

Revisión

Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción

Rational use of benzodiazepines: towards a better prescription

Dra. Viviana Domínguez

Prof. Adjunta Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Dr. Martín Collares

Asistente Clínica Médica A. Hospital de Clínicas.

Dra. Gabriela Ormaechea

Profesora Clínica Médica A. Hospital de Clínicas.

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Departamento de Farmacología y Terapéutica.

RESUMEN

Las benzodiazepinas constituyen un grupo de fármacos de amplia prescripción en la práctica clínica. Sus efectos farmacológicos son compartidos pero su perfil farmacocinética modifica su utilidad en los diferentes escenarios clínicos. Su prescripción irracional es un problema de salud pública mundial, siendo el uso crónico y los riesgos asociados al mismo un claro ejemplo de este patrón de uso no apropiado. Están sujetas a interacciones farmacológicas frecuentes y existen poblaciones más vulnerables a sus efectos adversos, como los ancianos. Algunos de sus efectos adversos más notorios son las caídas y la aparición de dependencia y tolerancia asociado a un incorrecto uso crónico, con la aparición de síndromes de discontinuación si estese interrumpe en forma brusca. Existen pautas de uso racional que deben conocerse al realizar su prescripción.

Palabras claves: benzodiazepinas. Prescripción.

ABSTRACT

Benzodiazepines are a drug group widely prescribed in clinical practice. Its pharmacological effects are shared but their pharmacokinetic profile changes their usefulness in different clinical scenarios. Benzodiazepines irrational prescribing is a global public health concern, including chronic consumption and its associated risks. They are subject to frequent drug-drug interactions, and there are recognized risk populations, such as the elderly. Some of its most frequently adverse reactions include falls and the emergence of dependence and tolerance associated with chronic use. Rational use guidelines must be known in order to improve benzodiazepines prescription.

Key words: Benzodiazepines. Prescription.**Recibido:** 10/8/16 – **Aceptado:** 10/11/16**Departamento e Institución responsables:** Clínica Médica A. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas - Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.
Correspondencia: Dra. Gabriela Ormaechea. Clínica Médica A. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n- Piso 11. Montevideo, Uruguay.

Introducción

Las benzodiazepinas (BZD), constituyen un grupo farmacológico conocido y de amplia prescripción tanto a nivel mundial como a nivel nacional desde su aparición en la década de los 60 como sucesores de los barbitúricos. Se trata de un grupo de fármacos que comparte sus efectos farmacológicos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes así como de inducir amnesia anterógrada¹.

Como es de esperar, también comparten sus potenciales efectos adversos y tóxicos, los cuales se vinculan con la posología y duración de tratamiento. Las principales diferencias entre las BZD disponibles radican en su perfil farmacocinético². La vida media, la potencia, la latencia y la duración de acción modifican el efecto farmacológico predominante de una BZD sobre otra.

A pesar de sus virtudes terapéuticas, su prescripción irracional es una realidad creciente, llevando a su uso indiscriminado³, con desconocimiento de sus múltiples efectos adversos e interacciones farmacológicas, existiendo asimismo poblaciones de mayor vulnerabilidad a sus efectos deletéreos. El objetivo de la siguiente revisión es analizar la evidencia disponible a través de interrogantes clínicas cotidianas con el fin de transitar el camino hacia una adecuada prescripción de BDZ. Trataremos de responder a las siguientes preguntas:

- a) La prescripción de BZD ¿es percibida como un problema real?
- b) ¿Mi paciente tiene indicación de una BZD? ¿Cuál es la más adecuada?
- c) ¿Qué efectos adversos e interacciones debo conocer? ¿Puedo asociar distintas BZD?
- d) ¿Puedo prescribirlas en forma crónica? ¿Cómo puedo retirarlas?

a) La prescripción de Benzodiazepinas ¿es percibido como un problema real?

Según datos de una encuesta realizada por estudiantes de medicina en nuestro país a pacientes internados en salas de medicina y cirugía en el Hospital de Clínicas, 57% de los pacientes encuestados habían consumido alguna vez BZD y la mayoría por un período prolongado (de años). La automedicación constituyó un 16%, un gran porcentaje de pacientes no había vuelto a controlarse con el médico prescriptor y la mayoría de las prescripciones fueron realizadas por médicos generales. La indicación más frecuente fue el insomnio (38%), seguida por la ansiedad (11%) y un porcentaje importante (33%) no recordaba o no sabía la indicación. Esta encuesta ejemplifica el uso irracional de BZD en nuestro medio destacando el uso extendido, prolongado, la automedicación y la falta de monitorización, sin embargo lo que se pretende señalar es que no parece percibirse como tal.

La VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas - Año 2014 reveló que el 27,2% de la población estudiada ha consumido alguna vez en su vida BZD^{4,5}. Dos de cada diez lo hizo sin prescripción médica y cuando la hubo, sólo en el 37% de los casos un psiquiatra fue quien hizo la prescripción.

Un estudio publicado por el Departamento de Farmacología y Terapéutica evaluó el consumo de BZD en nuestro medio⁶. Este incluyó el 62% de la población uruguaya entre el 2010 y 2012 y concluye que el consumo global fue de 110,28 DHD (Dosis Diaria Definida/ 1.000 habitantes / día, un parámetro utilizado para poder comparar consumo de medicamentos entre países y en un mismo país entre períodos de tiempo) en promedio en el período de análisis. Las BZD más consumidas fueron las ansiolíticas siendo el primer lugar alprazolam, seguidas por clonazepam y BZD hipnóticas como flunitrazepam. Los resultados de este estudio evidencian un consumo de BZD superior al de otros países, como Portugal⁷ (96 DHD) España⁸ (89,3 DHD) y lejos de Italia (53 DHD) y Dinamarca (31 DHD). Si bien el significado de este valor puede no ser tangible a primera vista, en estos países con consumo en base a DHD por debajo a nuestros resultados se lo considera un problema de salud pública.

Otro ejemplo internacional es en Canadá, donde las dos terceras partes de los fármacos prescritos corresponden al grupo de las BZD, y al menos 1 de cada 10 personas ha consumido en alguna oportunidad, y más de un 10% lo han hecho por un período de tiempo mayor a 1 año.

Con respecto a los potenciales riesgos, se destacan datos nacionales⁹ relacionados con las intoxicaciones reportadas al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo (CIAT) entre el 2010 y 2011. Esta casuística no difiere de las reportadas a nivel internacional, estando implicadas las BZD en 28.8% del total de las consultas por intoxicaciones. Se observó un claro predominio de la población adulta de sexo femenino siendo la circunstancia de intoxicación

intencional en la mayoría de los casos (89,5%). Clonazepam, diazepam y alprazolam fueron las BZD mayoritariamente implicadas y únicamente un 1% correspondieron a casos severos.

Asimismo, los resultados de un estudio de casos y controles realizado en nuestro medio, sugieren una asociación entre el consumo de BZD y la presencia de fractura traumática de cadera¹⁰, siendo el riesgo calculado en los pacientes consumidores de BZD vs los no consumidores de 4,5 (IC 95% 1,7-11,6).

Otro aspecto alarmante es la asociación de BZD en un mismo paciente, hecho extremadamente frecuente e inapropiado. Un estudio observacional retrospectivo¹¹ realizado en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó, reveló que un 40% de los pacientes recibe dos BZD, y un 5 % asociación de tres BZD.

Por lo tanto, la evidencia nacional e internacional es contundente, manifestando un problema de salud pública real y creciente, con un consumo elevado, desproporcionado, y por períodos de tiempo inadmisibles, aunque nuevamente, no parece ser percibido como tal por nuestra sociedad.

b) ¿Mi paciente tiene indicación de una Benzodiacepina? ¿Cuál es la más adecuada?

La prescripción de BZD se ha extendido ampliamente en la práctica médica, muchas veces sin un sustento científico acorde. Las indicaciones aprobadas por las principales agencias reguladoras de medicamentos para las BZD de vida media intermedia o prolongada incluyen el tratamiento de trastornos de ansiedad a corto plazo, la privación alcohólica, el alivio del dolor musculoesquelético, y el uso como coadyuvantes en trastornos convulsivos. Las BZD de vida media corta se encuentran indicadas como coadyuvantes en la inducción anestésica y en el tratamiento del insomnio a corto plazo¹². Asimismo, su empleo se ha ampliado a otros escenarios clínicos como trastornos del movimiento, síndromes depresivos y deshabitación de drogas de abuso. Por lo tanto conocer su perfil farmacológico permite transitar hacia una prescripción más racional, limitando su uso en escenarios clínicos de probada eficacia. En tal sentido las BZD comparten un mismo mecanismo de acción, por lo que sus efectos: ansiolítico, sedante-hipnótico, relajante muscular, anticonvulsivante y amnesia, son similares para todas ellas. Las principales diferencias entre las BZD radican en su farmacocinética y potencia, características en las cuales debemos basar su selección. Los aspectos farmacocinéticos más relevantes incluyen su vida media, potencia, latencia y metabolismo, parámetros que influyen en la duración de acción y el predominio de un efecto farmacológico sobre otro.

Se han clasificado a las BZD por su duración de acción en: acción corta, intermedia y larga, según su vida media y producción de metabolitos activos. Esta es una clasificación útil, pero se destaca que no debe ser el único criterio a tomar en cuenta para la selección, ya que la distribución es un parámetro muy importante a la hora de determinar la duración de la acción de estos fármacos. Las BZD con elevada liposolubilidad como midazolam ($t_{1/2} = 2$ hs) y diazepam ($t_{1/2} = 50$ hs) tienen una fase de redistribución muy rápida (hacia compartimentos periféricos como músculo y grasa) luego de una dosis única i/v, por lo cual las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente, disminuyendo así su efecto inicial. Esto explica porqué la vida media del fármaco no siempre se relaciona con la duración del efecto.

Con respecto al metabolismo, estas se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 generando muchas veces metabolitos intermedios, activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original.

Otras BZD, requieren únicamente glucurono-conjugación para ser eliminadas, tal es el caso de **lorazepam y oxazepam**. De este modo, lorazepam y oxazepam son útiles en **pacientes de edad avanzada** ante todo, ya que las demás BZD ven prolongada su duración de acción con la potenciación de sus efectos clínicos. Este hecho tan simple es demasiadas veces olvidado por el prescriptor. Otros grupos que se ven beneficiados por estas BZD son los portadores de insuficiencia hepatocítica, o que reciben polifarmacia, ya que están libres de interacciones a nivel del citocromo P450. En la Tabla 1 se resumen algunas de las propiedades farmacocinéticas de las principales BZD utilizadas en nuestra práctica clínica.

FÁRMACO	VIDA MEDIA	POTENCIA	INICIO ACCIÓN	USO CLÍNICO
Midazolam	Corta	Alta	Intermedio	Hipnótico
Alprazolam	Intermedia	Alta	Intermedio	Ansiolítico
Lorazepam	Intermedia	Alta	Intermedio	Ansiolítico
Diazepam	Larga	Baja	Rápido	Anticonvulsivante
Oxacepam	Intermedia	Baja	Lento	Ansiolítico
Clobazam	Larga	Baja	Intermedio	Ansiolítico
Flunitrazepam	Larga	Alta	Rápido	Hipnótico
Bromazepam	Intermedia	Intermedia	Rápido	Ansiolítico

Tabla 1: Propiedades farmacológicas y usos clínicos de las BZD más utilizadas. Adaptada de Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. Arch Med Interna 2009; 31;4: 103-7.

Adecuar la prescripción al escenario clínico adecuado en función de estas características es parte de una buena prescripción.

Se limitará la discusión a su indicación más frecuente, como hipnóticos y ansiolíticos.

Se pretende asimismo destacar un uso muy extendido, ligado a las **asociaciones fijas** con fármacos “digestivos” (antiespasmódicos de tipo antimuscarínicos, domperidona, cimeticona). Se destaca que estos preparados (que por una rara disposición ministerial se vende sin recetas de psicofármacos) además de no ser inocuos por el perfil benzodiazepínicos, al asociar antimuscarínico le produce un segundo y quizás más serio perjuicio al sujeto de edad avanzada a saber, **el riesgo de cuadros confusionales**.

Las agencias reguladoras de medicamentos recomiendan indicar a las BZD como hipnóticos solamente cuando sea imprescindible, a la mínima dosis eficaz, y por un período no superior a las cuatro semanas, revisando de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento.

No constituyen en ninguna de las guías de tratamiento del insomnio una primera opción terapéutica¹³⁻¹⁴. De optar por un BZD, las de vida media corta o intermedia serían la opción más adecuada, considerando un uso restringido a no más de 4 semanas.

Con respecto a los trastornos de ansiedad, las BZD son eficaces en el tratamiento de este desorden, reduciendo en forma rápida los síntomas somáticos y emocionales. Sólo se encuentran indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso¹⁵, que limite la actividad del paciente que lo padece, no debiendo superar el mismo las 8 a 12 semanas incluyendo la retirada. Esta condición y los potenciales riesgos a los cuales se hará mención, limitan su uso crónico en esta entidad, manteniendo su utilidad en dos escenarios clínicos: en agudo, como tratamiento sintomático, o bien al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En los pacientes con trastorno depresivo su uso puede ser adyuvante al tratamiento con ISRS¹⁶; en pacientes con un componente emocional o somático de ansiedad, al inicio del tratamiento y con un descenso programado por los plazos de 4 a 6 semanas. Por su perfil, clonazepam es una opción aconsejable e estos dos últimos contextos clínicos.

En suma, el uso terapéutico de las BZD debe restringirse a las indicaciones mencionadas, evaluando siempre, además de su perfil de seguridad e interacciones a las que luego se hará referencia, sus características farmacocinéticas y su lugar en el tratamiento de la afección que padece el paciente, evitando su uso indiscriminado y crónico.

c) ¿Qué efectos adversos e interacciones debo conocer? ¿Pueden asociarse distintas Benzodiazepinas?

Las BZD como grupo farmacológico presentan potenciales riesgos, derivados de su efecto farmacológico, los cuales dependen de las características del paciente de las posibles interacciones farmacológicas y de su prescripción irracional a dosis inadecuadas o por períodos prolongados. Se abordará este aspecto, recorriendo la evidencia disponible:

- c.1) BZD e interacciones farmacológicas
- c.2) BZD y riesgo de caídas
- c.3) BZD y deterioro cognitivo
- c.4) BZD en el anciano

c.1) BZD e interacciones farmacológicas

Para la mayoría de las BZD, su metabolismo hepático microsomal es fuente de interacciones medicamentosas¹⁷. Las BZD presentan frecuentes interacciones tanto derivadas de su efecto (farmacodinámicas) como de su metabolismo (farmacocinéticas). Debemos recordar que todos los depresores del SNC se potencian y que la modulación del citocromo P450 por inductores o inhibidores de las enzimas microsomales CYP es una interacción que debemos tener en cuenta. La mayoría de la BZD se metabolizan en el hígado por oxidación (dependiente de enzimas microsomales CYP 3A4) generando metabolitos activos e inactivos, y luego por conjugación. En tal sentido fármacos de uso muy frecuente en nuestra práctica diaria interactúan con las BDZ, potenciando o reduciendo su efecto farmacológico.

En la tabla 2 se enumeran algunas de dichas interacciones.

La oxidación sufre cambios con la edad, la insuficiencia hepática y con interacciones con otros fármacos, a diferencia de la conjugación. **Por ello las BZD que solo sufren conjugación como lorazepam y oxacepam son preferidas en ancianos y pacientes con hepatopatías.**

FARMACOCINÉTICAS	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina ISRS Isoniazida Ketoconazol Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos Carbamazepina Levodopa Cafeína Tabaco
FARMACODINÁMICAS	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos Neurolépticos Anticonvulsivantes Antihistaminicos Opiáceos Alcohol

Tabla 2: Principales

interacciones farmacológicas de las BZD. Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. Riesgos asociados al uso de benzodiacepinas. Arch Med Interna 2009; 31;4: 103-7.

c.2) BZD y riesgo de caídas

Los accidentes ocupan el séptimo lugar como causa de muerte en los adultos mayores. Las caídas a su vez, son la principal causa de accidentes en este grupo de edad. Aunque frecuentemente las caídas no tienen consecuencias mortales, sí afectan la salud y la calidad de vida de las personas.

Las caídas constituyen uno de los síndromes geriátricos más importantes por su elevada incidencia y especialmente por las repercusiones que va a provocar en la calidad de vida tanto del anciano como del cuidador. Se reporta que un tercio de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad, sufren una caída anual, elevándose esta frecuencia hasta 40% de los ancianos mayores de 75 años. En los ancianos institucionalizados, dadas las características especiales de este grupo (mayores limitaciones funcionales y comorbilidades), la incidencia aumenta reportándose hasta 50% anual en los Estados Unidos. En ese país hay más de un millón quinientos mil residentes, y entre 10 a 20% de las caídas en instituciones producen lesiones serias (2-6% fracturas). También la población de estas instituciones se ha envejecido.

Diversos estudios señalan el aumento del riesgo de caídas en ancianos tratados con BZD. Un metanálisis mostró que el riesgo de caídas en mayores de 60 años aumenta un 41% en los individuos que las toman¹⁸. Se evaluó el impacto del uso de BZD en la tasa de fracturas de cadera en cinco países europeos y en Estados Unidos¹⁹. La mayor utilización de BZD se daba en España (22,3% de la población estaba tratada con BZD en un año) y la más baja en Alemania (4,7%). El riesgo de fracturas de cadera asociado al uso de BZD variaba entre 1,8% en Alemania y 8,2% en España. El riesgo de caídas se valoró en un 40%. En nuestro país un estudio de casos controles sugiere que el consumo de BZD aumenta 4,5 veces el riesgo de sufrir una fractura de cadera.

c.3) BZD en el anciano

En los ancianos se producen cambios físicos que afectan a la farmacocinética y pueden llevar a una acumulación de fármacos en el organismo. Con la edad, aumenta el volumen de distribución del fármaco, se prolonga la vida media y se incrementa la sensibilidad de los receptores.

Entre un 14-25% de los ancianos reciben fármacos potencialmente inapropiados, destacando las BZD de vida media larga²⁰. Por la mayor prevalencia de enfermedades crónicas, los ancianos son tributarios de recibir terapias de larga duración con el riesgo de que surjan más problemas relacionados con medicamentos.

Los problemas relacionados con medicamentos se han vinculado con un aumento del número de ingresos hospitalarios y de la estancia hospitalaria, con mayor morbilidad y mortalidad, y contribuyen sustancialmente al coste hospitalario. El uso de las BZD de vida media larga se considera inadecuado en los ancianos, especialmente en aquellos de mayor edad, ya que surge una potenciación de los efectos adversos y múltiples interacciones.

Por lo tanto, los ancianos constituyen un subgrupo especialmente susceptible a efectos adversos derivados de las BZD, considerando la polifarmacia, comorbilidades, mayor riesgo de interacciones y características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En la tabla 3 se realizan las recomendaciones a seguir en caso de tener indicación de prescripción de una BZD, evitando de ser posible aquellas con vida media larga.

• Utilizar BZD de semivida corta o intermedia que no sufra metabolismo hepático
• Evitar la BZD de vida media larga por riesgo de sedación diurna, con caídas y fractura de cadera. También presentan mayor riesgo de trastornos de memoria
• Utilizar oxazepam o lorazepam ya que previsiblemente no tengan la eliminación disminuida ya que utilizan una vía distinta a la hepática
• Utilizar dosis bajas de BZD. Una buena regla es emplear la mitad de la dosis del adulto.
• Siempre evaluar comorbilidades, polifarmacia y la concomitancia con otros depresores del SNC.

Tabla 3: Recomendaciones al prescribir BZD en el anciano

c.4) BZD y deterioro cognitivo

Desde hace muchos años existen reportes y estudios observacionales, incluso en dosis única que atribuyen a las BZD un riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en determinados aspectos como son la atención y la memoria. Sigue sin estar dilucidado a la luz del conocimiento actual en qué grado el uso crónico o prolongado de BZD produce deterioro cognitivo global o demencia. Algunos estudios muestran un incremento en el riesgo con el consumo prolongado, pero la información en términos generales es contradictoria. Especial interés en la comunidad científica es el riesgo de demencia, más aún cuando algunos síntomas iniciales del síndrome demencial - ansiedad, insomnio – depresión se tratan en muchas ocasiones con BZD. Existen tres grandes estudios de interés que abordaron esta problemática, dos de los cuales mostraron un riesgo de demencia asociado al uso prolongado de BZD y otro no.

Un estudio poblacional prospectivo realizado en Francia²¹ que incluyó más de 1000 participantes libres de demencia con seguimiento a 15 años encontró un riesgo significativo de 50% de demencia en los nuevos usuarios de BZD. De todos modos este estudio presenta varias limitaciones, ya que por ejemplo, sólo 95 participantes eran estrictamente nuevos usuarios de BZD, existieron muchas pérdidas en el seguimiento y no se contemplaron otros factores de confusión como el trastorno de ansiedad y trastornos del sueño cuyos síntomas pueden solaparse en sus inicios con el síndrome demencial en etapas iniciales.

Otro estudio canadiense caso-control²² evaluó el riesgo de enfermedad de Alzheimer entre usuarios crónicos de BZD, encontrando un riesgo incrementado significativo entre los consumidores de BZD. De todos modos varias limitaciones metodológicas se le adjudican que dificultan la generalización de los resultados obtenidos.

Finalmente un estudio poblacional prospectivo norteamericano²³ que incluyó más de 3000 pacientes no logró evidenciar un aumento en la incidencia de deterioro cognitivo o demencia entre usuarios de BZD.

Es cierto que la evidencia no es contundente y que existen dudas especialmente de tipo metodológicas, en cuanto a establecer una relación causal entre demencia y uso prolongado de

BZD²⁴. También es cierto que se hace difícil llevar adelante este tipo de estudios por múltiples razones, tanto de índole ética, cultural, dificultad para su financiación (no solo por sus costos directos), conflicto de intereses, más allá de lo científico técnico. Sin embargo se hace necesario revisar nuestra prescripción, ya que se trata de un riesgo mayor que preocupa a la sociedad en su conjunto, por lo que no es despreciable su consideración y hasta tanto la evidencia no sea contundente, habrá que aprender a “navegar en la incertidumbre”.

d) ¿Puedo prescribir las Benzodiacepinas en forma crónica? ¿Cómo puedo retirarlas?

Una enorme problemática sanitaria es el consumo crónico de BZD. En el Reino Unido, el Comité de Seguridad de los Medicamentos recomienda utilizar las BZD solamente para el alivio sintomático y a corto plazo (2-4 semanas) de la ansiedad o del insomnio²⁵. En Francia, donde el consumo de BDZ es uno de los más altos de Europa, la Alta Autoridad de Salud lanzó una campaña institucional con el objetivo de reducir el consumo crónico entre los pacientes mayores de 65 años y ofreció formación a los profesionales sobre cómo actuar para retirarla.

Clásicamente el consumo crónico de BZD es el consumo ininterrumpido por más de 3 meses. En nuestro medio se estima que la mitad de los consumidores de BZD lo hacen en forma crónica, lo cual justifica la magnitud de este problema y los riesgos asociados. Ante el consumo crónico de BZD aparece el fenómeno de dependencia²⁶.

La dependencia a BZD se debe a la adaptación fisiológica del organismo que aparece tras su uso prolongado de forma que, al interrumpir su administración, puede producir un malestar significativo que induce al individuo a mantener el consumo. Esta adaptación es la base biológica para que se produzca tolerancia y de que aparezcan síntomas de abstinencia ó de retirada al cesar su consumo.

El riesgo de dependencia aumenta cuanto mayor ha sido la duración del tratamiento (>3 meses), si las dosis consumidas han sido elevadas ó si se han utilizado BZD de vida media corta y elevada potencia ansiolítica, sin embargo, con frecuencia la dependencia aparece tras un consumo prolongado aunque las dosis no hayan sido elevadas²⁷.

En este punto se analizarán los síndromes derivados del consumo crónico y se mencionarán estrategias para su deshabitación.

Cuando se interrumpe el consumo crónico de BZD se pueden desencadenar tres situaciones clínicamente distintas²⁸:

- **Síndrome de abstinencia:** Conjunto de síntomas que son la imagen en espejo de los efectos terapéuticos de las BZD (insomnio, palpitaciones, ansiedad, pérdida de apetito, temblores, sudoración, etc.), que el paciente no tiene por qué haber presentado con anterioridad.
- **Síndrome de retirada o rebote:** Consiste en la reaparición de los síntomas por los que se inició el tratamiento, con una mayor intensidad y, generalmente, de carácter transitorio.
- **Recurrencia o recaída:** Es la reaparición de forma persistente de la sintomatología inicial por la que se prescribió la BZD.

Varias publicaciones hacen referencia a intervenciones o estrategias para reducir el consumo crónico de BZD, algunas de ellas han sido evaluadas en ensayos clínicos y un meta-análisis las ha comparado entre sí²⁹. Experiencias con solo una intervención “mínima” que consiste en enviar una carta a los consumidores crónicos de BZD con información escrita sobre los efectos desfavorables a largo plazo y de cómo hacer para reducir el consumo con una pauta de descenso gradual de dosis³⁰, consiguen una tasa de retirada que oscila entre el 18 y el 22%. Una intervención algo más estructurada basada en una entrevista con un contenido estandarizado, realizada por el propio médico del paciente en la que se abordan diferentes aspectos del consumo crónico de BZD, y que se acompaña de una pauta de descenso gradual de dosis y de visitas de seguimiento, alcanza una tasa de abandono de la medicación que varía según los diferentes estudios entre el 24 y el 62%³¹. También se ha evaluado si el añadir otras técnicas de apoyo basadas en fármacos ó en técnicas psicoterapéuticas cognitivo-conductuales mejora la tasa de respuesta³².

Son las intervenciones “aumentadas” ó “ampliadas”, que consisten en añadir a la intervención anterior, un apoyo que puede ser basado en técnicas psicoterapéuticas o bien un tratamiento farmacológico cuyo fin es minimizar los síntomas de abstinencia/retirada. Entre los diferentes

abordajes con fármacos³³, se han utilizado propanolol, buspirona, carbamazepina, trazodona e imipramina, también recientemente se ha realizado un ensayo clínico con paroxetina. La comparabilidad de dichos estudios es escasa y su heterogeneidad limita los resultados, siendo la imipramina³⁴ la que consigue añadir un beneficio de forma estadísticamente significativo a la tasa de deshabitación y, la paroxetina³⁵, en un único ensayo clínico con escaso número de pacientes parece ofrecer resultados favorables. Se puede afirmar que el beneficio que aporta añadir otros fármacos a la intervención estructurada es limitado. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de dependencia-tolerancia y la aparición de los síndromes de interrupción del tratamiento siguen siendo la entrevista médica y la relación médico paciente las claves para una buena prescripción y en la enorme mayoría de los casos la mejor estrategia en términos de costo-efectividad³⁶.

En función de la evidencia disponible en la tabla 4 se enuncian algunas claves que son útiles en nuestra práctica diaria y que mejorarán nuestra prescripción.

1- De tener el paciente indicación de BZD escoja aquella que por su perfil farmacocinético sea adecuada a la situación clínica. Contemple: comorbilidades, interacciones farmacológicas potenciales, edad avanzada.
2- Explicar en qué consisten y para qué sirven las BZD insistiendo en que su efecto beneficioso a corto plazo.
3- Explicar al paciente problemas derivados del uso prolongado: insistir en la disminución de reflejos, el aumento de caídas, las fracturas de cadera y las alteraciones de la memoria.
4- Informar de la importancia de que la retirada sea gradual para "ir adaptando de nuevo nuestro organismo" y no presentar síntomas desagradables secundarios a la interrupción del tratamiento. Consense con el paciente una pauta de retiro individualizada.
5- Garantizar el apoyo y la resolución de problemas que puedan surgir durante todo el proceso.

Tabla 4: Contenidos básicos de una entrevista estandarizada para una mejor prescripción de BZD.

La mejor medida preventiva es prescribir la medicación durante un período limitado, informando al paciente desde el inicio de la duración del tratamiento, así como de los efectos adversos de su utilización a largo plazo³⁷.

Es necesario identificar y abordar los casos que son susceptibles de ser deshabitados, pacientes que consumen una benzodiazepina desde hace meses o años y que el motivo por el que se le prescribió dista mucho del motivo actual por el que se mantiene el tratamiento³⁸.

En muchas ocasiones el único motivo por el que persiste el consumo es evitar el efecto desagradable de los síntomas de abstinencia. Hay que incrementar la motivación del paciente y que acepte el reto propuesto. Generalmente, esto se puede conseguir con la información que se le administra en la visita programada con este fin; se hablará del concepto de dependencia, de los síndromes de abstinencia y retirada, se informará que a largo plazo pueden tener efectos desfavorables y se incidirá en el riesgo de caídas, fractura de cadera y alteraciones de la memoria. Asimismo, es importante descartar la existencia de psicopatología, en cuyo caso será necesario abordarla de forma individualizada.

Una vez conseguido el acuerdo del paciente, se valorará el nivel de dependencia que pueda tener, en función del tiempo de consumo, la vida media, la potencia y la dosis de la BZD.

Esto nos ayudará a determinar la rapidez con la que realizar la escalada de dosis. Se informará de forma detallada al paciente de la pauta de descenso de la dosis que, por lo general, consiste en descensos entre un 10% y un máximo del 25% de la dosis total diaria, en intervalos de aproximadamente 2 semanas³⁹. Si es posible, se otorgará por escrito. Siempre es preferible retirar más lentamente que demasiado rápido. La retirada demasiado abrupta es traumática para el paciente y rápidamente refuerza el sentimiento de no poder prescindir del fármaco incrementando la dependencia. Es el caso del paciente que una noche se olvida la medicación y el insomnio de rebote no le permite dormir en toda la noche. Al día siguiente su consumo se ve reforzado por la idea de que nunca va a poder interrumpir la medicación. Dado que las benzodiazepinas de vida media corta están más relacionadas con la aparición de dependencia y síntomas de retirada que las de vida media larga, numerosos autores proponen, en el caso de las de vida media corta, hacer un cambio por una de vida media larga, como el diazepam, para disminuir los efectos desagradables de la retirada. Las dosis de diazepam deben ser equipotentes con las que estaba consumiendo el paciente (tabla 5), y una vez estabilizado el cambio, se va descendiendo la dosis, que gracias a su larga vida media y a la presencia de metabolitos intermedios, va a ir desapareciendo muy lentamente del organismo sin provocar las interrupciones bruscas que favorecen la aparición de síntomas de abstinencia.

Principio activo	Dosis equivalentes de Diazepam (mg)
Lorazepam 1 mg	10 mg
Clonazepam 2 mg	20 mg
Alprazolam 1 mg	10 mg
Bromazepam 6 mg	10 mg
Midazolam 5 mg	5 mg

Tabla 5: Esquema de equivalencia de BZD más utilizadas a dosis equivalentes de Diazepam.

Es aconsejable realizar visitas de seguimiento cada 2-4 semanas mientras dure el proceso de deshabituación, en las que se abordarán los posibles síntomas que vayan surgiendo, se reforzarán los logros obtenidos y se proporcionará apoyo, haciendo que el paciente se sienta escuchado, valorado y acompañado durante todo el proceso. Si se presentan síntomas de abstinencia/retirada valorables, es preferible mantener la dosis durante 2 semanas más antes que continuar el descenso.

A pesar de todo, existe un número de pacientes cuyos síntomas de abstinencia/retirada persisten en el tiempo o que tienen niveles de dependencia muy elevada, sobre los que resulta muy difícil intervenir. La ansiedad, cuando persiste de forma crónica puede provocar gran malestar y sufrimiento psicológico y el tratamiento con dosis bajas de BZD proporciona un alivio tanto de los síntomas como de la capacidad funcional. En estos casos, el beneficio del tratamiento, supera los posibles efectos negativos derivados de su utilización y puede estar indicado mantener la medicación a largo plazo.

Bibliografía

- 1- Charney D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman Gilman A, Goodman, L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. Ed. Colombia. McGraw-Hill Interamericana, 2007: 823-44.
- 2- Jufe G. Ansiolíticos e hipnóticos. En: Psicofarmacología práctica. 1ª Ed. Buenos Aires: Polemos S.A 2001 119-69.
- 3- Mateo R, Rupérez O, Hernando MA, Delgado MA, Sánchez R. The consumption of psychoactive drugs in primary care. *Aten Primaria* 1997; 19(1): 47-50.
- 4- Uruguay. Presidencia de la República. Junta Nacional de Drogas. VI Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media - Año 2014 [en línea]. Montevideo: JND; 2014 [consultado: julio 2016]. Disponible en: http://www.sutabacologia.org.uy/secretaria/biblioteca/epidemiologia/6aencuesta_drogasensmedia_jnd_2014.pdf
- 5- Uruguay. Presidencia de la Republica. Junta Nacional de Drogas. Sexta Encuesta Nacional de Hogares sobre consumo de drogas. El consumo de marihuana [en línea]. Montevideo: JND; 2015 [consultado: julio 2016] Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2015/noticias/NO_Q202/encuesta.pdf
- 6- Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):112-119.
- 7- Furtado C. Psicofármacos: evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012) [en línea]. Lisboa: Infarmed, Autoridade Nacional do medicamento e productos de saúde; 2012 [consultado: julio 2016]. Disponible en: <http://www.infarmed.pt/>.
- 8- García Del Pozo J, De Abajo Iglesias F, García-Pando F, Montero D, Madurga M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 379-387.
- 9- Domínguez Trobo V, Tortorella MN, Speranza N, Amigo C, Laborde A, Goyret A. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el período 2010-2011. *Rev Méd Urug* 2015; 31(1):32-38.
- 10- Danza A, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles *Rev Méd Urug* 2015; 31(2):119-126
- 11- Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini M, Nan M, Parpal F, et al. Estudio de consumo de benzodiazepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug* 2012; 76(1):25-34.
- 12- Charney D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y sedantes. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2007: 401-28

- 13- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165:125-133.
- 14- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ.* 2000;162(2):225-33.
- 15- Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 Suppl 2:32.
- 16- Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2013; 82:355
- 17- Losada Cucco L. ¿Hacemos un uso adecuado de las benzodiazepinas? Conocimientos prácticos para atención primaria. *Rev Med Gral* 2008; 112: 780-7.
- 18- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM et al. Metaanalysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-60
- 19- Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potencial impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large european countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012; 91:24-31
- 20- de Vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M, Deeg DJH, et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies. *Age and Ageing* 2013;42:764-70
- 21- Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ (Clinical research ed).* 2012; 345: e6231
- 22- Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(10):869-73.
- 23- Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;352:i90
- 24- Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, Blasko I. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 May 19;18(10):pyv055. doi: 10.1093/ijnp/pyv055.
- 25- MHRA. Benzodiazepines learning module. Prescribing points [on line]. London: MHRA; 17 February 2015 [consulted: july 2016] <http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/Medicineslearningmodules/Reducingmedicinerisk/Benzodiazepineslearningodule/CON234573>.
- 26- Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell HP, Sanchez CM, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med.* 1986; 315:654-659.
- 27- Nutt DJ. Benzodiazepine dependence: new insights from basic research. In: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, eds. *Benzodiazepines: Current Concepts.* New York: John Wiley & Sons; 1990:19-41.
- 28- O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 2): 28-33.
- 29- Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res.* 2010 Nov 30;10:321.
- 30- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, van den Hoogen HJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practise: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Apr 4;78(1):49-56.
- 31- Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 52-57.
- 32- Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb;161(2):332-42.
- 33- Oude Voshaar RC, Couvée JE, Van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta-analysis. *BJP* 2006;189:213-20.
- 34- Rickels K, DeMartini N, García-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1973-1979.

- 35- Mitsuhiro N, Takeaki T, Kyoko N, Tamio T, Eiji Y. Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60(5):605-10.
- 36- Gould RL1, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014;204:98-107. doi: 10.1192/bjp.bp.113.126003.
- 37- Vicens C, Fiol F, Socias I. Utilización y deshabitación a benzodiazepinas. *FMC* 2003; 10 (suppl 4): 39-45.
- 38- Oude Vosahar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Van Balkom A, Mulder J, Van de Lisdonk EH et al. Predictors of long term benzodiazepine abstinence in participants of a randomised controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 445-452.
- 39- Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:899-907.