



Benzodiacepinas

Caterina Vicens Caldentey

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Son Serra-La Vileta. Palma de Mallorca.
Miembro del GdT Utilización de Fármacos de la semFYC.

Ermengol Sempere Verdú

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Paterna. Valencia.
Miembro del GdT Utilización de Fármacos de la semFYC.

Puntos clave

- Las benzodiacepinas (BZD) están indicadas en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y el insomnio.
- La prevalencia de consumo prolongado en España se acerca al 7%, es mayor en el sexo femenino y aumenta con la edad.
- El consumo prolongado de BZD puede producir dependencia y síntomas de abstinencia al retirarlas.
- Aumenta el riesgo de caídas y fracturas de cadera y de alteraciones cognitivas. Recientes estudios las relacionan con incrementos de la mortalidad global.
- Al prescribir por primera vez una BZD, se recomienda ser explícitos en cuanto a la duración del tratamiento y explicar el riesgo de dependencia.
- Una entrevista con el paciente sobre los beneficios y los posibles riesgos asociados con las BZD, junto con una pauta de reducción escalonada de la dosis, puede conseguir el cese del consumo.

Uso adecuado de benzodiacepinas

¿Qué son y cómo actúan las benzodiacepinas?

Las benzodiacepinas (BZD) constituyen un amplio grupo de principios activos incluidos en dos subgrupos terapéuticos, N05B ansiolíticos y N05C hipnóticos y sedantes de la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Actúan sobre unos receptores específicos (benzodiacepínicos) del receptor del ácido gammaaminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC), potenciando su acción. Todas ellas tienen efecto ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivo y relajante muscular¹, y predomina una u otra acción farmacológica según las características farmacocinéticas de cada molécula. Son fármacos de reconocida eficacia, rapidez de acción y seguridad cuando se utilizan durante cortos períodos de tiempo y en dosis habituales. Se clasifican en función de su semivida plasmática en BZD de acción ultracorta, corta-intermedia o larga. Conocer estas características, así como su potencia relativa, es importante para

poder efectuar cambios entre ellas (tabla 1). Sus indicaciones principales son el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y el insomnio, coadyuvantes en la desintoxicación alcohólica y anticonvulsivos o relajantes musculares¹. Los análogos a las BZD (zolpidem, zopiclona y zaleplón) están indicados en el tratamiento a corto plazo del insomnio y aunque se desarrollaron para mejorar algunos efectos adversos de las BZD, no existe firme evidencia de que se comporten de manera muy diferente de las BZD de semivida corta².

¿Cuáles son las recomendaciones para la utilización de benzodiacepinas?

Las recomendaciones de uso de BZD, así como las guías del Sistema Nacional de Salud para el manejo de la ansiedad³ y el insomnio⁴ en Atención Primaria (AP) aconsejan que la duración del tratamiento se limite a un máximo de

TABLA 1

Semivida plasmática y dosis equivalentes aproximadas de las benzodiacepinas y análogos más utilizados en España

BZD o análogo	Concentración máxima en plasma (h) ^a	Semivida plasmática (h) ^a	Dosis equivalente (mg) ^{a,b}
Acción larga (> 24 h)			
Diazepam	1	20-100	5
Clorazepato dipotásico	1	30-48	7,5
Acción corta-intermedia (6-24 h)			
Lorazepam	2	11-30	0,5-1
Alprazolam	1-2	12-15	0,25-0,5
Lormetazepam	1,5	11-30	0,5-1
Bromazepam	2	10-20	3
Acción ultracorta (< 6 h)			
Zolpidem	0,5	2,5	10

^a La semivida plasmática presenta una considerable variabilidad individual.

^b Las dosis equivalentes varían según los autores consultados.

que si el consumo se prolonga corre el riesgo de presentar ciertos efectos adversos, suele ser más sensible a estas recomendaciones y se responsabiliza más del tratamiento (**grado de recomendación C**).

¿Cómo manejar la retirada de benzodiacepinas en un paciente cuyo consumo ha sido prolongado?

Es frecuente encontrar a pacientes que llevan consumiendo la medicación durante meses o años, que difícilmente pueden precisar desde cuándo, quizás la prescribió otro profesional y probablemente no tenga intención de retirarla. En este caso, es importante manejar unas pautas que solo requieren un poco de tiempo, ciertas habilidades de comunicación y un marco de relación médico-paciente de confianza.

1. El primer paso es cuestionarse el motivo de la continuidad del tratamiento. Existen distintos escenarios, pero no es infrecuente que se trate de pacientes con cierta estabilidad emocional, sin psicopatología actual ni otro factor de estrés reconocido, pero que desde hace años consumen una BZD, bien para dormir o bien para reducir el nivel de ansiedad. En este caso, se puede plantear retirar la medicación. Es importante descartar si el paciente presenta síntomas depresivos o de ansiedad graves, en cuyo caso se considerará más adecuado aplazar la decisión y manejar esta sintomatología con otro abordaje.
2. El segundo paso es compartir con el paciente cierta información sobre las BZD que posiblemente desconozca y que hará que actúe como palanca de cambio y motive al paciente para intentar la retirada. Esta información consiste en explicar que las BZD constituyen un tratamiento sintomático, no curativo, explicar los conceptos de dependencia y síntomas de abstinencia y comentar los efectos adversos a largo plazo incidiendo en el incremento del riesgo de alteraciones cognitivas y fracturas. Explicar también que si se reduce la medicación de forma escalonada y a un ritmo adecuado, la incidencia de síntomas de abstinencia es baja y suelen desaparecer al cabo de 7 a 10 días (hasta 3 semanas en caso de BZD de semivida larga). Se trata de aportar argumentos que motiven al paciente a intentar retirar la medicación. Si aun así manifiesta reticencia, se le puede plantear una pequeña reducción de la dosis y dar un plazo de tiempo para reintentarlo.
3. La pauta de retirada consiste en disminuir la dosis total diaria en un 10-25% cada 2 semanas, aunque puede oscilar de 1 a 3 o 4 semanas, dependiendo de la dosis y del tiempo de consumo (**grado de recomendación B**). A mayor tiempo y dosis consumidas, mayor riesgo de dependencia, y la pauta de retirada puede ser más larga. Siempre es mejor reducir lentamente que demasiado rápido. Se podrá realizar un seguimiento periódico concertando visitas cada 2-3 semanas, con el fin de evaluar

los síntomas de abstinencia y pautar una nueva reducción de la dosis. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico realizado en España en tres comunidades autónomas ha demostrado que administrar al paciente una hoja con la pauta de reducción escalonada de dosis resulta tan efectivo como realizar las visitas de seguimiento, con menos inversión de recursos, por lo que se puede considerar una estrategia eficaz y útil.

4. Las BZD de semivida larga, especialmente el diazepam, dan lugar a una serie de metabolitos intermedios que prolongan su acción de manera que su efecto disminuye más lentamente, al contrario de lo que ocurre con algunas BZD de semivida corta, como el alprazolam, que desaparece más bruscamente del plasma. Por ello, retirar el diazepam puede resultar más sencillo que una BZD de semivida corta. En la bibliografía médica anglosajona, es frecuente recomendar el cambio de la BZD de semivida corta por una dosis equivalente de diazepam e ir reduciendo este progresivamente.
5. No existen evidencias a día de hoy para recomendar el uso de medicación sustitutiva para reducir los síntomas de retirada de manera sistemática (**grado de recomendación B**).
6. Estrategias no farmacológicas para el abordaje de la ansiedad o el insomnio, como técnicas de relajación, terapia cognitivo-conductual para el insomnio y técnicas de afrontamiento del estrés pueden ser útiles; el problema es que no están al alcance de la mayoría de los equipos de AP.

¿Qué ha demostrado el estudio BENZORED?

El estudio BENZORED¹³, realizado por médicos de familia de tres comunidades autónomas (Baleares, Catalunya y Comunidad Valenciana), ha evaluado la eficacia de dos intervenciones en AP para conseguir reducir el consumo prolongado de BZD. Ha sido financiado con una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. En este estudio se reclutó a 532 pacientes que consumían BZD de forma crónica (> 6 meses). El 72% eran mujeres y la media de edad fue de 64 años. La media de duración del consumo era de 60 meses, el 85% consumían una BZD de semivida corta, y el 70%, dosis inferiores al equivalente de 10 mg de diazepam.

Se evaluaron dos intervenciones que consistían en una entrevista estructurada con el paciente en la que se abordaban los beneficios y se exponían los posibles riesgos de su utilización prolongada y, seguidamente, se le administraba una pauta de retirada gradual de la medicación. Una de las dos intervenciones se acompañaba de visitas de seguimiento cada 2-3 semanas, y en la segunda se adjuntaba información escrita de refuerzo con la pauta de retirada de la medicación sin que se programaran visitas de seguimiento. Las dos intervenciones se compararon con la consulta habitual y consiguieron que el 45% de los pa-

cientes dejara de consumir BZD, algo que sólo hizo un 15% de los pacientes del grupo control. Se evaluó también si se incrementaban los niveles de ansiedad, depresión, insatisfacción con la calidad de sueño o consumo de alcohol al retirar la medicación.

La conclusión es que ambas intervenciones son tres veces más eficaces que la consulta habitual y no aumentan los niveles de ansiedad, depresión, insatisfacción con el sueño ni el consumo de alcohol. La eficacia de ambas intervenciones es similar, por lo que realizar varias visitas de seguimiento incrementa la complejidad de la intervención sin que aporte un beneficio adicional. Este estudio demuestra que el médico de familia dispone de una herramienta eficaz y factible para reducir el consumo prolongado de BZD (tabla 2).

Resumen

Las BZD están indicadas en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y el insomnio y como relajantes musculares. Las recomendaciones de prescripción aconsejan limitar la duración del tratamiento a unas pocas semanas para evitar los efectos adversos del consumo prolongado, como la dependencia, el incremento de las caídas y las fracturas, y el aumento del riesgo de alteraciones de la memoria y deterioro cognitivo. A pesar de ello, son ampliamente utilizadas y el consumo prolongado es habitual. Por eso hay que resaltar la importancia de manejar adecuadamente el inicio de una prescripción de BZD, así como incorporar a la práctica clínica herramientas factibles en Atención Primaria (AP) para el abordaje de su retirada. Varios estudios han demostrado que una intervención estructurada, junto con una pauta de descenso gradual de la dosis, consigue reducir el consumo prolongado de BZD.

TABLA 2

Intervención breve para la retirada de benzodiacepinas

Contenidos de la entrevista estructurada para la retirada de BZD

- Qué son y para qué sirven las BZD. Tratamiento sintomático
- Qué son la dependencia y los síntomas de abstinencia
- Efectos adversos del consumo prolongado (fracturas, deterioro cognitivo)

Pauta de reducción progresiva de la dosis

- Reducción del 10 al 25% de la dosis diaria en intervalos de 2 semanas (flexible)
- Posibilidad de cambio a dosis equivalentes de diazepam
- Posibilidad de realizar visitas de seguimiento o dar información de soporte escrita con la pauta de retirada

BZD: benzodiacepinas.

Lecturas recomendadas

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Sede web]. Disponible en: <http://cks.nice.org.uk/benzodiazepine-and-z-drug-withdrawal#!!topicsummary>
Explica pautas para el abordaje de la retirada de BZD con artículos y recomendaciones basadas en la evidencia.
- 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.
Metanálisis de los estudios que evalúan la eficacia de las diferentes intervenciones o estrategias para la retirada de BZD.

Bibliografía

1. BNF 65 (2013): British National Formulary. 65th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
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] [consultado el 14 abril 2014]. Disponible en: <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. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2006/10.
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. 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 N.º 2007/5-1.
5. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;24:731-8.
6. Bejarano F, Pinol JL, Mora N, Claver P, Brull N, Basora J. Elevado consumo de benzodiacepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Aten Primaria*. 2008; 40:617-21.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio Uso de Medicamentos. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012 [Internet]. Madrid: AEMPS; [2014] [consultado el 15 marzo 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf
8. 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 (Paris): [2012] [consultado el 15 marzo 2014]. Disponible en: http://www.apima.org/img_bronner/Afssaps_rapport_benzodiazepines.pdf
9. 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.
10. 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.
11. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000850.
12. 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.
13. 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 Feb 13. doi:10.1192/bjp.bp.113.134650.