

# azapirona – azapirone

Authored by  
**memjavad**

November 4, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *azapirona – azapirone*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=2719>

## Azapirona

**Primary Disciplinary Field(s):** Farmacología, Neurociencia, Psiquiatría

### 1. Definición y Clasificación Farmacológica

Las **azapironas** constituyen una clase distintiva de compuestos psicoactivos que se utilizan primordialmente como agentes ansiolíticos. Químicamente, se caracterizan por poseer una estructura heterocíclica compleja, típicamente derivada de la azaspirodecanediona. Desde una perspectiva funcional, estas moléculas se distinguen fundamentalmente por su mecanismo de acción, que se centra en el sistema serotoninérgico. A diferencia de los ansiolíticos tradicionales, como las benzodiazepinas, las azapironas no actúan primariamente sobre el receptor GABA A, lo que les confiere un perfil de seguridad superior en términos de potencial de abuso y sedación. Este rasgo las posicionó, desde su desarrollo inicial, como una alternativa clave para el manejo del **Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)**, evitando las limitaciones asociadas a la dependencia física y la tolerancia que caracterizan a los tratamientos de primera generación.

El desarrollo de las azapironas surgió de la necesidad clínica de encontrar tratamientos para la ansiedad que carecieran de las propiedades hipnóticas, sedantes y miorelajantes indeseables. Su clasificación formal dentro de la farmacología es la de agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Esta afinidad específica por el receptor serotoninérgico es la piedra angular de su efecto terapéutico. La acción sobre estos autorreceptores presinápticos y postsinápticos modula la liberación y la respuesta a la serotonina en regiones cerebrales críticas implicadas en la regulación emocional, como el sistema límbico y la corteza prefrontal. La especificidad de las azapironas para estos receptores serotoninérgicos es crucial para entender su perfil de eficacia, el cual es notablemente diferente al de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los antidepresivos tricíclicos, aunque a menudo se utilizan en combinación con ellos.

Es importante destacar que el efecto ansiolítico de las azapironas no se manifiesta de forma inmediata, sino que requiere un período de latencia que puede extenderse de dos a cuatro semanas para alcanzar su máxima eficacia clínica. Este retraso en la acción se debe al complejo proceso de desensibilización y regulación a la baja de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, lo cual es fundamental para restablecer el equilibrio serotoninérgico. Esta característica temporal es un factor crucial que el clínico debe considerar al prescribir estos fármacos y al educar al paciente. Aunque su utilidad principal radica en el tratamiento de la ansiedad, la investigación ha explorado su potencial en otras áreas, incluyendo la depresión, el manejo de la agresividad y la mitigación de disfunciones sexuales inducidas por otros agentes psicotrópicos, debido a su modulación específica de la neurotransmisión serotoninérgica.

## 2. Etimología y Desarrollo Histórico

El término **azapirona** es un descriptor químico que refleja la estructura molecular de estos compuestos, combinando elementos de piridinas y grupos azaspiro. El origen de esta clase farmacológica se remonta a finales de la década de 1970 y principios de la de 1980, en un contexto de intensa búsqueda por alternativas a las benzodiazepinas. A pesar de su eficacia, las benzodiazepinas (como el diazepam) presentaban problemas significativos relacionados con la dependencia, el síndrome de abstinencia severo y la alteración de la arquitectura del sueño. Los investigadores se propusieron desarrollar un agente que mantuviera la capacidad de reducir la ansiedad sin inducir sedación o potencial adictivo.

El hito fundamental en el desarrollo de las azapironas fue el descubrimiento y la eventual introducción de la **buspirona**. Inicialmente, la buspirona fue investigada por sus posibles propiedades antipsicóticas, pero pronto se reveló su potente y selectiva acción ansiolítica. Su perfil de unión a receptores, particularmente su alta afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, marcó un cambio de paradigma en la neuropsicofarmacología. Por primera vez, se disponía de un ansiolítico que no dependía del sistema GABAérgico para su efecto terapéutico. Este descubrimiento validó la hipótesis de que la modulación serotoninérgica era una vía viable y segura para tratar los trastornos de ansiedad, abriendo la puerta al desarrollo de análogos estructurales como la gepirona y la ipsapirona.

A lo largo de las décadas de 1980 y 1990, la investigación se centró en optimizar el perfil farmacocinético y de eficacia de los derivados de la azapirona. Aunque la buspirona se consolidó como el prototipo y el fármaco más exitoso de la clase, otros compuestos como la **gepirona** y la **ipsapirona** fueron objeto de extensos ensayos clínicos. Si bien la gepirona mostró prometedores resultados en el tratamiento de la ansiedad y la depresión, y la ipsapirona exploró su uso como antidepresivo, sus desafíos farmacocinéticos y regulatorios limitaron su adopción global en comparación con la buspirona. No obstante, su existencia subraya la diversidad estructural y funcional posible dentro de esta clase de agonistas parciales del 5-HT<sub>1A</sub>, y su desarrollo histórico sentó las bases para la comprensión moderna de la neurobiología de la ansiedad.

## 3. Mecanismo de Acción Central

El mecanismo de acción primario y definitorio de las azapironas es su función como agonistas parciales de los autorreceptores y postsinápticos de serotonina, específicamente el subtipo **5-HT<sub>1A</sub>**. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se encuentran distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central, con alta densidad en estructuras clave como el núcleo del rafe (donde actúan como autorreceptores presinápticos) y en áreas límbicas como el hipocampo y la corteza (donde actúan como receptores postsinápticos). La acción de la azapirona en estos sitios es compleja y temporalmente dependiente, explicando su retraso en el inicio de la acción clínica.

En la fase inicial del tratamiento, las azapironas actúan sobre los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> ubicados en el núcleo del rafe. La estimulación de estos autorreceptores presinápticos tiene un efecto inhibitorio, lo que resulta en una disminución transitoria de la liberación de serotonina en las áreas terminales. Esta inhibición inicial es la razón por la cual el efecto ansiolítico no es inmediato. Sin embargo, con la administración crónica, estos autorreceptores presinápticos se desensibilizan y regulan a la baja. Una vez que esta desensibilización ocurre (típicamente después de varias semanas), el freno en la liberación de serotonina se levanta, y la actividad serotoninérgica en las regiones límbicas comienza a normalizarse.

Paralelamente, las azapironas también actúan como agonistas parciales de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos. En regiones como el hipocampo, esta acción contribuye directamente al efecto ansiolítico. La modulación de la actividad neuronal en estas áreas, que son centrales para el procesamiento del miedo y la emoción, es lo que finalmente conduce a la reducción de los síntomas del TAG. Es crucial recalcar la falta de afinidad significativa de las azapironas por otros sistemas de neurotransmisión, particularmente el receptor GABA A, que es el objetivo de las benzodiazepinas. Esta selectividad explica la ausencia de efectos secundarios comunes a los BZDs, tales como la sedación profunda, la amnesia anterógrada y el riesgo de depresión respiratoria, consolidando su perfil como ansiolíticos "puros" o no sedantes.

Adicionalmente, algunos metabolitos de las azapironas, como la **1-pirimidinilpiperazina (1-PP)**, un metabolito activo de la buspirona, poseen actividad farmacológica propia. El 1-PP actúa como un antagonista significativo en los receptores alfa-2 adrenérgicos y, en menor medida, como antagonista en ciertos receptores serotoninérgicos (como el 5-HT<sub>2A</sub>). Si bien este metabolito contribuye al perfil general de la droga, su papel exacto en la eficacia ansiolítica sigue siendo objeto de investigación, aunque se cree que podría estar asociado con algunos de los efectos secundarios reportados, como el mareo y la inquietud.

#### 4. Farmacocinética y Metabolismo

El perfil farmacocinético de las azapironas, ejemplificado por la buspirona, es característico por su rápida absorción y su extenso metabolismo de primer paso. Tras la administración oral, la buspirona se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. No obstante, su biodisponibilidad sistémica es relativamente baja (generalmente inferior al 10%) debido al significativo efecto de primer paso hepático. Este proceso implica que una gran porción del fármaco es metabolizada antes de que pueda alcanzar la circulación sistémica. La ingesta de alimentos puede alterar la absorción, aumentando la biodisponibilidad, por lo que se recomienda la administración consistente (siempre con o siempre sin alimentos) para mantener niveles plasmáticos estables.

El metabolismo de las azapironas se lleva a cabo primariamente a través del sistema enzimático del citocromo P450, específicamente la isoenzima **CYP3A4**. Esta dependencia de una única vía

metabólica principal tiene importantes implicaciones clínicas. La coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol o el zumo de pomelo) puede aumentar drásticamente las concentraciones plasmáticas de azapirona, incrementando el riesgo de efectos adversos. Inversamente, los inductores del CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) pueden acelerar el metabolismo, reduciendo los niveles plasmáticos y comprometiendo la eficacia terapéutica.

La vida media de eliminación de la buspirona es relativamente corta, oscilando típicamente entre 2 y 4 horas. Esta corta duración requiere que el fármaco se administre en dosis divididas (generalmente dos o tres veces al día) para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas a lo largo del día. La eliminación del fármaco y sus metabolitos, incluyendo el farmacológicamente activo 1-PP, ocurre principalmente por vía renal. Por lo tanto, se requiere precaución y ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa, ya que la acumulación de la droga o sus metabolitos puede exacerbar los efectos secundarios.

## 5. Indicaciones Terapéuticas Clave

La indicación terapéutica principal y aprobada para las azapironas, particularmente la buspirona, es el tratamiento del **Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)**. Las azapironas han demostrado ser eficaces en el alivio de los síntomas cognitivos de la ansiedad, tales como la preocupación excesiva, la tensión mental, la irritabilidad y la dificultad para concentrarse. Su perfil de acción lenta, si bien es una limitación en el manejo de la ansiedad aguda (donde las benzodiazepinas siguen siendo preferidas), es ventajoso en el tratamiento a largo plazo del TAG, donde la prevención de la dependencia y la mejora sostenida de la calidad de vida son objetivos primordiales.

Además del TAG, las azapironas han sido exploradas y utilizadas en diversas aplicaciones fuera de etiqueta (off-label). Una aplicación notable es su uso como agente de aumento (augmenting agent) en pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** que han respondido de manera incompleta a los antidepresivos de primera línea (como los ISRS o IRSN). La adición de una azapirona puede potenciar la neurotransmisión serotoninérgica a través de la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, mejorando la respuesta antidepresiva en algunos subgrupos de pacientes. Esta estrategia de potenciación es particularmente útil cuando los síntomas de ansiedad comórbida son prominentes en el cuadro depresivo.

Otra aplicación clínica importante se relaciona con la mitigación de los efectos secundarios sexuales inducidos por los ISRS. La disfunción sexual (disminución de la libido, anorgasmia) es una causa frecuente de interrupción del tratamiento antidepresivo. Se ha observado que la adición de buspirona puede contrarrestar estos efectos secundarios en algunos pacientes, posiblemente debido a su mecanismo de modulación serotoninérgica que puede revertir la supresión de la

función sexual inducida por la excesiva estimulación serotoninérgica en otras áreas. Sin embargo, las azapironas generalmente no son efectivas para el tratamiento de otros trastornos de ansiedad como el pánico o el trastorno obsesivo-compulsivo, donde los ISRS y las benzodiazepinas suelen mostrar una eficacia superior.

## 6. Ejemplos Notables de Azapironas

**Buspirona (Buspirone):** Es el compuesto prototípico y más ampliamente utilizado de la clase. Se caracteriza por su alta afinidad y su acción como agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Su uso clínico está firmemente establecido en el tratamiento del TAG. Su principal ventaja radica en su perfil no sedante y su mínima interacción con la función psicomotora, permitiendo a los pacientes mantener sus actividades diarias sin deterioro significativo.

**Gepirona (Gepirone):** Es un análogo de la buspirona que también actúa como agonista parcial del 5-HT<sub>1A</sub>. La gepirona ha sido investigada intensamente no solo como ansiolítico, sino también por sus propiedades antidepresivas. Los ensayos clínicos sugirieron una posible mayor eficacia en el tratamiento de la depresión comparada con la buspirona, aunque su desarrollo y aprobación regulatoria han enfrentado obstáculos significativos en diversas jurisdicciones, limitando su disponibilidad comercial global.

**Ipsapirona (Ipsapirone):** Otro derivado estructural de la azapirona, la ipsapirona, fue desarrollado con un enfoque particular en la actividad antidepresiva. Aunque comparte el mecanismo de acción central 5-HT<sub>1A</sub>, su perfil farmacológico y su selectividad pueden variar ligeramente respecto a la buspirona. Al igual que la gepirona, la ipsapirona no ha alcanzado la misma penetración de mercado que la buspirona, pero su investigación contribuyó significativamente a la comprensión de cómo la modulación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> puede influir en el estado de ánimo y la ansiedad.

## 7. Perfil de Seguridad y Efectos Adversos

El perfil de seguridad de las azapironas es uno de sus mayores atributos clínicos, especialmente cuando se compara con las benzodiazepinas. La ausencia de un efecto significativo sobre los receptores GABA A se traduce en un riesgo mínimo de sedación, ataxia, deterioro cognitivo o dependencia física. Esta característica es vital para el tratamiento a largo plazo, ya que los pacientes pueden suspender el tratamiento sin experimentar un síndrome de abstinencia grave, que es común con la retirada de benzodiazepinas. Además, el potencial de abuso de las azapironas es extremadamente bajo, lo que las convierte en una opción segura para pacientes con antecedentes de trastornos por uso de sustancias.

A pesar de su perfil de seguridad favorable, las azapironas no están exentas de efectos secundarios. Los efectos adversos más comúnmente reportados son de naturaleza neurológica y gastrointestinal. Estos incluyen **mareo**, **dolor de cabeza**, náuseas, y ocasionalmente, nerviosismo o inquietud. Algunos pacientes pueden experimentar un síntoma inusual conocido como

parestesia (sensaciones de hormigueo o adormecimiento), que se cree que está relacionado con la modulación serotoninérgica. Estos efectos secundarios suelen ser leves a moderados y a menudo disminuyen con el uso continuado, a medida que el sistema nervioso central se adapta al fármaco.

Clínicamente, es crucial monitorear las interacciones farmacológicas, dada la dependencia de las azapironas del sistema CYP3A4. Además, debido a su mecanismo de acción serotoninérgico, existe un riesgo teórico, aunque bajo, de precipitar el **síndrome serotoninérgico** si se combinan con otros agentes que aumentan significativamente los niveles de serotonina, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), grandes dosis de ISRS o ciertos triptanos. Aunque esta interacción es menos frecuente que con otros agentes serotoninérgicos puros, requiere vigilancia clínica, especialmente al iniciar o aumentar la dosis de medicamentos concomitantes.

## 8. Investigación Futura y Derivados

La investigación en el campo de las azapironas y sus derivados se centra actualmente en superar las principales limitaciones de la buspirona, a saber, el lento inicio de acción y la necesidad de dosificación múltiple debido a su corta vida media. Los esfuerzos se dirigen hacia el desarrollo de azapironas de liberación prolongada o de nuevos compuestos con mayor afinidad o selectividad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, o aquellos que combinan la acción 5-HT<sub>1A</sub> con otros mecanismos neurofarmacológicos. El objetivo es lograr una respuesta ansiolítica más rápida y un régimen de dosificación más conveniente para mejorar la adherencia del paciente.

Además, se están explorando combinaciones de azapironas con otros agentes. Por ejemplo, la investigación de agonistas parciales del 5-HT<sub>1A</sub> que también actúan como antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> o 5-HT<sub>2C</sub> podría ofrecer un perfil más amplio, potencialmente útil no solo para el TAG sino también para trastornos del estado de ánimo y psicosis leves. Estos nuevos compuestos híbridos buscan aprovechar la seguridad de las azapironas mientras mejoran su eficacia en síntomas comórbidos, como la disforia o los problemas de sueño.

Finalmente, la comprensión del papel de las azapironas en la neuroplasticidad está abriendo nuevas vías de investigación. Se ha sugerido que la estimulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> puede promover la neurogénesis en el hipocampo, un proceso que se cree que es fundamental para la acción antidepresiva y ansiolítica a largo plazo. Esta línea de investigación podría llevar al desarrollo de azapironas o derivados estructurales que se utilicen no solo para tratar la ansiedad sintomática, sino también para abordar los déficits estructurales y funcionales subyacentes observados en ciertos trastornos psiquiátricos crónicos.

## 9. Lecturas Adicionales

[Buspirona \(Wikipedia en español\)](#)

[Pharmacology of Buspirone and Related Agents \(NIH/NCBI\)](#)

[Azapirone Class Review \(ScienceDirect\)](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM