



## Seguridad de Benzodiacepinas

Las Benzodiacepinas (BZD) son los psicofármacos más prescritos. Surgieron en la década de los 60 como medicamentos más eficaces y más seguros que sus antecesores, los barbitúricos. Han probado ser eficaces en el tratamiento de síntomas de ansiedad e insomnio y en otras indicaciones como el síndrome de abstinencia alcohólica, crisis epilépticas, y como coadyuvantes en el tratamiento de espasmos musculares y en anestesia.

Si bien actualmente han surgido alternativas aparentemente más eficaces para el tratamiento crónico de los trastornos primarios de ansiedad, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), las BZD siguen siendo ampliamente utilizadas en la práctica clínica.

Sin embargo, **datos a nivel mundial indican un elevado consumo de BZD y sugieren que no se las utiliza de forma racional.** La percepción de seguridad de su uso ha llevado, posiblemente, a un abuso de estos medicamentos, lo que amerita actualizar las recomendaciones de su uso, tomando en cuenta poblaciones de riesgo, tiempo de utilización, y adecuada y más estrecha monitorización del balance riesgo/beneficio.

### Perfil farmacológico

Las BZD comparten un mismo mecanismo de acción, por lo que sus efectos: ansiolítico, sedante-hipnótico, relajante muscular, anticonvulsivante y amnesia, son similares para todos ellos. Las principales diferencias entre las BZD están en su farmacocinética y potencia, por lo que su selección para los diferentes casos clínicos se apoya en estos aspectos. Los aspectos farmacocinéticos más relevantes son los que están relacionados con su metabolismo.

Se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 (alprazolam, clonazepam, diazepam, midazolam, flunitrazepam), generando muchas veces metabolitos intermedios activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original. El metabolito activo luego se conjuga con ácido glucorónico para así eliminarse por orina. Otras BZD, requieren únicamente glucoronoconjugación para ser eliminadas, tal es el caso de lorazepam y oxazepam.

**Las BDZ presentan frecuentes interacciones, tanto derivadas de su efecto como de su metabolismo.** Recordando que todos los depresores del SNC se potencian, y que la modulación del citocromo P450 es una interacción sumamente importante, en la siguiente tabla se presentan las interacciones más relevantes.

Interacciones Farmacocinéticas	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina, ISRS, Eritromicina, Isoniacida, Ketoconazol, Dextropropoxifeno, Omeprazol, Betabloqueantes, Antoconceptivos.
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos, Barbitúricos, Cafeína, Carbamazepina, Levodopa, Tabaco.

Interacciones Farmacodinámicas	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos, Neurolépticos, Antoconvulsivantes, Opiáceos, Antihistamínicos, Alcohol.
--------------------------------	-----------------------------	---

### **Riesgos Asociados al Uso de BZD**

El bajo riesgo de las BZD es especialmente cierto en el uso agudo, sin embargo **a medida que se prolonga su uso son cada vez más los riesgos asociados.**

Los efectos adversos más frecuentes son debilidad muscular, ataxia, sedación, alteración de la memoria, reacciones de discontinuación y riesgo de dependencia.

La mayoría de los efectos adversos dependen de las características farmacocinéticas, de la potencia, de la duración del tratamiento y de la dosis, siendo este último el mayor determinante de las reacciones adversas.

### **BDZ y Riesgo de Caídas**

**El uso de BZD duplica el riesgo de caídas en pacientes mayores de 65 años.** Esto puede vincularse al efecto relajante muscular de las mismas, al deterioro de la coordinación motora y al retraso en el tiempo de reacción a los estímulos. Este efecto adverso se relaciona con el uso de BZD cuyo principio activo es de vida media prolongada (ej: Clonazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Clobazam), a dosis elevadas, es más frecuente con las que se metabolizan en el citocromo P450 y con el uso concomitante de otros depresores del Sistema Nervioso Central.

En estudios de casos y controles se ha evidenciado un aumento de la incidencia de fractura de cadera en ancianos que reciben BZD. Una estimación de los costos determinados por la hospitalización de pacientes con caídas relacionadas con BZD, realizado en la Unión Europea en el año 2000, mostró que el costo anual fue de 1,8 billones de Euros. El 90% de estos costos fueron en ancianos y el determinante mayor de los mismos fue la asistencia de fracturas de cadera.

Se ha demostrado que alteran el rendimiento psicomotor. En estudios experimentales realizados en conductores de automóviles, se demostró que retrasan el tiempo de reacción y aumentan el número de errores en la mañana siguiente a la administración de una BZD de duración prolongada, lo cual está relacionado con el efecto residual.

### **BZD y Trastornos cognitivos**

Las BZD determinan alteraciones de la memoria, particularmente en la adquisición de nuevos conocimientos pero no de hechos ocurridos previo a su administración. Es un efecto adverso de grupo y dosis dependiente. Es más importante en las de vida media corta y mayor potencia.

El estudio de Paterniti y col. expuso que **el uso de BZD durante largos períodos se asoció con aumento del riesgo de deterioro cognitivo**, particularmente en ancianos, independiente del nivel educativo, consumo de alcohol y tabaco, presencia de depresión o ansiedad.

Otros efectos neuropsicológicos, como somnolencia diurna, alteraciones de la atención y de la capacidad de concentración y alerta son más frecuentes con las BZD de duración prolongada. Son efectos dosis dependientes, desarrollándose tolerancia aproximadamente a las 2 semanas. Se debe tener en cuenta que la disminución de la atención sostenida y de la concentración son efectos muy difícilmente separables del buscado (sedante o inductor del sueño), de allí su mayor riesgo de aparición con aquellos de duración prolongada, aunque se ha visto con los de duración corta.

### **BZD en adultos mayores**

Las personas de edad avanzada constituyen una población de riesgo para el uso de benzodicepinas, por lo que se deben extremar los cuidados a la hora de su prescripción. Constituyen una población de riesgo por numerosas razones generales: por presentar patologías asociadas, uso de numerosos medicamentos (polifarmacia habitualmente no justificada), problemas

de índole psico-social que llevan a un mayor descuido en la monitorización de los tratamientos, afectación de memoria para recordar indicaciones realizadas, entre otras.

A estos factores que los hacen más vulnerables se les agregan algunas características del uso de BZD. **Los pacientes de edad avanzada son más sensibles al efecto depresor de las BZD** por razones farmacodinámicas, pero también por razones farmacocinéticas que determinan una reducción en su eliminación. Por lo tanto, **las dosis deben ser correctamente elegidas y en general más reducidas que en personas de otras edades**. Además, deben elegirse aquellas que no requieran metabolización microsomal, como oxacepam o lorazepam.

Dada la sensibilidad a la acción de las BZD, deben evitarse las de acción prolongada por mayor riesgo de efectos adversos debido a acumulación y efectos residuales. De cualquier manera, el uso debe restringirse a los períodos no más allá de 2 a 4 semanas para el insomnio y no más allá de 8 a 12 para la ansiedad (incluido el período de deshabitación).

### **Adicción y retiro de las BZD**

Las **BZD pueden provocar tolerancia y dependencia**, la tolerancia suele aparecer en las primeras 2 – 4 semanas de la administración del medicamento para el efecto sedante – hipnótico. La tolerancia y la dependencia física no son constantes y se manifiestan a través de síndromes de discontinuación tras la supresión del tratamiento; en cambio la dependencia psíquica es más probable en pacientes con abuso de sustancias, lo que constituye una población de riesgo para su administración.

Los síndromes de discontinuación pueden ser por rebote, recurrencia y abstinencia. Su aparición es más probable con BZD de vida media más corta, de mayor potencia, cuando se las usa a mayores dosis, durante tratamientos más prolongados y luego de la suspensión brusca. Estos síndromes comienzan luego de las 24 horas, en el caso de BZD de vida media corta, y en 3 a 8 días en las de vida media más prolongada.

El uso crónico de las BZD ha llevado a plantear el problema de cómo suspenderlas. En los tratamientos prolongados se propone descender gradualmente la dosis, a razón de 25% cada 15 días. Debe tenerse en cuenta que la retirada, luego de tratamientos prolongados, puede llevar desde 4 semanas hasta más de un año.

### **Bibliografía**

- Chamey D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y Sedantes. En Goodman Gilman A, Goodman, L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª. McGraw-Hill Interamericana, 2007: 823-44
- Jufe G. Ansiolíticos e hipnóticos. En: Psicofarmacología práctica. 1ª Ed. Buenos Aires: Polemos S.A. 2001:119-69
- Danza A, Cristiani F, Tamousianas G. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. Disponible en URL: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0250-38162009000400005](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-38162009000400005) Consultado el 7 de febrero de 2013.
- Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population the GIFA study Journal of Clinical Epidemiology. 2000; 53:1222-1229.
- Pierfite C, Macouillard G, Thicoipe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aissou M et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case control study. BMJ 2001;322:704-708
- Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(3): 285-93.
- Caffaratti M, Lascano V, Real J. Abuso de Flunitrazepam. Boletín CIME. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. 2012; 13 (3).