

Com afavorir l'abandó de l'ús prolongat de benzodiazepines: un assaig clínic

Caterina Vicens¹, Ferran Bejarano²

¹Centre de Salut Son Serra - La Vileta. Palma de Mallorca. Ib-salut. Xarxa de recerca en activitats preventives i de promoció de la salut rediAPP;

²Direcció d'Atenció Primària Tarragona - Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut.

Introducció

Les benzodiazepines inclouen un grup de principis actius amb propietats ansiolítiques, hipnòtiques i relaxants musculars. Actuen sobre els receptors de l'àcid gamma-aminobutíric, potenciant la seva acció inhibidora¹. Estan indicades en el tractament a curt termini de l'ansietat i de l'insomni, com a coadjuvants a la deshabitació alcohòlica i com a relaxants musculars.

Les recomanacions d'ús de benzodiazepines així com les guies clíniques per al maneig de l'ansietat i de l'insomni a l'atenció primària aconsellen que la durada del tractament no superi les 4 setmanes²⁻⁴. No existeixen indicacions clíniques establertes d'ús de benzodiazepines de forma crònica i en pacients de més de 65 anys. L'*American Geriatrics Society*, en els *Beers Criteria Update*, les considera medicació potencialment de risc i aconsella evitar-les⁵.

Malgrat aquestes recomanacions, l'ús d'aquests fàrmacs de forma prolongada és més una norma que una excepció. La darrera enquesta espanyola de salut realitzada pel Ministerio de Sanidad l'any 2012 revela que el 16,9% de la població havia consumit tranquil·litzants o pastilles per dormir les dues setmanes prèvies; aquest percentatge augmentava fins al 36,6% en el subgrup de dones de més de 65 anys, precisament el grup on les recomanacions d'evitar-les són més robustes.

Quan les benzodiazepines es consumeixen més enllà d'unes poques setmanes produeixen dependència, el que fa que quan s'interromp el seu consum es poden produir símptomes d'abstinència¹. Així mateix, el consum prolongat s'ha relacionat en diversos estudis clínics amb un increment del risc de caigudes i fractures⁶, deteriorament cognitiu i de la memòria, demència⁷ i augment de risc de mortalitat global^{8,9}.

Espanya és un dels països europeus on el seu consum és més elevat, igual que França i Portugal i al contrari que el Regne Unit i Alemanya, on el seu consum és molt inferior¹²⁻¹⁴.

A la literatura mèdica s'han descrit algunes experiències que avaluen estratègies per reduir el seu consum; són intervencions la majoria breus i basades en una reducció escalonada de dosis^{10,11}. El metge de família és el principal prescriptor de benzodiazepines i, per tant, és el principal responsable del maneig de la seva retirada quan es consideri oportú.

Així, ens vàrem decidir a dissenyar un assaig clínic¹⁵ amb l'objectiu d'analitzar l'efectivitat d'una intervenció per a la retirada de les benzodiazepines a l'àmbit de la nostra atenció primària. Es tracta d'un estudi multicèntric desenvolupat a tres comunitats autònomes, les Illes Balears, Catalunya i la Comunitat Valenciana, del qual en fem un petit resum a continuació.

Estudi BENZORED

Objectius

L'objectiu principal de l'estudi va ser establir l'efectivitat de dues intervencions estructurades, amb visites de seguiment (GIE) o amb instruccions escrites (GIM), per aconseguir l'abandó del consum prolongat de benzodiazepines o anàlegs a l'atenció primària. Com a objectiu secundari, es va avaluar la seguretat d'ambdues intervencions en relació a si aquestes intervencions augmentaven els nivells d'ansietat i depressió, la insatisfacció amb la qualitat del son i el consum d'alcohol.

Material i mètodes

El disseny de l'estudi va ser un assaig clínic aleatoritzat per conglomerats, multicèntric, de grups paral·lels, amb avaluació amb cegament, en equips d'atenció primària de les Illes Balears, Catalunya i la Comunitat Valenciana. La unitat d'aleatorització va ser el metge de família amb tots els seus pacients seleccionats. L'estudi es va realitzar entre juny de 2010 i març de 2012.

Es van seleccionar pacients d'edat compresa entre els 18 i els 80 anys amb un consum diari de benzodiazepines o anàlegs durant, almenys, els últims 6 mesos. Els criteris d'exclusió van ser el trastorn mental greu, el seguiment

Correspondència: Dra. Caterina Vicens
Centre de Salut Son Serra - La Vileta
Travessera Matamúsins, 22
07013 Palma de Mallorca
Tel. 971 793 193
Fax 971 799 534
Adreça electrònica: caterinavicens@gmail.com

per part de psiquiatria, epilèpsia o presència de malaltia mèdica greu, consum d'alcohol o drogues, institucionalització o descompensació actual de la malaltia motiu de la indicació de la benzodiazepina.

Considerant unes diferències, respecte a la situació basal, del 20% i del 15% en els grups d'intervenció estructurada i intervenció mínima, respectivament, assumint unes pèrdues de seguiment del 25% i una grandària de vuit pacients per conglomerat, es va calcular que calien 165 pacients a cadascuna de les tres branques d'intervenció.

Un cop els metges varen incloure els seus pacients, es van aleatoritzar a GIE, a GIM o al grup control (GC). Els metges assignats als grups d'intervenció (GIE o GIM) van rebre una formació de 2 hores sobre el maneig de la retirada gradual de benzodiazepines. Addicionalment els metges assignats a la GIE van rebre una formació específica de 30 minuts en visites de seguiment. Els continguts formatius d'ambdues intervencions contemplaven informació general sobre l'ús de benzodiazepines (efectes a curt termini, problemes derivats del seu ús crònic, conceptes de dependència, abstinència i síndrome de retirada), elaboració de pautes de retirada individualitzades i, únicament en el cas de la GIE, formació sobre les visites de seguiment, enfocats al reforç positiu dels pacients i el maneig dels símptomes de retirada. Els metges del GC no varen rebre formació i havien de procedir com ho feien habitualment a la seva consulta.

La intervenció va consistir en una entrevista estructurada en què s'abordava diferents aspectes del consum de benzodiazepines: incidir en què és un tractament simptomàtic i no curatiu, explicar el concepte de dependència fisiològica i dels símptomes d'abstinència, i informar sobre les conseqüències potencials a llarg termini del consum crònic. A continuació s'acordava amb el pacient una reducció de la dosi de la medicació entre un 10% i un 25%. En la GIE es van programar visites de seguiment cada 2-3 setmanes i en la GIM se li suministrava al pacient una informació escrita de reforç amb la seva pauta individualitzada de reducció de dosi fins l'abandó del consum, sense programar visites de seguiment. La duració de la intervenció era d'aproximadament 20 minuts.

La variable principal de l'estudi era el cessament del consum de la benzodiazepina als 12 mesos. Les variables secundàries van ser l'abandó als 6 mesos, canvis en els símptomes d'ansietat i depressió mesurats amb la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), canvis en la satisfacció del son i l'insomni (qüestionari d'Oviedo), consum d'alcohol i incidència de símptomes de retirada.

Resultats

En total es van incloure 532 pacients, corresponents a 75 metges provinents de 21 equips d'atenció primària de les tres comunitats autònomes. Els metges, amb els seus pacients (conglomerats), es van assignar a les diferents branques

de la intervenció de la següent manera: 26 metges (191 pacients) a la GIE, 24 metges (168 pacients) a la GIM i 25 metges (173 pacients) al GC. Els pacients tenien una mitjana d'edat de 64 anys i el 72% eren dones; se'ls havia indicat la benzodiazepina principalment per insomni (68%) i ansietat (65%) i la durada mitjana del tractament era de 60 mesos.

Als 12 mesos, el 45% dels pacients d'ambdós grups d'intervenció havien cessat el consum de benzodiazepines en comparació amb el 15% del grup control. A la Taula 1 es mostren els resultats de la variable principal de l'estudi (resultats als 12 mesos). No es van observar diferències als 12 mesos en les puntuacions d'ansietat i depressió, la satisfacció del son i el consum d'alcohol en relació a la situació basal ni entre els grups.

El nombre necessari de pacients a tractar (NNT) va ser de 4 en els dos grups d'intervenció. L'anàlisi per subgrups no va mostrar diferències d'eficàcia per edat, sexe, tipus de benzodiazepina, nivell de depressió o consum d'alcohol i sí que n'hi va haver en relació al nivell d'ansietat basal i les dosis elevades. Els símptomes de retirada van ser poc freqüents; entre ells, l'insomni, l'ansietat i la irritabilitat varen ser els més referits pels pacients a les dues branques d'intervenció als 6 mesos, però als 12 mesos no es van observar diferències significatives entre els pacients de les tres branques. No es van comunicar esdeveniments adversos greus relacionats amb les intervencions durant l'estudi.

Discussió

Aquest estudi demostra que una intervenció realitzada pel metge de família que consisteix en una entrevista amb el pacient, abordant diferents aspectes del consum de benzodiazepines, i una reducció escalonada de la dosi de la medicació resulta tres vegades més efectiva que la consulta habitual per aconseguir l'abandó del consum prolongat de benzodiazepines en pacients sense patologia mèdica ni psiquiàtrica greu. L'eficàcia de les intervencions és similar amb visites de seguiment o sense, el que fa que es pugui elegir una o altra en funció de l'entorn i la càrrega de feina de la consulta. Els pacients no varen incrementar els seus nivells d'ansietat, de depressió, d'insatisfacció amb la qualitat del son o el consum d'alcohol. Els símptomes d'abstinència varen ser més freqüents als 6 mesos als dos grups d'intervenció enfront al control, però als 12 mesos no hi va haver diferències entre els tres grups. Els nostres resultats d'eficàcia són de magnitud similar als d'estudis previs de metodologia similar^{10,11}.

Una de les fortalezes d'aquest treball és que tots el metges de família participants van completar l'estudi i va haver-hi molt poques pèrdues de seguiment.

Els nostres resultats no es poden extrapol·lar a la totalitat de pacients consumidors de benzodiazepines, donat que una proporció important de pacients que consumeixen benzodiazepines de forma prolongada són pacients

TAULA 1. Abandó de benzodiazepines als 12 mesos, segons els grups d'intervenció i el de control

Grup	Abandó de benzodiazepines n/N* (%)	RR	IC 95%	p
Grup control	26/173 (15,0)			
GIM**	76/168 (45,2)	3,01	2,03 - 4,46	< 0,0001
GIE**	86/191 (45,0)	3	2,04 - 4,40	< 0,0001

*n/N = nombre d'abandonaments/nombre total de pacients inclosos en aquest grup

**GIM: Grup d'intervenció amb instruccions escrites. GIE: Grup d'intervenció amb visites de seguiment.

amb patologia mèdica o psiquiàtrica greu, criteri que vàrem considerar d'exclusió.

Les intervencions breus amb elevada eficàcia i recursos limitats són una prioritat pels serveis de salut i són factors decisius pels metges de família en la presa de decisions clíniques, especialment a l'atenció primària, on sol haver-hi poc temps per consulta i molts pacients per atendre. En una anàlisi posterior, encara no publicada, hem pogut comprovar que a més són intervencions cost-efectives.

A les nostres consultes, un nombre considerable de pacients consumeix benzodiazepines de forma prolongada. Si els metges implementem aquesta breu intervenció, molts d'aquests pacients aconseguirien cessar el seu consum i es veurien beneficiats de l'eliminació del risc dels efectes adversos que s'han relacionat amb l'ús crònic d'aquestes substàncies.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. BNF 65. British National Formulary. 65th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2013.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 77; [2004]. Accés el 14 d'abril de 2014. Consultable a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11530/32845/32845.pdf>
3. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008.
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1. Madrid: 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.
5. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;24:731-8.
6. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L et al. Potential 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.
7. 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.* 2012;345:e6231.
8. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open.* 2012;2:e000850.
9. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ.* 2014;348:g1996.
10. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction.* 2009;104(1):13-24.
11. Voshaar RC, Couvee JE, van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2006;189:213-20.
12. Bejarano F, Piñol JL, Mora N, Claver P, Brull N, Basora J. Elevado consumo de benzodiazepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Aten Primaria.* 2008;40:617-21.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio Uso de Medicamentos. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2012 [Internet]. Madrid: AEMPS; [2014] Accés el 15 de març de 2014. Consultable en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf
14. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France [monografía en internet]. Saint Denis (París): [2012]. Accés el 15 de març de 2014. Consultable a: http://www.apima.org/img_bronner/Afssaps_rapport_benzodiazepines.pdf
15. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socías I et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: a cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry.* 2014 Jun;204(6):471-9.