones de trastornos mentales más importantes (1):

- DSM 5: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (American Psychiatric Association, 2013).
- CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades (Organización Mundial de la Salud, 1992).

##### **4.1 Trastornos de ansiedad más importantes (1):**

###### **4.1.1. Trastorno ansioso generalizado (TAG)**

Consiste en un estado permanente de preocupación y tensión generalizada, pese a que no existen desencadenantes específicos. A este estado se le denomina “ansiedad libre flotante” y es la característica más llamativa de este trastorno. Estos pacientes experimentan una preocupación excesiva por temas

como la salud o el dinero. Por lo general, no pueden relajarse, se asustan con facilidad y tienen dificultades para concentrarse.

#### 4.1.2. Trastorno de angustia o pánico

Se caracteriza por la aparición de crisis repentinas y recurrentes de ansiedad grave acompañadas de angustia, pánico y terror. Estas crisis aparecen de forma brusca e impredecible y no se relacionan con ninguna situación ambiental concreta.

Los pacientes sufren miedo anticipatorio ante la imposibilidad de predecir cuándo o dónde ocurrirá.

#### 4.1.3. Fobias

Son los trastornos de ansiedad más frecuentes. Se caracterizan por una ansiedad persistente, irreal e intensa en respuesta a situaciones externas específicas y bien definidas que no son en sí mismas peligrosas. Los pacientes que sufren de fobias intentan evitar las situaciones que desencadenan su ansiedad o las soportan con sufrimiento.

##### 4.1.3.1. Agorafobia

Es el temor irracional a encontrarse solo y sin la posibilidad de ser ayudado o poder escapar de la situación desencadenante de la ansiedad, ya sea en lugares abiertos o en otras situaciones similares, tales como ambientes multitudinarios o transportes públicos.

##### 4.1.3.2. Fobia social

También es conocida como trastorno de ansiedad social y se basa en una timidez patológica. Las personas que la experimentan sufren una ansiedad exagerada ante situaciones sociales, por lo que intentan evitarlas o las soportan con gran sufrimiento.



#### 4.1.3.3. Fobias específicas

Este tipo de trastornos de ansiedad suponen una reacción exagerada ante una realidad que constituye una amenaza mínima o nula. Estas fobias comienzan en la niñez y en la adolescencia y pueden persistir en la edad adulta, aunque también pueden desaparecer con el tiempo.

#### 4.1.4. Trastornos de estrés post-traumático (TEPT)

Aparece después de haber sufrido o haber sido testigo de una experiencia traumática como puede ser un accidente de tráfico, una bomba o un desastre natural que haya supuesto un riesgo para el sujeto en sí o para terceros. En estos pacientes, la situación traumática se reexperimenta mediante imágenes, sonidos, olores o sensaciones, que hacen creer al paciente que el suceso traumático va a volver a ocurrir. El paciente tiende a evitar las situaciones que recuerden al trauma. Existe una disminución de la capacidad de reacción y aparecen síntomas de hiperreactividad. Por lo general, el estrés post-traumático es crónico y no desaparece, sino que mejora con el tiempo.

### **4.2. Aspectos clínicos básicos**

Los pacientes que padecen trastornos de ansiedad se caracterizan por presentar una amplia sintomatología que incluye aspectos clínicos psicológicos y somáticos. De esta manera, encontramos:

#### 4.2.1. Sintomatología psicológica

El síntoma principal de la ansiedad es el sentimiento de miedo o temor, el cual provoca una actitud de alerta e hipervigilancia con anticipación al peligro. Es frecuente el miedo a perder el control, a volverse loco o a la muerte. Otro de los síntomas característicos de la ansiedad es la sensación de tensión, que hace sentir al sujeto nervioso, preocupado e incapaz de relajarse. La ansiedad también puede verse acompañada de fenómenos de desrealización y/o despersonalización. Debido al elevado estado de activación, disminuye la atención y aparece dificultad para concentrarse y tendencia a la fatiga

intelectual. También es frecuente la aparición de alteraciones del sueño. Finalmente, entre los síntomas psicológicos destacan las alteraciones del comportamiento, por las que el sujeto se vuelve malhumorado, irritable e hipervigilante.

#### 4.2.2. Sintomatología somática

La ansiedad se considera como la gran simuladora, ya que puede provocar síntomas en todos los órganos y sistemas del organismo. Es frecuente que el paciente esté convencido de que todos los síntomas de ansiedad tienen un origen exclusivamente somático, por lo que los interpreta como una amenaza a su salud física. Pueden aparecer síntomas circulatorios (palpitaciones, taquicardia), síntomas del tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos), síntomas respiratorios (sensación de ahogo), neurológicos (mareos, vértigos, inestabilidad) y/o musculares (debilidad física, algias diversas).

### **4.3. Aspectos epidemiológicos**

Los trastornos de ansiedad son las enfermedades mentales más comunes. De acuerdo a los estudios epidemiológicos, un tercio de la población sufre trastornos de ansiedad al menos una vez en la vida (2). Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres.

La edad media de aparición de estos trastornos es 11 años. Las fobias específicas aparecen antes, con una edad media de 7 años, mientras que la fobia social aparece a los 13 años. En cuanto a la agorafobia, puede decirse que la edad media de aparición es 20 años y los trastornos de angustia o pánico a los 24. Por último, los trastornos de ansiedad generalizada son los que aparecen de manera más tardía, haciéndolo a la edad de 31 años. De acuerdo con algunos estudios, hay algunas etapas de la vida en las que la prevalencia de sufrir trastornos de ansiedad es mayor. En el caso de la fobia social, el trastorno de ansiedad generalizada y las fobias específicas, estos tienen mayor prevalencia entre los 18 y los 34 años, mientras que el trastorno de pánico es más común entre los 35 y los 49 años. De 50 años en adelante, la

prevalencia de los trastornos de ansiedad disminuye (2). Esto significa que los trastornos de ansiedad no duran toda la vida en la mayor parte de los casos. La epidemiología de los trastornos de ansiedad en España (1) viene recogida en la siguiente tabla:

	Incidencia anual % (IC 95%)	Prevalencia a lo largo de la vida % (IC 95%)
Trastornos ansiosos	12,0 (11,1-13)	21,1 (20,5-21,6)
Trastorno ansioso generalizado	1,5 (1,2-1,9)	5,1 (4,3-5,9)
Trastorno de angustia o pánico	2,3 (1,9-2,8)	3,8 (3,2-4,5)
Agorafobia	2,0 (1,7-2,5)	3,8 (3,1-4,5)
Fobia social	2,0 (1,6-2,5)	5,8 (5,1-6,5)
Fobias específicas	7,6 (6,9-8,5)	13,2 (12,8-13,6)
Trastorno de estrés post-traumático	1,2 (0,9-1,3)	No establecido

Tabla 1. Incidencia y prevalencia de los diferentes trastornos de ansiedad

## 5. ETIOPATOGENIA

Los mecanismos a través de los cuales se desencadenan los diferentes tipos de ansiedad no se conocen en su totalidad. Sin embargo, se sabe que intervienen factores de estrés tales como factores ambientales; susceptibilidad genética y circuitos neurobiológicos y neuroquímicos (3) (1).

Con respecto a los circuitos neurobiológicos, en la patogenia de los trastornos de ansiedad destaca la amígdala, una estructura que se encuentra en el lóbulo temporal y forma parte del sistema límbico (4). Responde a múltiples estímulos, especialmente a aquellos que advierten de una amenaza, y se encarga de regular las reacciones de alarma, tales como el miedo o la ansiedad (1). En la ansiedad, la amígdala está hipersensibilizada por lo que hay una respuesta exagerada frente a estímulos considerados como peligrosos que son, en realidad, insignificantes (3).

También son importantes en la patogenia de la ansiedad la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y el hipocampo. Ambos se encargan del aprendizaje e integración de los diferentes estímulos, lo que permite filtrar y rechazar aquellos que no implican una amenaza para el sujeto (5). La CPFvm y el hipocampo se encuentran alterados, ya que la CPFvm se encuentra hipoactiva y el hipocampo presenta una reducción en su tamaño (1). Debido a ello, los estímulos banales son interpretados por la amígdala como una amenaza y se desencadena el estado de ansiedad.

La amígdala se encuentra conectada con el hipotálamo, el cual se encarga de la liberación de “las hormonas del estrés”. Estas hormonas (CRH, cortisol, entre otras), son liberadas debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenérgico-adrenal (HHA) y actúan sobre el sistema nervioso simpático (1), dando lugar a la sintomatología vegetativa característica de los trastornos de ansiedad, debido a la activación de dicho eje HHA (4)(5).

En relación a la neuroquímica de la ansiedad, destaca el ácido gamma-aminobutírico (GABA), puesto que es considerado como el neurotransmisor inhibitorio por excelencia (1). Las neuronas que contienen el GABA, las interneuronas, se localizan en diferentes zonas del Sistema Nervioso Central (SNC) implicadas en la ansiedad (como la amígdala) (3) y favorecen la ansiólisis mediante la inhibición de otros neurotransmisores como la noradrenalina (NA), la serotonina, la dopamina o el glutámico (1).

Otro de los neurotransmisores implicados en la ansiedad es la serotonina, cuyos niveles (ya sean altos o bajos), pueden desencadenar esta patología. Esto se debe a los diferentes efectos que la estimulación de los receptores de serotonina puede producir; bien sean ansiogénicos (en el caso de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> ó 5-HT<sub>7</sub>) o ansiolíticos (receptor 5-HT<sub>1A</sub>) (1).

Por otro lado, la NA actúa como un neurotransmisor fundamental en la ansiedad, mediante la activación del sistema vegetativo por parte del eje HHA (3). En función del tipo de estrés que padezca el individuo (agudo o crónico) y de las regiones cerebrales que estén dañadas, la NA pueden provocar un efecto ansiogénico o ansiolítico.

Otro neurotransmisor que se ha relacionado con la ansiedad es el glutamato, debido a su carácter excitatorio (3). Los receptores NMDA del glutamato que se

encuentran en la amígdala y el hipocampo reconocen amenazas que pueden dar lugar al miedo característico de los trastornos de ansiedad (1).

## **6. ESTADO ACTUAL DE LA TERAPÉUTICA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD**

Actualmente se emplean diferentes grupos de fármacos para el tratamiento de la ansiedad.

### **6.1. Antidepresivos**

Generalmente se requiere el transcurso de 4 a 6 semanas para que se evidencie el efecto ansiolítico de los antidepresivos (1), (6), (7).

#### 6.1.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Son fármacos que se emplean como primera línea en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, a excepción de las fobias específicas (6). Los ISRS suelen ser muy bien tolerados (mejor que los antidepresivos tricíclicos), no generan dependencia y son seguros en el caso de una sobredosis. Entre los efectos adversos que producen encontramos síntomas digestivos (anorexia, náuseas, vómitos, diarreas), insomnio, aumento de peso, disfunciones sexuales (en el caso de un tratamiento a largo plazo) y síndromes de discontinuación (excepto fluoxetina) (1).

#### 6.1.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Se ha comprobado que tanto la venlafaxina como la duloxetina tienen eficacia en el tratamiento de los trastornos de ansiedad (7). Estos fármacos son muy parecidos a los ISRS; son seguros en caso de sobredosis, no provocan dependencia y entre los efectos adversos se encuentran síntomas digestivos (náuseas), insomnio, disfunción sexual y síndromes de discontinuación (1).

### 6.1.3. Antidepresivos tricíclicos

Existen estudios que demuestran la eficacia de este tipo de fármacos para trastornos de ansiedad como el de pánico y el de ansiedad generalizada (6). Los antidepresivos tricíclicos más empleados son la imipramina y la clomipramina. Estos fármacos son más peligrosos que los ISRS e IRSN, puesto que son letales en caso de sobredosis (están contraindicados en pacientes con ideación suicida), los efectos adversos son más numerosos y peor tolerados, pueden provocar síndrome de discontinuación, interacciones farmacocinéticas en pacientes polimedicados y presentan mala tolerabilidad cardiovascular (1). Debido a sus propiedades como antagonistas de diversos receptores centrales y periféricos (colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos) pueden dar lugar a efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos (boca seca, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática o disfunción sexual) (1), (7).

### 6.1.4. Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) e inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa de tipo A (RIMA)

Ambos grupos de fármacos son escasamente utilizados para el tratamiento de la ansiedad (6). Los IMAO (tranilcipromina, fenelzina) presentan unos efectos adversos graves así como interacciones con otros medicamentos e incluso con alimentos (crisis hipertensivas debido a la interacción de los IMAO con la tiramina presente en algunos alimentos) (1). Con respecto a los RIMA (moclobemida), estos se emplean en algunos casos para el tratamiento de la fobia social. Se toleran mejor que los IMAO pero son menos eficaces (1). Ambos grupos se emplean cuando otras líneas de tratamiento han fallado.

## **6.2. Ansiolíticos**

### 6.2.1. Benzodiazepinas (BZD)

Este grupo de fármacos ha sido el más empleado para los trastornos de ansiedad. Fueron la primera línea de tratamiento hasta la aparición de los ISRS (6). Las BZD son fármacos seguros, bien tolerados y su efecto es rápido (30-60

minutos tras su administración) (1). Pueden aparecer efectos adversos al comienzo del tratamiento (sedación, mareos, aumento del tiempo de reacción). Existe la posibilidad de desarrollar dependencia a este tipo de fármacos (6), sobre todo, en aquellos pacientes predispuestos y con un tratamiento de BZD a largo plazo. Por este motivo, habrá que hacer una valoración de la relación beneficio/riesgo en este tipo de terapias. Se han descrito casos de tolerancia a las BZD con respecto a los efectos sedantes e hipnóticos, pero no para los efectos ansiolíticos (1). Con el tratamiento a corto plazo, las BZD resultan ser más seguras y efectivas. Debido a ello, en la actualidad, las BZD se emplean para: ayudar a reducir los síntomas de la ansiedad en el tratamiento con antidepresivos (ISRS, IRSN) cuando los efectos ansiolíticos aún no han aparecido; para conseguir una recuperación completa una vez se ha terminado el tratamiento con antidepresivos o para pacientes que no responden bien a la primera línea de tratamiento (ISRS, IRSN) (7). Sin embargo, el tratamiento a largo plazo a veces puede estar justificado (1).

#### 6.2.2. Buspirona

Esta azapirona se emplea únicamente en el tratamiento de TAG, por lo que resulta ser un fármaco muy limitado (7). Su efecto ansiolítico es retardado (2 semanas) y los efectos adversos son intensos al principio. Entre estos efectos adversos se encuentran cefaleas, mareos, náuseas y parestesias. Sin embargo, no tiene efectos sedantes ni interacciona con el alcohol. Uno de los inconvenientes es la falta de eficacia en aquellos pacientes que hayan llevado tratamiento previo con BZD (1).

### 6.3. **Antiepilépticos**

La gabapentina y la pregabalina han demostrado su eficacia en el tratamiento de TAG y en fobia social (1). Son similares a las BZD, puesto que el efecto es rápido (7). No generan dependencia (1).

#### **6.4. Antipsicóticos**

Los antipsicóticos clásicos no suelen emplearse para el tratamiento de la ansiedad (aunque se emplearon en el pasado). Con respecto a los antipsicóticos atípicos, se emplea la quetiapina para el tratamiento del TAG. La risperidona, la olanzapina y la quetiapina pueden ser empleados para el tratamiento de TEPT en aquellos pacientes no respondedores a los ISRS (1).

#### **6.5. Antihistamínicos**

Hay estudios clínicos que demuestran la disminución de síntomas en el TAG con hidroxizina. Sin embargo, este fármaco produce sedación y efectos colinérgicos, por lo que su uso se reduce a aquellos pacientes que no han respondido a otras líneas de tratamiento (1).

#### **6.6. Bloqueantes beta adrenérgicos**

Este tipo de fármacos se emplean para disminuir la sintomatología vegetativa de la ansiedad, tales como las palpitaciones y el temblor. Como efecto adverso, aparece la hipotensión ortostática.

### **7. DIANAS ETIOPATOGÉNICAS PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE NUEVOS ANSIOLÍTICOS**

#### **7.1. Fármacos en fase III de ensayos clínicos**

##### **7.1.1. Vomeroferinas**

##### **ALORADINE (PH94B)**

PH94B (3b-androsta-4,16-dien-3-ol) es un fármaco en investigación para el tratamiento de la fobia social. Este neuroesteroide sintético administrado de manera intranasal (mediante un spray), actúa sobre el epitelio sensorial nasal, de la misma manera que lo hacen las vomeroferinas. Estas, son mensajeros químicos externos que actúan en el órgano vomeronasal y cuyas señales



desencadenan respuestas que llegan hasta la amígdala y el hipotálamo (implicados en los trastornos de ansiedad) (8).

PH94B es capaz de mejorar los síntomas de la fobia social ya que reduce los ritmos respiratorio y cardiaco, la frecuencia de parpadeo y eleva la temperatura corporal.

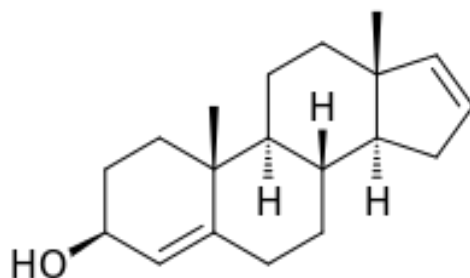


Ilustración 1. Estructura de PH94B

*Pherin Pharmaceuticals*, el laboratorio encargado del desarrollo de este fármaco, completó un estudio de fase II, randomizado, doble ciego, controlado por placebo, paralelo y dosis única (administradas dos veces al día) en 91 mujeres con fobia social (9). Los resultados del mismo mostraron una reducción en la sintomatología de los pacientes cuando hablaron en público y en otras situaciones de estrés social, tras haberse administrado 15 minutos antes el fármaco. Con respecto a los efectos adversos, no aparecieron graves eventos, siendo los más frecuentes dolor de cabeza y malestar gastrointestinal para el grupo que se administró PH94B; y sequedad nasal, bucal y dolor de cabeza para el grupo control que se administró placebo (9).

Un estudio en fase III ha sido llevado a cabo por la misma compañía para evaluar la seguridad y la eficacia de PH94B para el tratamiento agudo de los síntomas de pacientes con fobia social (10). En este caso, el estudio (randomizado, doble ciego, controlado por placebo) consistía en dos semanas de tratamiento con el fármaco, auto-administrado por el mismo paciente 15 minutos antes de la situación de estrés (11). Aún no se han publicado artículos con los resultados de esta fase III del estudio.

### 7.1.2. Benzodiazepinas de liberación prolongada

#### EDG004

EDG004 es un fármaco de administración por vía oral cuyo principio activo es lorazepam. La novedad frente a otros tipos de presentaciones es que, en este caso, el lorazepam es de liberación prolongada, lo que permite mantener unos niveles más constantes del fármaco en el organismo.

EDG004, es una BDZ (lorazepam) y, debido a ello, es capaz de aumentar la actividad del GABA, actuando como sedante y relajante muscular, por lo que su indicación es el tratamiento del TAG en adultos.

Actualmente, el laboratorio *Edgemont Pharmaceuticals* (12), encargado de su desarrollo, está llevando a cabo un estudio en fase III, para el cual aún se están reclutando pacientes. El objetivo de esta fase es la evaluación de la eficacia del principio activo comparándolo con el placebo para el tratamiento del trastorno de ansiedad anteriormente mencionado. Estos pacientes han debido ser diagnosticados según el Manual DSM-5 y confirmado por el *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI 7.0). La eficacia del tratamiento será evaluada mediante la *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A).

El estudio, comenzado en enero de 2015, es un doble ciego, paralelo y randomizado, cuyos sujetos (474 pacientes) son hombres y mujeres entre 18 y 65 años (13). Aún no se han obtenido resultados de este estudio, ya que está en marcha actualmente.

### 7.1.3. Antipsicóticos atípicos

#### BREXPIPRAZOLE

Es un antipsicótico atípico cuyo nombre comercial es Rexulti®. Actualmente, está comercializado en países como Estados Unidos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos tales como la depresión mayor y la esquizofrenia. *Brexipiprazole* es un modulador de la actividad de la serotonina y la dopamina; actúa como agonista parcial del receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y del receptor D<sub>2</sub> de dopamina. También ejerce su función como antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina y de los receptores adrenérgicos α<sub>1B</sub> y α<sub>2C</sub> (14).

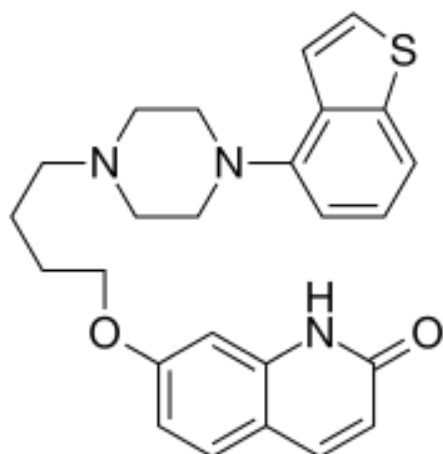


Ilustración 2. Estructura de Brexpiprazole

En varios países se están realizando ensayos clínicos para el uso de *Brexpiprazole* como tratamiento frente a patologías como el TEPT. En noviembre de 2015 se finalizó un estudio en fase III llevado a cabo a nivel mundial (Estados Unidos, Sudáfrica y varios países de Europa). Este estudio, randomizado, doble ciego, controlado por placebo, de 28 semanas de duración; tenía como objetivo principal la evaluación de la eficacia del *Brexpiprazole* como tratamiento coadyuvante a la paroxetina o sertralina en adultos con TEPT (15). Aún no se han obtenido los resultados de esta fase del estudio.

## 7.2. Fármacos en fase II de ensayos clínicos

### 7.2.1. Antagonistas del receptor 5-HT<sub>7</sub>

#### AVN-101

Este fármaco, hidrocloreto de 2,8-dimethyl-5-penethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1h-pyrido[4,3-B]indol, es un nuevo candidato a ser empleado para el tratamiento de varias enfermedades cognitivas y/o neurodegenerativas. Inicialmente, fue diseñado para el tratamiento del Alzheimer. Sin embargo, debido a sus efectos ansiolíticos, está en estudio para poder ser empleado como tratamiento en los trastornos de ansiedad. AVN-101 se distribuye predominantemente a nivel del SNC donde actúa como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>7</sub> (preferentemente), 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>; sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2C}$  y sobre los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>.

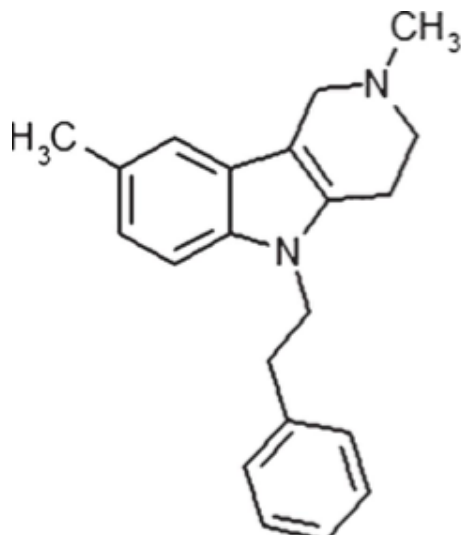


Ilustración 3. Estructura de AVN-101

El fármaco AVN-101 ha demostrado tener efectos ansiolíticos en estudios clínicos sobre animales y también en personas durante la fase I (voluntarios sanos tanto física como mentalmente). Tras esta primera fase donde se administraron dosis únicas de 2, 4, 10 y 20mg por vía oral, se observaron ligeros aumentos de temperatura y un aumento de la presión sistólica.

Todos los parámetros bioquímicos, sanguíneos y urinarios (bilirrubina total, creatinina, AST, ALT, urea, albúmina, fosfatasa alcalina, glucosa, hemoglobina, linfocitos, eritrocitos) se encontraron dentro de los límites normales. No se observó prolongación del intervalo QT en ningún voluntario.

A la dosis máxima administrada (20mg) se detectaron algunos efectos adversos como somnolencia, excitación y parestesia (16).

En febrero de 2010, el laboratorio encargado del desarrollo de este fármaco, *Avineuro*, anunciaba el comienzo de la fase II de este fármaco (17). Hasta el momento no hay datos de este estudio.

### 7.2.2. Agonistas parciales de los receptores de serotonina

#### TGFK08AA

Es un fármaco para el tratamiento del TAG. TGFK08AA es un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, propiedad que le confiere su efecto ansiolítico. No tiene efectos dopaminérgicos.

El laboratorio encargado del estudio de este fármaco, *Fabre-Kramer Pharmaceuticals*, ha llevado a cabo siete estudios de liberación inmediata del TGFK08AA en pacientes con TAG. Tres de ellos mostraron resultados relevantes y positivos en el tratamiento de dicho trastornos de ansiedad, con una eficacia comparable o superior a determinadas BDZ, como el diazepam o el bromazepam. Los otros cuatro estudios demostraron una actividad ansiolítica no significativa.

Con respecto a los efectos adversos del fármaco, los principales fueron náuseas y mareos, eventos que desaparecieron con la continuación del tratamiento.

De manera posterior a los estudios, la FDA aprobó este medicamento para el tratamiento de la ansiedad generalizada a las dosis estudiadas (entre 10-25 mg/día por vía oral).

Actualmente se están llevando a cabo estudios en fase II con una formulación de liberación prolongada del fármaco (18).

#### TGW00AA

Este fármaco, presentado como hidrocloreto, es un ansiolítico no benzodiazepínico carente de los efectos adversos típicos de las BDZ y de los efectos anticolinérgicos. Este fármaco es novedoso debido a que es el primer agonista del receptor 5-HT<sub>1</sub> y antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>. Gracias a esas dos propiedades es beneficioso en el tratamiento de la fobia social, indicación para la cual se desarrolló inicialmente. Sin embargo, *Fabre-Kramer Pharmaceuticals*, laboratorio encargado de su desarrollo, se plantea la posibilidad de registrar este fármaco para otras indicaciones tales como el TAG.

En la fase I del ensayo clínico llevado a cabo, TGW00AA resultó ser seguro y bien tolerado a una única dosis de 180mg y a dosis de 60mg (3 veces al día) durante una semana. Los efectos adversos que se observaron fueron escasos, siendo los más habituales dolor de cabeza y náuseas.

Actualmente el fármaco se encuentra en la fase II del estudio. Aún no se han publicado datos acerca de esta fase.

De la misma manera, en este momento, se están desarrollando formulaciones de liberación prolongada de TGWOOAA puesto que sería posible la obtención de un mejor perfil de seguridad, con menor número de efectos adversos (19).

### 7.2.3. Neuroesteroides

#### 7-OXOPRASTERONE

El fármaco *7-oxoprasterone*, también conocido como 7-keto DHEA (*7-keto dehydroepiandrosterone*) es un neuroesteroide de administración oral capaz de modular de manera alostérica los receptores GABA<sub>A</sub> dando lugar a una potenciación de su acción. Además, este principio activo es capaz de inhibir la hormona liberadora de la hormona adrenocorticotropa (CRH) y, por tanto, la formación de cortisol. Debido a estas dos acciones, *7-oxoprasterone* muestra importantes propiedades ansiolíticas (20).

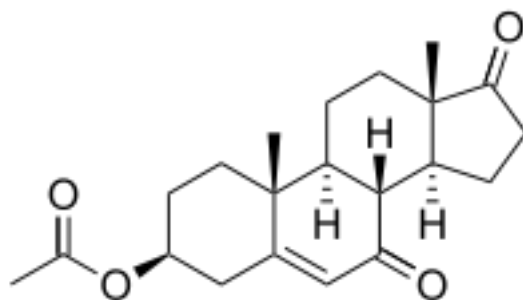


Ilustración 4. Estructura de *7-oxoprasterone*

El laboratorio encargado del desarrollo de este nuevo fármaco, *Humanetics Corporation*, está llevando a cabo un ensayo clínico en fase II randomizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo es evaluar la efectividad del principio activo en la reducción de los síntomas del TEPT en pacientes veteranos de entre 18 y 64 años (21).

#### 7.2.4. Otros

##### TNX-102 SL

Este fármaco, ciclobenzaprina hidrocloreuro (*cyclobenzaprine HCl*), administrado a bajas dosis, está indicado en el tratamiento del TEPT. Es capaz de aliviar los síntomas que afectan a la calidad del sueño, tales como pesadillas, insomnio o sueño no reparador; síntomas principales y muy comunes en este tipo de trastorno de ansiedad. Este fármaco actúa de las siguientes maneras:

- Bloquea el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, asociado con un aumento del sueño lento restaurador (SWS) y con una disminución en el número de despertares tras el inicio del sueño.
- Bloquea el receptor  $\alpha_1$ , relacionado con la reducción del número de pesadillas y alteraciones del sueño.
- Bloquea el receptor de histamina H<sub>1</sub>, que en estudios preclínicos se ha asociado con la inversión del aumento de la fase de sueño REM inducida por el estrés.

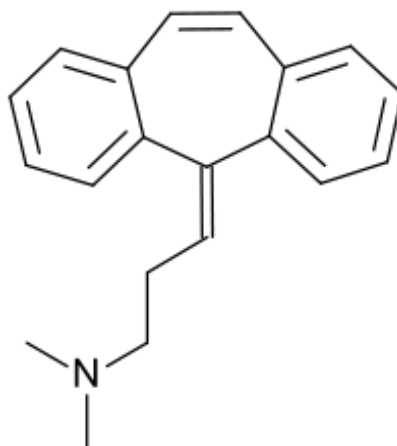


Ilustración 5. Estructura de TNX-102 SL

El laboratorio encargado de su producción, *Tonix Pharmaceuticals*, publicó en mayo de 2016 los resultados de la fase II del estudio (randomizado, controlado por placebo y con una población de 231 pacientes), cuyo objetivo era evaluar los beneficios del TNX-102 SL para el tratamiento de pacientes militares con trastornos de estrés post-traumático a las dosis de 2,8mg ó 5,6mg. La dosis que resultó ser efectiva y bien tolerada fue la de 5,6mg.

El fármaco, TNX-102 SL, administrado por vía sublingual antes de ir a dormir, demostró ser eficaz y seguro para el tratamiento de estos pacientes en comparación con placebo.

Hubo varios efectos adversos, tres de los cuales aparecieron en el grupo control (placebo) y otro (proctitis/absceso perirrectal) que apareció en el grupo de estudio (TNX-102 SL) pero no se relacionó con el fármaco en estudio (22).

## 8. DISCUSIÓN

Las opciones terapéuticas disponibles hoy en día permiten la mitigación de los síntomas de la ansiedad pero no resuelven el problema de raíz debido a la heterogeneidad de los diferentes trastornos y a la falta de conocimiento de la neurobiología. Las tradicionales BDZ son una buena opción ya que ofrecen la posibilidad de tratamiento a corto y largo plazo, sin embargo, tienen la desventaja de generar problemas de dependencia. Aún así, se están explorando nuevas formulaciones galénicas con el objetivo de lograr mejores resultados terapéuticos, aunque los principios activos son BDZ ya empleadas en la clínica, como es el caso del lorazepam. En cuanto a los ISRS, estos son eficaces en el tratamiento de fondo de los trastornos de ansiedad pero dan lugar a un cierto grado de indiferencia emotiva, hedónica y despersonalización. En base a la eficacia de estos fármacos, se están explorando otras vías serotoninérgicas diferentes a las de los ISRS con el objetivo de proporcionar un tratamiento más efectivo para estos trastornos. En relación a los neuroesteroides, estos se posicionan como fármacos bastante prometedores gracias a su capacidad de modulación alostérica del receptor de GABA<sub>A</sub>. De la misma manera, se están comenzando a usar fármacos con otras propiedades, como es el caso del *Brexiprazole*, debido a su perfil receptorial serotoninérgico y dopaminérgico. Sin embargo, no todos los fármacos en estudio son tan prometedores como los citados anteriormente, puesto que los CRH antagonistas han demostrado ser un fracaso en el tratamiento de la ansiedad debido a su falta de eficacia por aparición de fenómenos de tolerancia.



## **9. CONCLUSIÓN**

La ansiedad es el trastorno mental más común y de mayor incidencia en el mundo. Por este motivo, es de gran importancia el estudio de nuevas alternativas terapéuticas que resuelvan de manera eficaz este tipo de trastornos. Los avances conseguidos hasta ahora han sido buenos pero es necesaria una búsqueda constante y más profunda que permita garantizar una calidad de vida óptima a los pacientes que padecen esta enfermedad.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Álamo González C, García-García P, López-Muñoz F. Farmacoterapia de la ansiedad. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 319-344.
- (2) Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015;17(3):327-335.
- (3) Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*. 2005;4(5):335-47.
- (4) Reyes-Ticas, J. Américo. Trastornos de ansiedad. Guía práctica para diagnóstico y tratamiento. Nuevos Aportes Latinoamericanos en Psiquiatría Biológica. Cangrejal Editores Psi, 1997, vol. 2.
- (5) Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):169-91.
- (6) Farach, Frank J. et al. "Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: Current Treatments and Future Directions." *Journal of anxiety disorders* 2012; 833–843.
- (7) Reinhold, J. A.; Rickels, K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015-16;16(11):1669-1681.
- (8) Naser G A, Fullá O J, Varas P MA, Nazar S R. El órgano vomeronasal humano. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* 2008;68(2):199-204.
- (9) Liebowitz M, Salman E, Nicolini H, Rosenthal N, Hanover R, Monti L. Effect of an Acute Intranasal Aerosol Dose of PH94B on Social and Performance Anxiety in Women With Social Anxiety Disorder. *AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY*. 2014;171(6):675-82.
- (10) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622958?term=PH94B&rank=2>  
Consultado el día 14/06/2016
- (11) <http://www.pherin.com/programs.html#Social> Consultado el día 14/06/2016.
- (12) <http://edgemontpharma.com/our-pipeline/> Consultado el día 15/06/2016
- (13) <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02305797> Consultado el día 15/06/2016

- (14) Greig SL. Brexpiprazole: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(14):1687.
- (15) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01987960?term=brexpiprazole&rank=15>
- (16) Ivachtchenko AV, Lavrovsky Y, Okun I. AVN-101: A Multi-Target Drug Candidate for the Treatment of CNS Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016 May 25;Preprint(Preprint):1-38.
- (17) <http://www.avineuro.com/category/news/page/2/> Consultado el día 18/06/2016
- (18) [http://www.fabrekramer.com/?page\\_id=68](http://www.fabrekramer.com/?page_id=68) Consultado el día 18/06/2016
- (19) [http://www.fabrekramer.com/?page\\_id=68](http://www.fabrekramer.com/?page_id=68) Consultado el día 18/06/2016
- (20) Gunn BG, Cunningham L, Mitchell SG, Swinny JD, Lambert JJ, Belelli D. GABAA receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2015;36:28-48.
- (21) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01861847?term=7-keto+DHEA&rank=1> Consultado el día 15/06/2016
- (22) <http://www.tonixpharma.com/research-development/tnx-102-sl-for-ptsd> Consultado el día 20/06/2016