

## ESTRATEGIAS EN LA RETIRADA DE BENZODIAZEPINAS: OTRAS ALTERNATIVAS

Martínez García RM<sup>1</sup>, González Gero MY<sup>1</sup>, Cano Hinarejos R<sup>1</sup>,  
Caniego Rodrigo MD<sup>1</sup>, Lara Olivares R<sup>1</sup>, Muharram Rey R<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio Farmacia GAP Cuenca.

<sup>2</sup>Área de Sanidad de la Delegación de Gobierno. Madrid.

*Las benzodiazepinas son medicamentos que han demostrado su eficacia y seguridad a corto plazo (8-12 semanas) en trastornos de ansiedad severa e insomnio intenso. Aunque hay documentación que no justifica su uso a largo plazo, en la actualidad, se siguen prescribiendo durante periodos mucho más largos, a veces durante años, provocando un aumento de los riesgos asociados a su uso impropio. Es importante identificar aquellas situaciones en las que el uso de benzodiazepinas es inadecuado y proceder a su retirada.*

### INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas (BZD) son uno de los grupos farmacológicos más prescritos tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados. Actúan potenciando la acción inhibitoria del ácido gamma amino butírico (GABA) en la transmisión neuronal y, aunque son efectivas en los trastornos intensos de ansiedad e insomnio, son fármacos potencialmente adictivos. Las BZD se utilizan principalmente en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio y están indicadas en situaciones que limiten la actividad del paciente o le sometan a un estrés importante. Otras indicaciones de uso son: anticonvulsivante, relajante muscular, premedicación anestésica y desintoxicación alcohólica<sup>1</sup>.

El uso de BZD para el tratamiento de la ansiedad “leve y pasajera” es inapropiado<sup>2</sup>.

Actualmente, se sigue observando un aumento de su uso inadecuado; esta situación no está exenta de riesgos debido a los efectos adversos que producen. Las mujeres y los ancianos son los grupos más consumidores, siendo estos últimos los más vulnerables a los efectos<sup>1</sup>. Es importante tomar conciencia de este problema, revisar los tratamientos de pacientes crónicos o con consumo elevado y evitar prescripciones innecesarias, informando al paciente de los beneficios/riesgos que conlleva el tratamiento y de que éste es de duración limitada.

El proceso de deshabitación se ha de realizar de forma progresiva estableciendo con el paciente el protocolo de retirada a seguir y valorando, cuando sea necesario, otras alternativas (tratamientos psicológicos y/o farmacológicos).

### USO PRUDENTE DE BENZODIAZEPINAS: ADECUACIÓN DE TRATAMIENTOS

La duración del tratamiento en la ansiedad e insomnio debe ser lo más corta posible. En los trastornos de ansiedad no debe

superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo<sup>3</sup>; aunque otros criterios como el del Comité de Seguridad del Reino Unido establece un periodo inferior (2-4 semanas)<sup>2</sup>. En el insomnio puede variar desde unos pocos días hasta 2 semanas, con una duración máxima de 4 semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento. El tratamiento debe comenzar con la dosis más baja recomendada, sin exceder la dosis máxima<sup>3</sup>.

Aunque la mayor parte de las Guías de Práctica Clínica<sup>4,5</sup> establecen las indicaciones y duraciones aconsejadas, existen discrepancias entre la práctica médica y las recomendaciones sobre su empleo, siendo los problemas más detectados<sup>6</sup>:

- **Duración excesiva de tratamientos.** En la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes que reciben tratamientos con una duración muy superior a la recomendada. Estudios de seguimiento realizados durante 6-9 años han mostrado que alrededor de la mitad de pacientes a los que se les prescribió una BZD continuaban tomándolas<sup>7,8</sup>.

- **Uso incorrecto en ancianos.** Las BZD se encuentran dentro de los medicamentos inapropiados en ancianos según criterios Beers y Stopp/Start, especialmente en aquellos de mayor edad, ya que los efectos adversos se potencian aún más. El motivo de la no adecuación de su uso es debido a la disminución de su metabolismo oxidativo hepático y de la excreción renal, lo que puede producir una acumulación en plasma. Por otra parte, presentan una mayor sensibilidad a los receptores de las BZD consiguiendo con dosis más bajas la misma eficacia y mayor seguridad. El anciano debe evitar las BZD de vida media larga (Tabla 1) y se recomiendan las que utilizan la vía de conjugación hepática como lorazepam, alprazolam o triazolam<sup>4</sup>.

En diversos estudios<sup>9,10</sup> realizados en ancianos (n=314 y n=350) se comprobó que el 76-80% consumían BZD de vida media intermedia y un 20-32% de vida media larga. Además,

el lorazepam, BZD de elección en este colectivo, se utilizó en un porcentaje inferior al 40% de las BZD prescritas.

- **Deficiente revisión de tratamientos.** Las revisiones de los pacientes con tratamientos de BZD se deben realizar de forma regular, especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas, con la finalidad de poder valorar su continuidad e iniciar la retirada gradual. Sin embargo, en la práctica clínica se observa una falta de revisión de tratamientos<sup>6</sup>.

- **Falta de adecuación a las indicaciones y pautas de administración.** Diversos autores han indicado que aproximadamente 1/3 de los pacientes >65 años consumidores de BZD no presentaban una indicación diagnóstica correcta<sup>6</sup>.

Un estudio descriptivo transversal en ancianos (n=16.874) mostró que a uno de cada 6 pacientes que recibían una BZD se les prescribió simultáneamente otra BZD para el insomnio<sup>11</sup>.

Aunque los diferentes protocolos de tratamiento del insomnio recomiendan pautas intermitentes debido a la utilización de menor cantidad de fármaco con igual eficacia, varios estudios muestran que prácticamente ninguno de los pacientes consumían las BZD de forma discontinua<sup>6</sup>.

### ABUSO Y CRONIFICACIÓN DE TRATAMIENTOS. CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

La seguridad de las BZD, en dosis no excesivamente elevadas y estables a lo largo del tiempo, sigue siendo objeto de preocupación. A pesar de estar indicadas en tratamientos breves<sup>3</sup>, en la práctica clínica las BZD son frecuentemente prescritas y consumidas en periodos prolongados, lo que puede hacer que la relación beneficio/riesgo sea desfavorable<sup>4,12</sup>. Así concluyó, entre otras publicaciones, un metanálisis de 24 ensayos clínicos<sup>13</sup> (n=2.417) realizado en personas >60 años tratadas con BZD e hipnóticos z (zopiclona, zolpidem, zaleplona). En él, la probabilidad de que ocurra un efecto adverso (resaca, somnolencia, confusión y efectos psicomotores) es el doble del beneficio conseguido en la mejora de la calidad del sueño.

Los inconvenientes a largo plazo de las BZD, además de su capacidad para producir tolerancia y dependencia<sup>1,12</sup> incluyen:

- **Sedación y alteraciones psicomotoras** que contribuyen a aumentar las posibilidades de caídas y otros accidentes tanto en el hogar como en el trabajo, e incluso riesgo de accidentes de tráfico<sup>1</sup>.

Los ancianos son más sensibles que los jóvenes a los efectos depresores del sistema nervioso central de las BZD<sup>1</sup>. En este tipo de pacientes, una revisión sistemática y metanálisis de 2009 realizado por Woolcott y cols<sup>14</sup>, concluye que el uso de medicamentos psicotrópicos (BZD, antidepresivos, neurolepticos, ...), en general, se asocia con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de caídas.

El riesgo de fracturas asociado al uso de BZD fue de 1,34 (IC 95%:1,24-1,45) en una revisión sistemática y metanálisis realizado por Takkouche y cols<sup>14</sup> en 2007 y es mayor con dosis elevadas de BZD, sin haber diferencias en cuanto a la vida media de la BZD.

El riesgo de accidente de tráfico en un estudio observacional fue el doble en los conductores de vehículos que habían recibido una prescripción de zopiclona, zolpidem o nitrazepam, comparado con los que no habían recibido ninguna prescripción de estos fármacos<sup>15</sup>.

**Tabla 1. Vida media y dosis orales equivalentes de las principales benzodiazepinas.**

PRINCIPIO ACTIVO	VIDA MEDIA (h)*	DOSIS EQUIVALENTES (mg) **
<b>Acción corta (&lt;6 h)</b>		
Benzazepam	2-5	25
Brotizolam	3-8	0,25
Midazolam	1-5	7,5
Triazolam	3-5	0,125-0,25
<b>Acción intermedia (6-24 h)</b>		
Alprazolam	12-15	0,25-0,5
Bromazepam	10-20	3-6
Flunitrazepam	15-30	0,5-1
Loprazolam	4-15	0,5-1
Lorazepam	11-30	0,5-1
Lormetazepam	11-30	0,5-1
Oxazepam	5-10	15
<b>Acción larga (&gt;24 h)</b>		
Clobazam	18	10
Clorazepato dipotásico	30-48	7,5
Diazepam	20-100	5
Flurazepam	24-100	15
Halazepam	3-100	10
Ketazolam	6-25	7,5
Nitrazepam	15-48	5
Quazepam	40-55	10
Clonazepam	18-50	0,25-0,5

\*La vida media presenta una considerable variabilidad individual

\*\*Las dosis equivalentes varían según diferentes autores

Modificado de Vicens C<sup>12</sup>.

- **Riesgo de deterioro cognitivo.** Los efectos de hipnóticos benzodiazepínicos sobre la cognición son relevantes en la medida en que afecta al rendimiento durante el día, aunque este efecto puede disminuir con el tiempo debido a la tolerancia. Sin embargo, también hay estudios que demuestran que el rendimiento puede mejorar después de suspender el uso crónico<sup>16</sup>.

Las BZD pueden inducir amnesia anterógrada aun con dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. El efecto amnésico puede asociarse a conductas inadecuadas y ocurre más frecuentemente trascurridas varias horas tras su administración, por lo que los pacientes deberían asegurarse de poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas<sup>3</sup>.

Diversos estudios<sup>17</sup> han demostrado que varios dominios cognitivos (aprendizaje, atención y capacidad visual-espacial) quedan afectados en las personas que consumen BZD de forma crónica; sin embargo, las limitaciones de un metanálisis<sup>17</sup> y las discrepancias en los resultados de una revisión sistemática<sup>14</sup> realizada en ancianos impiden concluir que la exposición a las BZD se asocia con un mayor riesgo de declive cognitivo. Son necesarios estudios bien diseñados para evaluar con precisión el impacto de las BZD en el deterioro cognitivo en el anciano, donde la terapia a largo plazo es un factor de riesgo<sup>1</sup>.

- **Anestesia emotiva, embotamiento de las emociones.**

Las BZD pueden dificultar la adaptación psicológica al trauma que normalmente tiene lugar con el paso del tiempo. En ataques de pánico y en agorafobia pueden inhibir el aprendizaje o la adquisición de estrategias alternativas para afrontar el estrés, incluso pueden obstaculizar la psicoterapia<sup>1</sup>.

- **Depresión.** Las BZD pueden causar o agravar la depresión ya existente. Frecuentemente se prescriben en casos mixtos de ansiedad, trastornos del sueño y depresión, pudiendo en este tipo de pacientes precipitar al suicidio<sup>1,18</sup>.

- **Riesgo de mortalidad.** Charlson y cols<sup>14</sup> concluyeron, en una revisión sistemática de 2009, que no hay datos suficientes para evaluar con precisión la relación entre BZD y mortalidad. Sin embargo, posteriormente, en un estudio observacional<sup>18</sup> de pacientes tratados con hipnóticos (n=10.531), fundamentalmente zolpidem y temazepam seguidos durante una media de 2,5 años, tuvieron aproximadamente 4,6 veces mayor riesgo de morir que los pacientes no tratados (n=23.674), aumentando el riesgo con dosis más altas.

También se documenta un incremento del riesgo de mortalidad de 1,36 (IC 95%:1,09-1,70) en otro estudio de base poblacional<sup>19</sup> de 14.117 pacientes en el que se recogieron datos cada dos años desde 1994 hasta 2007 sobre el uso de ansiolíticos, hipnóticos y muerte.

Se ha sugerido una relación entre mortalidad-cáncer asociada al consumo de BZD e hipnóticos en 15 estudios epidemiológicos, aunque debido a las limitaciones en los datos disponibles sería necesario la confirmación de los resultados mediante investigación clínica<sup>20</sup>.

- **Apnea del sueño.** Las BZD pueden exacerbar los cuadros de apnea del sueño<sup>18</sup>. Este hecho tiene especial importancia en ancianos, ya que la prevalencia de apnea del sueño se incrementa al aumentar la edad.

- **Efectos paradójicos estimulantes.** En ciertas ocasiones, paradójicamente, las BZD pueden provocar un aumento de la ansiedad, inquietud psicomotora y conductas agresivas o irritabilidad<sup>1</sup>. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos<sup>3</sup>.

- **Dependencia farmacológica física/psíquica.** Aparece como consecuencia de la adaptación fisiológica del organismo a las BZD, lo que induce al paciente a mantener el consumo. El riesgo de dependencia aumenta con tratamientos prolongados (>3 meses), con dosis elevadas o no, y con BZD de vida media corta y elevada potencia ansiolítica<sup>1,12</sup>.

Una encuesta a pacientes que habían recibido un hipnótico (fármacos y/o BZD), en los últimos 6 meses, refleja lo que está sucediendo en la práctica clínica: alta tasa de prescripciones repetidas y una elevada prevalencia de dependencia<sup>21</sup>.

- **Tolerancia.** Se desarrolla en periodos y grados diferentes según las distintas acciones de las BZD. En los efectos hipnóticos se manifiesta rápidamente, en unos pocos días o semanas de uso regular. Los estudios realizados en pacientes de edad avanzada indican que, cuando se toman durante periodos largos, las BZD tienen poco efecto sobre el sueño<sup>1</sup>.

La tolerancia a los efectos ansiolíticos de las BZD se desarrolla más lentamente, a lo largo de unos meses, observándose que el uso prolongado puede no disminuir la ansiedad, e incluso agravarla, y aparecer por primera vez ataques de pánico y agorafobia<sup>1</sup>.

## ¿EXISTEN EVIDENCIAS DE SU EFICACIA EN TRATAMIENTOS PROLONGADOS?

La eficacia de las BZD en tratamientos crónicos ha sido y es motivo de incertidumbre. Dado que su uso está restringido al alivio rápido de la ansiedad severa o insomnio durante un breve periodo de tiempo, es lógico preguntarse si está justificada clínicamente la administración de BZD a largo plazo.

La evidencia disponible muestra que las BZD no son efectivas después de unas semanas o meses de uso continuo<sup>3</sup>. Diversas Guías de Práctica Clínica<sup>4,5</sup> sugieren que sus efectos no difieren de manera significativa de los obtenidos con placebo después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Este hecho podría deberse en parte a que las BZD pierden mucha de su eficacia a causa del desarrollo del fenómeno de tolerancia<sup>1</sup>. En el tratamiento de la fobia social, poco se sabe de su eficacia a largo plazo<sup>5</sup> y en el del trastorno de pánico, su eficacia y tolerabilidad es cuestionable en comparación con otros tratamientos<sup>5</sup>.

## RECOMENDACIONES EN LA RETIRADA DE BENZODIAZEPINAS

Existen diferentes estrategias para reducir y retirar el consumo crónico de BZD, aunque no hay consenso sobre cuál es mejor. Es el médico de Atención Primaria por su cercanía y conocimiento del entorno del paciente el que abordará principalmente su deshabitación.

Mientras que algunos autores consideran que un 5-10% de los pacientes que consumen estos medicamentos a largo plazo tienen dificultades para suspender el tratamiento debido a los síntomas de abstinencia<sup>22</sup>, otros aseguran que 2/3 de estos pacientes son capaces de deshabituarse con un programa de ayuda<sup>23</sup>.

## PROTOCOLO DE RETIRADA

Antes de iniciar el protocolo de retirada es importante tener en cuenta que debe ser un proceso individualizado en el que influyen varios factores: tipo de BZD, dosis, duración de la administración, estilo de vida del paciente y las razones que motivaron la prescripción de las BZD<sup>22</sup>.

### 1. Identificación de pacientes susceptibles.

El médico identificará aquellos pacientes que son susceptibles de ser deshabitados, es decir, los que consumen una BZD desde hace unos años, o incluso varios meses. Se ha de tener en cuenta que la causa por la cual se prescribió puede quedar enmascarada actualmente, como puede ser, un ingreso hospitalario donde la BZD se mantiene después del alta y en otras ocasiones es el paciente quien quiere evitar el efecto desagradable de los síntomas de abstinencia<sup>12,22</sup>.

### 2. Información al paciente.

Se puede realizar mediante una carta enviada al consumidor crónico de BZD en la que se le comunica los posibles efectos perjudiciales a largo plazo y cómo hacer para reducir su consumo con una pauta de descenso gradual de dosis. Mediante esta intervención se consiguió una tasa de retirada que oscila entre el 18 y el 22%<sup>24</sup>.

Otra intervención está basada en una entrevista (Tabla 2), realizada por el propio médico 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, alcanzándose una tasa de abandono que varía según

los diferentes estudios entre el 24 y el 62%<sup>12</sup>.

Los síntomas causados por la reducción de BZD pueden variar desde ansiedad, insomnio, depresión, síntomas sensoriales (tinnitus, prurito, entumecimiento, etc.), motores (dolores musculares, debilidad, calambres, espasmos, etc.) y síntomas gastrointestinales que disminuyen progresivamente mientras que la función cognitiva mejora poco a poco durante la retirada<sup>1</sup>.

Para poder realizar con éxito la deshabituación de BZD, es muy importante la motivación del paciente, implicándolo en la decisión de la retirada, pues sin su colaboración es prácticamente imposible reducir el consumo de la medicación.

**Tabla 2. Contenidos de la entrevista estandarizada<sup>12</sup>.**

1. Explicar en qué consisten y para qué sirven las BZD, insistiendo en su efecto beneficioso a corto plazo.
2. Abordar los conceptos de dependencia como capacidad del organismo de adaptarse, de lo que es el síndrome de abstinencia y los síntomas de retirada.
3. Enumerar los principales problemas derivados del uso prolongado, incidiendo en la disminución de reflejos, el aumento de caídas y 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.
5. Garantizar el apoyo y acompañamiento durante todo el proceso, abordando conjuntamente las dificultades que puedan surgir.

### 3. Valoración del grado de dependencia.

Se valorará la existencia y el nivel de dependencia de la BZD, en función del tiempo de consumo, dosis, vida media y potencia (Tabla 3).

**Tabla 3. Test de predicción de dependencia a hipnóticos<sup>25</sup>.**

Benzodiazepina	3
Dosis elevadas*	2
Duración >3 meses	2
Personalidad dependiente**	2
Vida media corta (<8 h)	2
Tolerancia, aumento dosis	2

\* Dosis superiores a la dosis media.

\*\* Historia de dependencia a drogas o alcohol.

Resultados:

- 0: No dependencia, retirada brusca posible.
- 1-4: Cierta riesgo de dependencia, retirada gradual mínimo 2 semanas.
- 5-8: Elevado riesgo de dependencia, retirada gradual entre 4 y 12 semanas.
- 8-13: Dependencia presente. Programa de retirada individualizado.

### 4. Plan de retirada.

La retirada (Figura 1) debe realizarse siempre de forma lenta, uniforme y gradual, en función del nivel de dependencia hasta suprimir la medicación y así evitar el síndrome de abstinencia y conseguir un menor número de abandonos<sup>26</sup>.

• **Reducir la dosis.** La pauta de descenso de dosis total diaria variará entre un 10%, en pacientes con una mayor dependencia, y un máximo del 25% en aquellos con un grado de dependencia menor, generalmente en intervalos de aproximadamente 2-3 semanas<sup>12</sup> (Figura 1). Si observamos que aparecen síntomas de abstinencia y/o retirada se ha de mantener la misma dosis durante el mismo periodo de tiempo o hasta que hayan desaparecido. En aquellos pacientes en los que persisten los síntomas de abstinencia y/o retirada, se puede cambiar a una BZD de vida media larga a dosis equipotentes (Tabla 1) como diazepam, de eliminación lenta, lo que hace que el organismo se adapte a la concentración decreciente de la BZD. Otras BZD con vida media larga son el clordiazepóxido, el flunitrazepam y el flurazepam, pero todas ellas se convierten en un metabolito del diazepam.

El proceso de cambio se debe llevar a cabo gradualmente, sustituyendo inicialmente solo una de las dosis, preferiblemente por la noche, en lugar de la dosis total diaria, y continuando la sustitución del resto de las dosis, una por una, con intervalos de unos días o una semana.

Una vez estabilizado el cambio a diazepam, se va reduciendo paulatinamente la dosis (por ejemplo se podría reducir 1/10 de la dosis en cada fase de disminución).

Es preferible reducir la dosis con una lentitud excesiva que con una premura exagerada<sup>1</sup>.

El cambio de una BZD de semivida corta por otra de semivida larga antes de su retirada gradual no recibió suficiente apoyo en una revisión Cochrane de 2008<sup>26</sup>.

La retirada definitiva puede durar desde semanas hasta años. Se recomienda realizar visitas de seguimiento cada 2-4 semanas durante el proceso de deshabituación<sup>12</sup>.

• **Retirada en ancianos.** Existen diferentes estrategias<sup>27</sup> para una retirada gradual de BZD en ancianos:

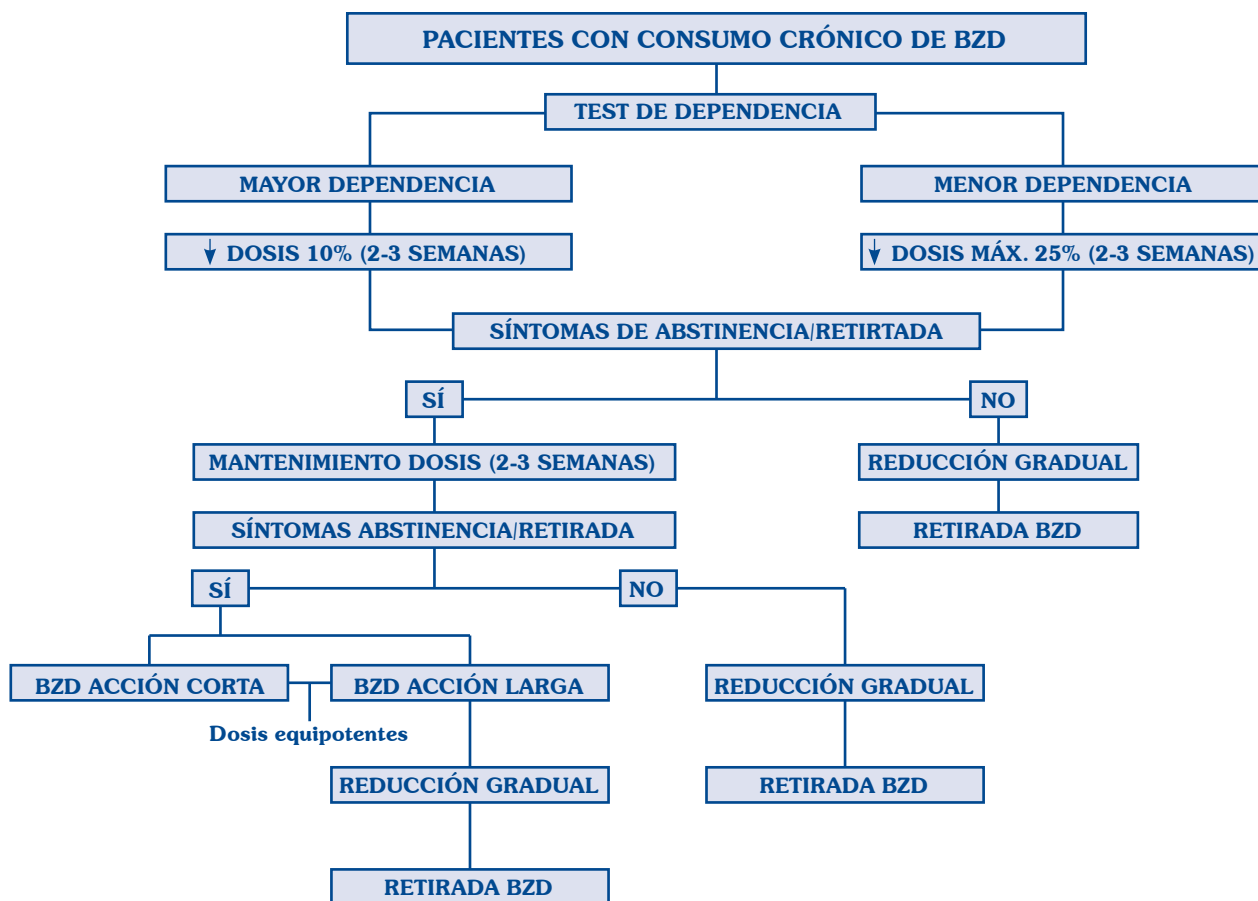
- En pacientes consumidores de dosis bajas, reducir la dosis un 20% semanal hasta la retirada definitiva.

- En otros pacientes, reducir la dosis un 25% semanalmente hasta el 50% y después de la dosis restante, reducir 1/8 parte cada 4-7 días.

- Cambio a diazepam: se puede realizar para facilitar la reducción de la dosis y la posterior retirada de la BZD, a pesar de que según criterios Beers y Stopp/Start sea inapropiada en ancianos.

• Cambio a la dosis equivalente de diazepam: Reducir 1/4 de la dosis en la primera semana, 1/4 durante la segunda y 1/8 en cada una de las 4 semanas siguientes hasta un total de 6 semanas. Los niveles de las dos últimas dosis se pueden mantener durante un periodo de tiempo más largo si se necesita.

Figura 1. Retirada de benzodiazepinas



- Cambio al 50% de la dosis equivalente diaria de diazepam: reducir del 10-20% diariamente hasta la retirada final. En dosis >60 mg de diazepam reducir la dosis 5-10% diariamente.

- Reducir la dosis diaria equivalente de diazepam 2 mg cada 1 ó 2 semanas hasta la mitad de la dosis original, después, reducir 1 mg cada 1 ó 2 semanas hasta la reducción completa.

Un estudio realizado en Atención Primaria con 273 personas mayores que habían tomado BZD durante un promedio de 15 años, demostró que la reducción voluntaria de la dosis y la suspensión total de las BZD estaban acompañadas de una mejora en el sueño, en la salud tanto física como psíquica y en una disminución de visitas a su médico de familia<sup>1</sup>.

Durante el proceso de retirada de BZD se pueden manifestar tres situaciones clínicamente distintas<sup>12</sup>:

- **Recurrencia o recaída:** Es la reaparición de forma persistente de la sintomatología inicial por la que se prescribió la BZD.

- **Síndrome de rebote o retirada:** Consiste en la reaparición de los síntomas por los que se inició el tratamiento, pero a diferencia de la recaída, aparecen entre el 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> día tras la supresión, son de mayor intensidad que los iniciales y son transitorios.

- **Síndrome de abstinencia:** Son síntomas opuestos a los efectos terapéuticos de las BZD (insomnio, palpitaciones, ansiedad, pérdida de apetito, temblores, sudoración, síntomas

gastrointestinales, fotofobia, cefalea, ...) de mayor o menor intensidad en función de la dosis y del tiempo de consumo. Pueden aparecer después de 4 semanas de uso diario y durar entre 6 u 8 semanas; suelen ser más severos con dosis más altas o duración más larga (>1 año), y con BZD de vida media corta o intermedia<sup>27</sup>.

En pacientes en los que no se puede o ha fracasado la retirada gradual de BZD hipnóticas se sugiere su utilización de forma intermitente más que de forma continuada. Varios estudios han mostrado el beneficio del tratamiento intermitente, tanto en pauta fija (noches alternas o bien una de cada tres noches) como a demanda<sup>28</sup>.

### TÉCNICAS DE APOYO

Consisten en añadir a las intervenciones anteriores un apoyo que puede estar basado en la Terapia Cognitivo-Conductual<sup>5</sup> (TCC), método psicoterapéutico que incorpora elementos de terapia de conducta (aprendizaje de patrones de conducta mal adaptados y su corrección) y terapia cognitiva que tiene en cuenta procesos afectivos y cognitivos distorsionados.

Diversos autores comparan la TCC en combinación con la reducción gradual de la dosis respecto a la reducción gradual únicamente. En el grupo TCC/reducción gradual, un 77% de pacientes consigue abandonar completamente el tratamiento con BZD vs al 38% que realizan únicamente la reducción gradual<sup>22</sup>. Posteriormente, un metanálisis llevado a cabo por Voshaar y cols.<sup>23</sup> apoyó este tipo de intervención basado en la terapia combinada.

Respecto a las técnicas de apoyo basadas en fármacos, la función del propranolol en la abstinencia de las BZD es incierta y la progesterona no ha logrado suprimir los síntomas de abstinencia<sup>26</sup>. Sin embargo, con imipramina y carbamazepina se han observado beneficios en la tasa de deshabitación<sup>12</sup>.

Los resultados de una revisión de la Cochrane<sup>26</sup> en 2008 indican que la carbamazepina ha mostrado beneficios bastante moderados para reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia, aunque mejora significativamente el resultado en pacientes sin otros tratamientos. Es necesario realizar ensayos controlados más grandes para confirmar estos beneficios, evaluar los efectos adversos y determinar el momento en que su uso clínico está indicado.

A pesar de todo, existen pacientes con niveles de dependencia muy elevada, sobre los que resulta muy difícil conseguir la retirada completa. En estos casos puede estar indicado mantener la medicación a largo plazo<sup>12</sup>.

## OTRAS ALTERNATIVAS

Numerosas evidencias muestran que la psicoterapia es más segura e incluso tan eficaz como el tratamiento con BZD en la mayoría de los pacientes con trastornos de ansiedad, siendo de primera elección en cuadros ansioso/depresivos leves y moderados<sup>29</sup>.

En el tratamiento del insomnio, una reciente revisión sistemática<sup>30</sup> sugiere que la TCC tiene una eficacia superior us la administración a largo plazo de BZD y otros hipnóticos y sus efectos pueden ser más duraderos, siendo una opción de primera línea. Por otra parte, se dispone de amplia evidencia de la eficacia de los tratamientos como el control de estímulos (conseguir un ambiente adecuado), la restricción del sueño y la educación de higiene del sueño en ancianos insomnes<sup>29</sup>.

Existen, además, varias alternativas a las BZD de tipo farmacológico:

*En el tratamiento de la ansiedad:*

Los **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)** o de la **Recaptación de Serotonina y de Noradrenalina (ISRSN)** son medicamentos antidepressivos que tienen efectos ansiolíticos semejantes a las BZD sin presentar los problemas de tolerancia y dependencia de éstas. Para la ansiedad de más de 4 semanas de duración se puede recurrir a un antidepressivo antes que a una BZD<sup>5</sup>. Actualmente, son el tratamiento de elección en la mayoría de los trastornos de ansiedad crónica manifestándose su efecto a las 2-3 semanas.

La **pregabalina** comparada con placebo demuestra ser eficaz en los síntomas psíquicos y somáticos manifestados en los trastornos de ansiedad y es bien tolerada. Los efectos adversos se asocian con somnolencia, vértigos y dolor de cabeza. Dado que la experiencia clínica con este fármaco es limitada, no está considerado como fármaco de primera elección<sup>31</sup>.

La **hidroxizina**, empleada generalmente como antihistamínico, posee acción sedante y tranquilizante. Comparada con placebo mejora los síntomas de ansiedad, y frente a otros fármacos (bromazepam y buspirona) no se obtienen diferencias significativas en la efectividad. La experiencia clínica también es limitada<sup>31</sup>.

**Hierbas medicinales.** Son necesarios estudios adicionales, a ser posible ensayos bien diseñados y con un número suficiente de pacientes, para comparar el efecto de las hierbas medicinales con el de otros tratamientos usados en los trastornos por ansiedad, y poder extraer así conclusiones acerca de la efectividad y la seguridad de esta terapia como una alternativa a las BZD<sup>5</sup>.

*En el tratamiento del insomnio:*

Los **hipnóticos z** se han introducido en el mercado en los últimos 20 años como fármacos de igual eficacia y menos efectos adversos que las BZD; sin embargo, diversas revisiones sistemáticas y metanálisis<sup>13,32</sup> han comparado los efectos y/o seguridad de los hipnóticos z vs BZD, mostrando que desde el punto de vista de eficacia, efectos secundarios y potencial de dependencia o abuso no hay diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos, por lo que el cambio de prescripción no parece una estrategia útil a seguir.

Los **antidepressivos tricíclicos** (doxepina, trimipramina y amitriptilina), **trazodona y mirtazapina** con efecto sedante, a pesar de no tener esta indicación, se usan como hipnóticos a dosis menores que las utilizadas en el tratamiento de la depresión. Su uso en algunos países para el tratamiento del insomnio ha aumentado en la última década<sup>4</sup>.

Se ha demostrado la efectividad y seguridad de los antidepressivos en el insomnio asociado a trastornos de depresión, aunque hay poca evidencia en el tratamiento del insomnio primario, debiendo ser reservados para su indicación más específica, la depresión<sup>4</sup>.

Existe poca evidencia de la eficacia de los **antihistamínicos** (difenhidramina y doxilamina) en el tratamiento del insomnio. Estos fármacos producen somnolencia y nunca mejoran el sueño, además sus efectos anticolinérgicos limitan su uso<sup>4</sup>.

El **clometiazol** puede ser eficaz en ancianos cuando otros hipnóticos les producen confusión, teniendo siempre en consideración sus efectos adversos (irritación nasal y gástrica); también puede producir dependencia física, por lo que no se debe tomar en periodos largos de tiempo<sup>33</sup>. Por otra parte, no hay estudios suficientes para poder extraer conclusiones acerca de la efectividad del clometiazol en el tratamiento del insomnio para este grupo de personas<sup>34</sup>.

Otros fármacos como **gaboxadol, gabapentina, tiagabina, quetiapina y olanzapina** no han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento del insomnio<sup>4</sup>.

Existe controversia sobre el uso de **melatonina** como hipnótico, ya que no hay suficiente evidencia para recomendar su utilización<sup>4</sup>.

El empleo de **hierbas medicinales** para el tratamiento del insomnio es muy antiguo y podrían considerarse una alternativa si se demuestra que son efectivas y seguras. Actualmente no hay suficientes evidencias para extraer conclusiones acerca de la eficacia de la valeriana como hipnótico, sin embargo, la combinación de valeriana y lúpulo ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento del insomnio leve-moderado aunque se necesitan más estudios para confirmar los resultados<sup>4</sup>.

## CONSUMO Y COSTE SOCIO-SANITARIO DE BENZODIAZEPINAS

El consumo de BZD en Castilla-La Mancha en los últimos 9 años se ha incrementado en un 13,02%, pasando de 50,14 DHD (dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día) en 2003 a 56,67 DHD en 2011<sup>35</sup>. Las BZD más utilizadas son lorazepam, alprazolam y lormetazepam (Figura 2).

En el Sistema Nacional de Salud (SNS)<sup>36</sup>, en 2010, las BZD con acción ansiolítica ocuparon el segundo lugar de consumo, después de los Inhibidores de la Bomba de Protones y el tercer lugar en Castilla-La Mancha, después de los Inhibidores de la Hidroximetil Glutaril Co A reductasa<sup>35</sup>. Las BZD con acción ansiolítica representan el 5,06% en envases de todos los medicamentos prescritos en el SNS<sup>36</sup> y el 4,19% en Castilla-La Mancha<sup>35</sup> en este mismo periodo de tiempo.

En 2011, en Castilla-La Mancha el consumo de BZD con acción ansiolítica fue superior a las utilizadas como hipnóticas<sup>35</sup> (77% vs 23%) (Figura 2).

Respecto a la edad<sup>35</sup>, aunque no hay diferencias entre pacientes menores y mayores de 65 años, el consumo en los mayores de 75 años (no recomendadas según criterios Beers y Stopp-Start) fue significativamente superior al del grupo entre

65-74 años (63% vs 37%) siendo mayor el consumo en la población femenina en todos los grupos de edad (Figura 3).

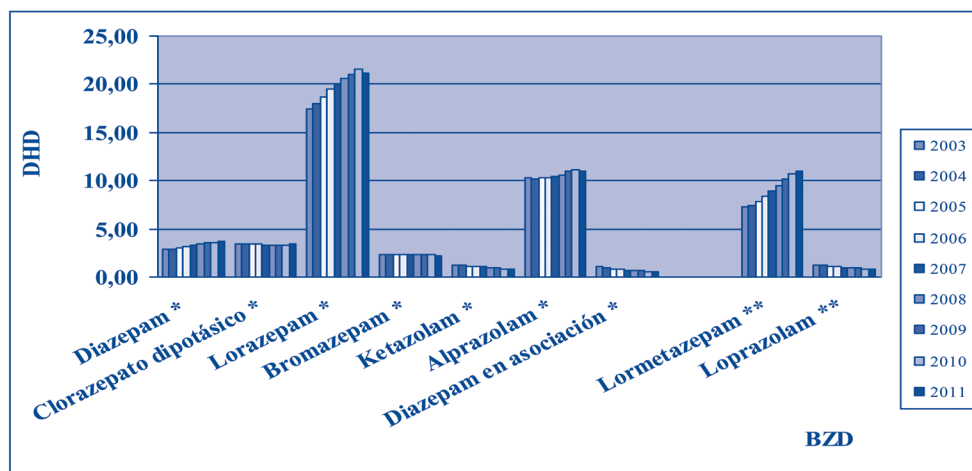
Los costes sociales y sanitarios derivados del uso de BZD son difíciles de cuantificar aunque son considerables y pueden constituir una importante carga económica y social<sup>2</sup>.

Los podemos clasificar en:

- *Costes directos derivados de la prescripción de recetas.* En 2011 las BZD con acción ansiolítica se encontraron dentro de los subgrupos terapéuticos de mayor importe (4,16 millones de €) en Castilla-La Mancha<sup>35</sup>.

- *Costes indirectos derivados de su uso prolongado:* aumento del riesgo de accidentes, fracturas de cadera cuya tasa en Castilla-La Mancha (151/100.000) es una de las más altas de España, superando la media nacional (103,76/100.000) y con un coste medio por estancia de 8.365 €<sup>37</sup>, intento de suicidio, mayor riesgo de comportamiento agresivo y de agresiones físicas así como de otros comportamientos antisociales y los derivados del proceso de deshabitación (destacando los costes añadidos del tratamiento con TCC)<sup>14</sup>. Estas consecuencias podrían ser minimizadas si los tratamientos con BZD se redujesen y los pacientes que deseen retirarlas reciben asesoramiento o apoyo en la forma de hacerlo.

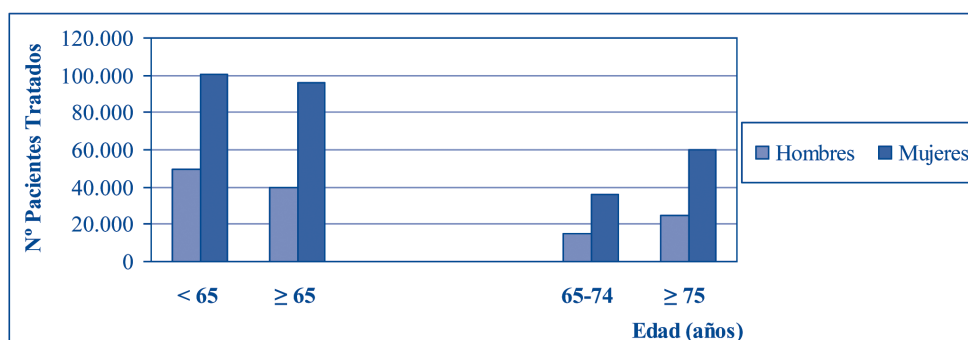
**Figura 2. Consumo de benzodiazepinas en Castilla-La Mancha (2003-2011)**



\* BZD con acción ansiolítica

\*\* BZD con acción hipnótica

**Figura 3. Consumo de benzodiazepinas en Castilla-La Mancha (2011) en función de edad y sexo**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ashton H. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw. In: The Ashton Manual 2002. Disponible en: <http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Prescripción Terapéutica. Adaptación española de la 51ª ed. del British National Formulary, 1º ed. Española. Barcelona: Pharma Editores S.L., 2006.
3. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular 3/2000: Información a incluir en las fichas técnicas de especialidades farmacéuticas que contengan benzodiazepinas. 20/03/2000.
4. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1.
5. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Plan Nacional de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guía de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2006/10.
6. Granados MI, Salinero MA, Palomo M, et al. Adecuación del uso de las benzodiazepinas, zolpidem y zopiclona en problemas atendidos en Atención Primaria. *Aten. Primaria* 2006; 38(3): 159-64.
7. Schuurmans J, Comijs HC, Beekman AT, et al. The outcome of anxiety disorders in older people at 6-year follow-up: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 401-2.
8. Benítez CI, Smith K, Vasile RG, et al. Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:5-13.
9. Velert J, Velert M, Salar L, et al. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten. Primaria* 2012; 44: 402-10.
10. González M, Cabrero P, Lancho S, Torres Sánchez A. Consumo crónico de benzodiazepinas en ancianos. *Aten. Primaria* 2004; 33: 349.
11. Straand J, Rokstad KS. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriated prescriptions. A report from the More & Romadal Prescription Study. *Fam Pract* 1999;16:390-8.
12. Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en Atención Primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008;32: 52-57.
13. Glass J, Lanctot K, Herrman N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
14. McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Rapid Response Report: Peer-Reviewed Summary with Critical Appraisal).
15. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008;9:818-22 (see MeReC Rapid Review No. 249).
16. Vermeeren A, Coenen AM. Effects of the use of hypnotics on cognition. *Prog Brain Res* 2011;190:89-103. Human Sleep and Cognition: Clinical and Applied Research - Gerard A. Kerkhof, Hans Van Dongen - Google Libros.
17. Baker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects on long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18 (1): 37-48.
18. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study.
19. Belleville G. Mortality Hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 558-67.
20. Kripke, DF. (2008). «Evidence That New Hypnotics Cause Cancer». Department of Psychiatry, UCSD (University of California).
21. Sirwardena A, et al. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care *Br J Gen Pract* 2008; 58: 417-22. (see MeReC Rapid Review No. 164).
22. Roca M, Delgado L. Retirada del tratamiento con benzodiazepinas. *Bulletí d'informació terapèutica* 2011; 22(2): 3-12.
23. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, et al. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 188-9.
24. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice; a prospective controlled intervention study, *Drug and Alcohol Dependence* 2005; 78: 49-56.
25. Tyrer P. ABC of Sleep Disorders: Withdrawal From Hypnotic Drugs. *BMJ* 1993; (306): 706-708.
26. Denis C, Fatséas M, Lavie E, et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la dependencia de benzodiazepinas en pacientes ambulatorios (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
27. Chang F. Strategies for benzodiazepine withdrawal in seniors. *CPJ/RPC* 2005; 138(8): 38-40.
28. NHS. Benzodiazepines and newer hypnotics. MeReC. *Bulletin* 2005; 15(5): 17-20.
29. Campagne DM, Garcia-Campayo J. El inadecuado uso de las benzodiazepinas. *SEMERGEN* 2005; 31(7)319-24.
30. Mitchell MD, Gehrman P, et al. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2012 May 25;13(1):40.
31. BMJ Clinical Evidence (base de datos en Internet). London: British Medical Journal; 2006. Gale C. Generalised anxiety disorder, [actualizada en febrero de 2006; acceso 24 de mayo de 2007].
32. Dunder Y, Dodd S, Strobl J et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19:305-322.
33. Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M, et al. ¿Cómo prescribimos hipnóticos? cuestiones a tener en cuenta. *Infac* 2005; 13: 6.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, 2009. [Acceso 19-12-2012]. Disponible en [www.imedicinas.com/GPTage/Search.php?text=clometiazol](http://www.imedicinas.com/GPTage/Search.php?text=clometiazol).
35. Base de datos Digitalis. SESCAM 2003-2011.
36. Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 35 (4): 124-28.
37. Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del SNS [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. Disponible en [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Estadisticas\\_comentadas\\_01.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Estadisticas_comentadas_01.pdf).

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012