

Boletín Farmacológico

Volumen 2, Número 4 / Diciembre 2011

Promoviendo una prescripción racional de las benzodiazepinas

Dres. Valentina Catenaccio, Dra. Verónica Sosa, Álvaro Danza, Maynes López, Noelia Speranza, Gustavo Tamosiunas.

Las benzodiazepinas (BZD) fueron durante mucho tiempo los fármacos más utilizados en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, ya que sustituyeron a los barbitúricos en la década del 60 por su mejor perfil de seguridad. Sin embargo, actualmente existen otras alternativas de tratamiento, y han sido desplazadas para el tratamiento de la ansiedad por los Inhibidores de la Receptación de Serotonina (ISRS), y para el tratamiento del insomnio existen alternativas como los llamados "fármacos Z".

El uso de BZD fue en ascenso desde su introducción, y su uso extendido es uno de los factores que ha incidido en su uso irracional. Son ejemplos frecuentes la indicación por tiempos prolongados o en combinación con otras benzodiazepinas, lo cual no aumenta su eficacia y potencia el riesgo de efectos adversos. Un problema importante y característico de estos fármacos es que su uso prolongado puede conducir al desarrollo de dependencia, estimándose que ocurre en 10 a 30% de los consumidores, fenómeno que se ha relacionado predominantemente a las BZD de vida media corta y de alta potencia. Según datos preliminares 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, en octubre de 2011, se encontró que más de la mitad de los pacientes encuestados habían consumido alguna vez BZD (72 de 126 pacientes) y la mayoría lo había realizado 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 benzodiazepinas en nuestro medio destacando el uso extendido, prolongado, la automedicación y la falta de monitorización.

Las benzodiazepinas como grupo terapéutico tienen un perfil farmacológico muy similar, compartiendo sus efectos farmacológicos (terapéuticos, adversos y tóxicos): todas producen hipnosis, ansiólisis, relajación muscular, efecto anticonvulsivo y amnesia anterógrada.

Sus principales diferencias se encuentran en las características farmacocinéticas, lo que determina algunos de sus usos diferenciales (Figura 1). Luego de la absorción de una BZD, el equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza con rapidez, ya que todas son liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo tanto, tras una dosis única, el comienzo del efecto

depende de la velocidad de absorción (esto depende en gran parte del grado de liposolubilidad del fármaco), por lo cual las BZD más liposolubles se absorberán más rápido.

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. Ésta 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 inicial de distribución 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. Esto explica porqué la vida media del fármaco no siempre se relaciona con la duración del efecto.

La mayoría de las BZD se metabolizan en el hígado por oxidación (dependiente de enzimas microsomales CYP 3A4) generando metabolitos activos (por ejemplo nordiazepam, que es un metabolito activo compartido por varias BZD) e inactivos, y luego por conjugación. 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 son preferidas en ancianos y pacientes con hepatopatías.

Figura 1: Clasificación de BZD según duración de acción y principales características farmacocinéticas.

Clasificación	BZD	Vía adm.	T1/2 de eliminación (horas)	Liposolubilidad relativa	Aplicaciones terapéuticas más frecuentes	Comentarios
Acción corta	Midazolam	i/v, i/m	1,9 +/- 0,6	1,54	Medicación preanestésica	Es inactivado con rapidez
Acción intermedia	Alprazolam	v/o	12 +/- 2	0,54	Tratamiento sintomático de la ansiedad.	Los síntomas de abstinencia pueden ser graves
	Lorazepam	v/o, i/v, i/m	14 +/- 5	0,48	Medicación preanestésica.	Se metaboliza sólo por conjugación
	Oxazepam	v/o	8 +/- 2,4	0,45	Tratamiento sintomático de la ansiedad	Se metaboliza solo por conjugación
Acción larga	Diazepam	v/o, i/v, i/m, i/r	43 +/- 13	1	Convulsiones, pemedicación anestésica, miorrelajante, tratamiento sintomático de ansiedad.	Su metabolito activo (nordiazepam) tiene $t_{1/2}$ de 50 a 100 hs
	Flurazepam	v/o	74 +/- 24	Sin dato	Insomnio	Se acumulan metabolitos activos con uso prolongado.

Los efectos adversos más frecuentes de las BZD son ataxia, trastornos cognitivos, debilidad muscular, cefalea, náuseas y vómitos. Se relacionan fundamentalmente con la dosis y la duración del tratamiento. Además, las BZD aumentan considerablemente el riesgo de caídas y fracturas, sobre todo en mayores de 65 años, quienes constituyen una población de riesgo debido a la mayor susceptibilidad receptorial y a los cambios en los parámetros farmacocinéticos que determina una menor eliminación del fármaco del organismo. Se puede producir tolerancia a los efectos de las BZD sobre todo si se utilizan dosis altas y por períodos prolongados y ésta es cruzada con el alcohol. También pueden provocar dependencia tanto psíquica como física, con la producción de un síndrome de abstinencia caracterizado por síntomas como sudoración, palpitaciones, náuseas, anorexia, convulsiones y ataxia que muchas veces es difícil distinguir de una crisis de ansiedad. La intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia se relacionan a mayor dosis y duración del tratamiento, vida media más corta y mayor potencia. La dependencia psíquica es más frecuente en pacientes que asocian abuso de sustancias y enfermedades psiquiátricas formando parte de otra población de riesgo.

Como fue expuesto previamente, las indicaciones de las BZD han cambiado desde que comenzó su uso en los años 60. Los trastornos de ansiedad son enfermedades crónicas (ansiedad generalizada, ataques de pánico, entre otros) cada vez más frecuentes y condicionan de forma importante la calidad de vida de los pacientes. El abordaje terapéutico actual de la ansiedad no incluye a las BZD como fármaco de primera línea. El tratamiento farmacológico se basa en el uso de ISRS y los Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que complementan al tratamiento no farmacológico (educación, monitorización, grupos de autoayuda, terapia psicológica individual). El uso de BZD a largo plazo no se recomienda ya que no son eficaces, e incluso en el trastorno de pánico pueden empeorar la enfermedad, y aumentan el riesgo de efectos adversos, por lo cual sólo deben ser utilizadas si son necesarias en crisis y por períodos cortos. Con respecto al insomnio, tanto las BZD como los fármacos Z (zolpidem, zaleplón y zopiclona) son eficaces en su tratamiento a corto plazo. Se ha demostrado que las BZD son efectivas a largo plazo, pero debido a los inconvenientes en la seguridad, incluyendo la dependencia, riesgo de caídas y alteraciones cognitivas, el zolpidem es una alternativa terapéutica segura. Las indicaciones terapéuticas aprobadas por las principales agencias reguladoras de medicamentos para las benzodiacepinas de vida media intermedia o prolongada son las siguientes:

- trastornos de ansiedad o alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad.
- abstinencia aguda al alcohol, como tratamiento sintomático.
- alivio del espasmo muscular reflejo por patología local (inflamación o trauma), espasticidad, atetosis.
- coadyuvante en trastornos convulsivos.

Las indicaciones para las BZD de vida media corta son:

- tratamiento a corto plazo del insomnio, generalmente 7-10 días. Se debería evitar la prescripción por más de cuatro semanas.
- coadyuvante en inducción anestésica.

Por tanto, las indicaciones se centran en el tratamiento sintomático y agudo del insomnio y otras entidades (convulsiones, abstinencia), y en casos seleccionados como coadyuvante sintomático en el tratamiento de la ansiedad. La razón de estos cambios se basa en la aplicación de criterios de selección racional de los medicamentos: evidencia actual sobre su eficacia, los riesgos vinculados al uso prolongado y existencia de tratamientos alternativos, entre otros. En caso de utilizarlas, también se deben aplicar criterios de uso racional: uso de la mínima dosis eficaz; considerando el perfil farmacocinético (conveniencia); adecuada monitorización de la respuesta terapéutica (efectos esperados y efectos adversos), reevaluación de la necesidad de continuar con el tratamiento, minimización de los riesgos vinculados a su uso prolongado (por ejemplo contar con una estrategia de discontinuación gradual para evitar el síndrome de retirada), brindar información adecuada a los pacientes sobre las BZD (características del beneficio esperado, principales riesgos, explicando que el tratamiento se realizará por el menor tiempo posible, precauciones, etc.) Se han elaborado múltiples guías con recomendaciones y estrategias para promover el uso racional de BZD, sin embargo es necesario incluir diversos actores: médicos generales, psiquiatras, químicos farmacéuticos y sobre todo a la población general educada e informada, para poder así promover de manera eficaz un uso racional.

Como conclusión, los puntos clave para promover el uso racional de las BZD son:

- seleccionarlas en función del perfil farmacocinético y las necesidades individuales de los pacientes.
- informar adecuadamente a los pacientes sobre sus beneficios y riesgos.
- utilizarlas por períodos breves, no más allá de 4 a 8 semanas, independientemente de su indicación.
- reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.
- monitorizar efectos adversos, tolerancia y dependencia.
- realizar un retiro gradual.

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) National Institute for Health and Clinical Excellence Guías NICE 2011 Generalised anxiety disorder and panic disorder(with or without agoraphobia) in adults.Clinical guideline 113, Inglaterra, Enero 2011.
- 3) Hurlé M.A, Monti J., Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño En: Flórez J Farmacología Humana 5a. Ed. España Elsevier Mason, 2008:543-566
- 4) Monti J., Monti D. Overview of currently available benzodiazepine and Nonbenzodiazepine hypnotics. Clinical Pharmacology of Sleep, 2006 .
(5) Buscemi N.,Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, OspinaM Et al. The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCTs REVIEW JGIM Society of General Internal Medicine 2007;22:1335–1350
- 6) Holbrook A., Crowther R., Lotter A, Cheng C, King D Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia From the Centre for Evaluation of Medicines, St. Joseph’s Hospital and Mc Master University, Hamilton, Ont CMAJ 2000;162(2):225-33
- 7) Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G Riesgos asociados al uso de Benzodicepinas Arch Med interna 2009. XXXI;4:103-107
- 8) Mohler H. GABA A Benzodiazepine receptors as targets for new hypnotics. Sleep Disorders
- 9) Oude Voshaar R., Couvée E.,Van Balkom A., Mulder P and Frans G. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use. BJP The British Journal of Psychiatry Zitman Richard Meta-analysis 2006, 189:213-220
- 10) Oude Voshaar R , Gorgels W., Mol A., Balkom A.,Mulder J, Van de Lisdonk E., Et al. Predictors of Long Term Benzodiazepine Abstinence in Participants of Randomized Controlled Benzodiazepine Withdrawal Program. Original Research Can J Psychiatry,June 2006 Vol 51, No7.

11) Smith A. , Tett S. Improving the use of benzodiazepines-Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years BMC Health Services Research 2010, 10:321

12) Organización Mundial de la Salud. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care” 2009, ISBN 978 92 4 154769 7 Organización Panamericana de la Salud Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud Washington, D.C.: OPS, © 2010 ISBN: 978-92-75-33113-2

13) Sim M, Khong E, Wain T, The prescribing dilemma of benzodiazepines Australian Family Physician 2007 November 2007 vol.36 .No 11

14) Vicens C., Socias I., Mateu C, Leiva A, Bejarano F.and Sempere E.Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: A protocol for a clustered, randomized clinical trial. BMC Family Practice 2011, 12:23

15) Rivas-Vazquez, Rafael A. Benzodiazepines in contemporary clinical practice. Professional psychology. Research and practice. 2003, vol34 . No 3, 324-328.

16) Licata S. and Rowlett J. mAbuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs GABA Receptor Modulation and Beyond. Pharmacol Biochem Behav. 2008 July ; 90(1): 74-89.

17) [Lader M.](#) Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not? Expert Rev. Neurother. 8(8), 1189-1191 (2008).

18) Food and Drugs Administration- FDA. Drugs. Valium ®. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>

19) FDA. Drugs. Triazolam.Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

20)FDA. Drugs. Midazolam Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>