

## **BENZODIAZEPINAS**

- 1.- Introducción**
- 2.- Estructura**
- 3.- Mecanismo de acción. El receptor benzodiazepinico**
- 4.- Características Farmacocinéticas**
- 5.- Indicaciones**
- 6.- Contraindicaciones**
- 7.- Reacciones Adversas**
- 8.- Interacciones**
- 9.- Dependencia y tolerancia**
- 10.- Utilización en ancianos**
- 11.- Uso en situaciones especiales: embarazo y lactancia**
- 12.- Criterios de selección**
- 13.- Bibliografía**

## 1.-INTRODUCCIÓN

No se conoce con exactitud la fisiopatología de la ansiedad aunque se relaciona con alteraciones bioquímicas sobre el sistema límbico.

Se ha descrito la relación entre la ansiedad y un aumento de la actividad noradrenérgica, un aumento de la actividad serotoninérgica y una disminución de la actividad gabaérgica.

Los primeros fármacos utilizados como ansiolíticos fueron los barbitúricos, en los que resulta prácticamente imposible diferenciar la acción ansiolítica de la hipnótica.

Posteriormente se fueron introduciendo otros fármacos hasta llegar a las benzodiazepinas, que aunque a dosis elevadas producen sedación y sueño, es posible utilizarlas a dosis ansiolíticas.

Las benzodiazepinas constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en la práctica médica.

Según un estudio realizado en el año 2004, sobre la utilización de este tipo de medicamentos, el consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España experimentó un crecimiento de un 56% desde 1995 a 2002, con un incremento medio anual de 2,78 DDD por 100 habitantes y día.

A lo largo del periodo de tiempo estudiado, la utilización de benzodiazepinas ansiolíticas experimentó un incremento mayor que las hipnóticas. Dentro de las benzodiazepinas utilizadas alprazolam, lorazepam y lormetazepam suponen cerca del 90% del incremento total.

Los ansiolíticos fueron el 4º grupo más prescrito en 2005 con un incremento de un 4% de los envases prescritos respecto al 2004 según datos de consumo del SESCOAM.

Según datos de la Gerencia de Atención Primaria de Ciudad Real el consumo de ansiolíticos durante 2005 fue de 45,81 DDD (DDD por mil habitantes y día).

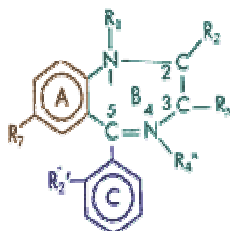
Los principios activos más utilizados en dicho año según datos de la misma gerencia fueron el lorazepam en el caso de los ansiolíticos con un 47,4% del total del subgrupo y zolpidem (análogo de benzodiazepínico) con un 42,2% del total del subgrupo.

Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos bastante seguros, pero cuya utilización prolongada presenta riesgo de tolerancia y dependencia.

Por eso cualquier actividad encaminada a fomentar el uso racional de benzodiazepinas y a informar a los pacientes del riesgo que conlleva el abuso de las mismas, puede ser del máximo interés y beneficiosa para la salud.

## 2.- ESTRUCTURA

Las benzodiazepinas están compuestas por un anillo bencénico (A) unido a un anillo diazepínico (B).



La mayoría son 1,4 benzodiazepinas, aunque algunas tienen los N en 1,5 (Clobazam).

Todas tienen sustituida la posición 7, además pueden tener sustituyentes en 1 y 3. La introducción de anillos adicionales ha dado lugar a series derivadas.

No se ha establecido una correlación definitiva entre la estructura química y la acción farmacológica de estos derivados.

Se sabe que los diversos sustituyentes inducen cambios relativos en el espectro y potencia farmacológica y en las propiedades farmacocinéticas que condicionan la distribución del fármaco y la duración de su efecto.

Benzodiazepina	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>5</sub>
Alprazolam	[Anillo triazol fusionado] <sup>b</sup>		-H	-Cl	-H
Brotizolam†	[Anillo triazol fusionado] <sup>b</sup>		-H	[Anillo tieno A] <sup>c</sup>	-Cl
Clordiazepóxido*	(-)	-NHCH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-H
Clobazam*†	-CH <sub>3</sub>	=O	-H	-Cl	-H
Clonazepam	-H	=O	-H	-NO <sub>2</sub>	-Cl
Clorazepato	-H	=O	-COO <sup>-</sup>	-Cl	-H
Demoxepam*†‡	-H	=O	-H	-Cl	-H
Diazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-H	-Cl	-H
Flumazenil*†	[Anillo imidazol fusionado] <sup>d</sup>		-H	-F	[=O of C <sub>3</sub> ] <sup>e</sup>
Flurazepam	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-H	-Cl	-F
Halazepam	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	=O	-H	-Cl	-H
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Midazolam	[Anillo imidazol fusionado] <sup>r</sup>		-H	-Cl	-F
Nitrazepam†	-H	=O	-H	-NO <sub>2</sub>	-H
Nordazepam†,§	-H	=O	-H	-Cl	-H
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H
Prazepam	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-H	-Cl	-H
Quazepam†	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	=S	-H	-Cl	-F
Temazepam	-CH <sub>3</sub>	=O	-OH	-Cl	-H
Triazolam	[Anillo triazol fusionado] <sup>b</sup>		-H	-Cl	-Cl

\* Las notas alfabéticas al pie se refieren a alteraciones de la fórmula general; las notas simbólicas al pie se utilizan para otros comentarios.

† No se encuentra disponible para uso clínico en los Estados Unidos.

‡ Principal metabolito del clordiazepóxido.

§ Principal metabolito del diazepam y otros; también llamado nordiazepam y desmetildiazepam.

\* Ningún sustituyente en la posición 4, excepto para clordiazepóxido y demoxepam, que son N-óxidos; R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub> en flumazenil; en el que no existe ninguna unión doble entre las posiciones 4 y 5; R<sub>4</sub> es = O en clobazam, en el cual la posición 4 es C y la posición 5 es N.

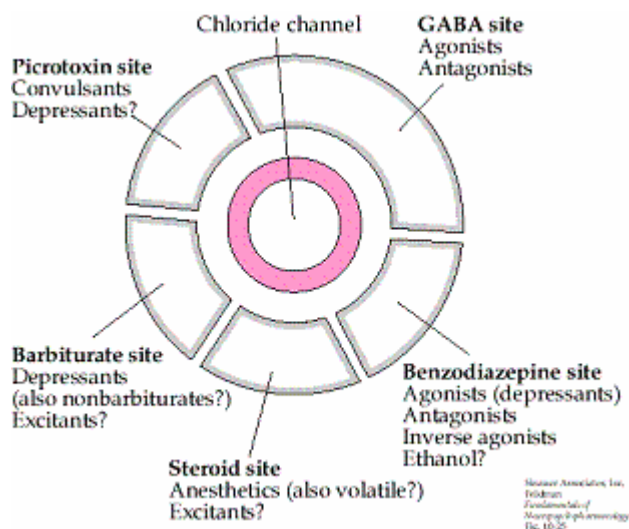
### 3.- MECANISMO DE ACCION. EL RECEPTOR BENZODIAZEPINICO

El GABA, o ácido gamma amino butírico es un neurotransmisor del SNC cuya actuación se traduce en potenciales postsinápticos inhibidores.

Las benzodiazepinas se unen a un sitio específico del receptor gabaérgico y la consecuencia de esta unión es una mayor afinidad del GABA por sus sitio de acción que se traduce en un aumento de la frecuencia de la apertura del canal del cl<sup>-</sup> y por lo tanto un incremento de la transmisión inhibitoria GABAérgica.

Los barbitúricos, a diferencia de las benzodiazepinas a bajas dosis prolongan el tiempo de apertura del canal del cloro por acción del GABA mientras que a dosis altas abren directamente el canal.

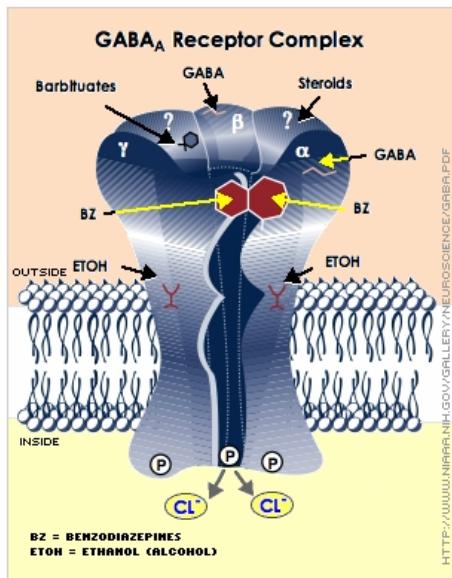
Esta diferencia hace que las benzodiazepinas no sean capaces de proporcionar una activación superior a la que lograría el propio GABA lo que explicaría su índice terapéutico superior al de los barbitúricos.



Los receptores de GABA<sub>A</sub> actúan como dianas farmacológicas de distintos compuestos de utilidad clínica entre los que se encuentran las BZD.

El receptor GABA<sub>A</sub> es un miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos, formados por una combinación de subunidades proteicas. Las subunidades se unen formando canales iónicos con selectividad para el ion cloruro.

La farmacología de un receptor GABA concreto depende de las isoformas de las subunidades proteicas que lo constituye. Se conocen hasta 7 clases distintas de subunidades con múltiples variantes ( $\alpha 1-\alpha 6$ ,  $\beta 1-\beta 3$ ,  $\gamma 1-\gamma 3$ ,  $P1-P3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\theta$  )



Se sabe que la mayoría de los receptores GABA están formados por subunidades,  $\beta$  y constituyendo una proteína oligomérica compuesta por 5 unidades (2, 2 $\beta$  y una  $\gamma$  ). Parece que la subunidad fijadora de GABA sería la  $\alpha$  y la de BZD la  $\gamma$ .

Se ha sugerido la existencia de subtipos de receptores benzodiazepínicos en función de la subunidad:

- Receptores de benzodiazepinas 1 ( $\omega$ 1) son los que contienen la subunidad  $\alpha$ 1.
- Receptores de benzodiazepinas 2 ( $\omega$ 2) son los que contienen las subunidades  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 3 o  $\alpha$ 5

Investigaciones realizadas hasta el momento proponen que la **actividad ansiolítica** está mediada por receptores que contienen **una subunidad 2**, mientras que **el efecto sedante** y la amnesia anterógrada requiere la presencia de la **subunidad 1**.

Subunidad	Posibles Implicaciones
Alfa 1	Sedación, convulsiones, amnesia anterógrada
Alfa 2	Sensibilidad conductual a cocaína, ansiedad
Alfa 4	Convulsiones, terapia electroconvulsiva, síndrome premenstrual, estrés
Alfa 6	Control motor
Beta 3	Temblor, caminar espasmódico, sensibilidad conductual a cocaína
Gamma 2	Convulsiones, ansiedad, caminar anormal

Cuadro: Papel de varias subunidades de los receptores de GABA.

En resumen, los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas están mediados por la activación de subtipos de receptores tipo A del GABA, requiriéndose la activación de receptores que contengan la subunidad  $\alpha 1$  para conseguir el efecto sedante, mientras que la acción ansiolítica estará mediada por receptores que contengan la subunidad  $\alpha 2$ , pero no por receptores que contengan la subunidad 3.

Las BZD clásicas interaccionan de forma indiscriminada con todos los tipos de receptores, por lo que cabe esperar de ellas todo el abanico de efectos.

De los derivados utilizados en clínica en la actualidad sólo el zaleplón y el zolpidem (no tienen estructura benzodiazepínica) tienen una alta selectividad por receptores GABA que contienen la subunidad  $\alpha 1$ , razón por la cual ejercen un potente y eficaz efecto hipnótico.

#### **4-CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS**

Las características farmacocinéticas de las benzodiazepinas van a depender en gran parte de los sustituyentes del anillo principal que determinarán en gran parte su liposolubilidad y metabolismo

##### **Absorción**

Las BZD se absorben muy bien por vía oral. La velocidad de absorción depende de la liposolubilidad (entre 30 y 240 minutos). El equilibrio plasma/SNC se alcanza rápidamente.

Por vía i.m. la absorción es lenta e irregular.

En situaciones de emergencia (convulsiones) puede utilizarse la vía intravenosa.

##### **Distribución**

Se unen en elevada proporción (90%) al sitio II de la albúmina humana pero su elevado volumen de distribución hace que su desplazamiento de las proteínas no tenga consecuencias prácticas salvo en ocasiones especiales como en la insuficiencia renal y quemados.

##### **Metabolismo**

Estos fármacos se metabolizan a nivel microsomal hepático por oxidación, desalquilación e hidroxilación. Después son conjugados con glucurónico o sulfato y posteriormente eliminados por el riñón.

A veces los metabolitos hidroxilados y desalquilados son muy activos, algunos de ellos con vidas medias superiores a las del fármaco original.

Algunos autores dividen las benzodiazepinas según su vida media en 3 grupos: de acción ultracorta, corta y larga.

Clasificación de las benzodiazepinas según su vida media	
<b>Acción ultracorta (&lt;6h)</b>	
Benzazepam	25 mg/8h
Brotizolam	0,25-0,5 mg/d
Midazolam	7,5-15 mg/d
Triazolam	0,125-0,25 mg/d
<b>Acción corta (6-24h)</b>	
Alprazolam	0,25-0,5 mg/8h
Bromazepam	1,5-6 mg/8h
Flunitrazepam	0,5-1 mg/d
Loprazolam	1 mg/d
Lorazepam	2-6 mg/d o 1-2 mg/8-12h
Lormetazepam	1-2 mg/d
Oxazepam	15-30 mg/d o 10-30 mg/6-8h
<b>Acción larga (&gt;24h):</b>	
Clobazam	20-30 mg/d o 10-15 mg/12h
Cloracepato	15-30 mg/d o 5-15 mg/12h
Diazepam	5-10 mg/d o 2-10 mg/12
Flurazepam	15-30 mg/d
Halazepam	20-40 mg/8-24h
Ketazolam	15-60 mg/d
Nitrazepam	5-10 mg/d
Quazepam	7,5-15 mg/d

El Consejo de Colegios Farmacéuticos propone una división en dos grupos (acción larga y acción corta) según la semivida plasmática eficaz sea superior o inferior a 12 horas teniendo en cuenta que se incluyen los metabolitos activos.

## CARACTERISITCAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LAS BZD

Farmaco	Semivida plasmática eficaz (h)	tmax (h)	Metabolitos activos	Absorción oral	Biodisponibilidad oral %	Eliminación renal %
---------	--------------------------------	----------	---------------------	----------------	--------------------------	---------------------

### ACCION CORTA

<i>Midazolam</i>	1- 3 h	30 min	Si	Muy rápida	90%	80%
<i>Triazolam</i>	2- 4 h	2 h	No	Muy rápida	99 - 100 %	90%
<i>Benzazepam</i>	3-4,5 h	0,65- 1,45 h		Rápida	86%	80%
<i>Brotizolam</i>	5 h	1 h		Rápida	70%	75%
<i>Clotiazepam</i>	5- 6 h	0,5 - 1,5 h	No	Muy rápida		90%
<i>Loprazolam</i>	7- 8 h	1 - 2 h	Si	Rápida	80%	39%
<i>Oxazepam</i>	7- 10 h	2 - 3 h	No	Lenta	90 - 95 %	90%
<i>Lormetazepam</i>	10 h	0,5 h		Muy rápida	80%	90%
<i>Lorazepam</i>	12 h	2 h	No	Lenta	90%	90%
<i>Alprazolam</i>	11- 13 h	1 - 2 h	No	Muy rápida	80%	80%

### ACCION LARGA

<i>Pinazepam</i>	15- 17 h		Si	Muy rápida		
<i>Bromazepam</i>	8- 19 h	1 - 4 h	Si	Muy rápida	84%	85%
<i>Clobazam</i>	20 h	2 h	Si	Lenta	100%	85%
<i>Flunitrazepam</i>	15- 24 h	1 h	No	Muy rápida	90 - 95 %	81%
<i>Clordiazepoxido</i>	7- 28 h	2 - 4 h	Si	Lenta	100%	90%
<i>Nitrazepam</i>	25- 30 h	2 h	No	Rápida	78%	70%
<i>Halazepam</i>	15- 35 h		Si	Lenta		
<i>Diazepam</i>	15- 60 h	30 - 90 min	Si	Muy rápida	99%	90%
<i>Quazepam</i>	25- 41 h	2 h	Si	Muy rápida		70%
<i>Clorazepato dipotásico</i>	30- 60 h	1 h	Si	Rápida	100%	90%
<i>Ketazolam</i>	50- 100 h	3 h	Si	Lenta		
<i>Flurazepam</i>	51- 100 h	2,3 h	Si	Muy rápida	3 - 4 %	98%

### ANALOGOS BZD

<i>Zolpidem</i>	5- 6 h		No	Lenta
<i>Zopiclona</i>	2,5 h		Si	Rápida
<i>Zaleplón</i>	1 h			Muy rápida

La evolución del consumo de estos medicamentos en España se dirige hacia el abandono de los derivados de acción larga a favor de las de acción corta (semivida de 10-12 horas para ansiolíticos y de 4-6 horas para hipnóticos).

Esto minimiza la sedación y somnolencia residual pero potencia los efectos adversos relacionados con ascensos y descensos bruscos de niveles plasmáticos: insomnio y ansiedad de rebote, reacciones de agresividad, amnesia anterograda, síndrome de retirada etc.

## 5.- INDICACIONES

### **Ansiolíticos**

En casos de ansiedad las BZD alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos (sudor, taquicardia y molestias digestivas), pudiendo aumentar la hostilidad y la irritabilidad.

Las BZD están indicadas en casos de ansiedad generalizada y neurótica, no van bien contra las fobias y en caso de ansiedad esporádica o moderada no superan al placebo.

Se utilizan también en terapéutica coadyuvante para combatir la ansiedad generalizada por la existencia de otras enfermedades.



Conviene señalar que hay situaciones que se relacionan con la ansiedad y que se tratan mejor con otro tipo de medicamentos (estrés postraumático, cuadros obsesivos-compulsivos, pánico de escena).

En general se puede considerar que todas las BZD que existen actualmente en el mercado son ansiolíticas a dosis bajas e hipnóticas a dosis altas. Son las características farmacocinéticas las que determinan que unas BZD estén calificadas como ansiolíticas y otras como hipnóticas.

Resulta mas sencillo utilizar como hipnóticas las BZD de indicación ansiolítica que a la inversa ya que las presentaciones comerciales vienen ajustadas a dosis hipnóticas, usualmente superiores a las necesarias para tratar la ansiedad los niveles plasmáticos.

Para evitar problemas de adicción o abuso se recomienda que los tratamientos no superen las 12 semanas y el médico los evalúe periódicamente.

*Tabla de BZD según su potencia ansiolítica*

**Potencia ansiolítica  
de las benzodiazepinas**

Alprazolam	+++++
Loracepam	++++
Bromacepam	+++
Diazepam	+++
Flunitrazepam	++
Clonacepam	++
Clorazepato	++
Ketazolam	++
Halacepam	++

## Hipnóticos

El sueño no presenta una estructura homogénea sino que en él se pueden distinguir varias fases:

- Sueño lento o no REM subdividido en cuatro fases o escalones (1,2,3 y 4) de profundidad creciente y sueño rápido o no REM (con ensueños, pesadillas, ansiedad y excitación)
- El sueño nocturno normal suele organizarse en 4 o 5 ciclos de 90 a 120 minutos distribuidos de la siguiente forma: 4-5% en fase 1, 45-60% en fase 2, 6-8% en fase 3, 10-16% en fase 4 y 20-28 % de sueño REM.
- Las BZD alteran la estructura del sueño ya que disminuyen la fase 1 y anulan las fases 3 y 4.

Las BZD son utilizadas como hipnóticos porque disminuyen el tiempo que se tarda en conciliar el sueño así como el número de despertares.

Son muy útiles en el tratamiento del insomnio ocasional, utilizándose a dosis bajas, en tratamientos no superiores a dos semanas o de forma intermitente.

Se elegirán las de absorción rápida para que alcancen rápidamente concentraciones terapéuticas en el cerebro. Esto es importante en los tipos de insomnio caracterizados por un retraso en conciliar el sueño.

Se puede elegir un compuesto de absorción mas lenta si el tipo de insomnio que se tiene es de despertares tempranos.

La duración de la acción se debe adaptar al periodo de sueño. Si es demasiado corta puede ser insuficiente y si es muy larga puede haber somnolencia residual al día siguiente.

Lormetazepam y loprazolam pueden ser fármacos de elección

El triazolam parece que tiene mas efectos sobre la memoria que otros y tiene también mas problemas de dependencia.

### **Acción Miorrelajante**

El diazepam y otras BZD producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos.

Esta acción tiene lugar a distintos niveles:

- En la médula espinal facilitan fenómenos de inhibición presináptica , en la formación reticular activadora ascendente (FRAA) en los ganglios basales y en el cerebelo

### **Acción Anticonvulsivante**

Todas las BZD son anticonvulsivantes con acción en convulsiones producidas por agentes tóxicos, así como en las convulsiones de origen febril o las debidas a síndromes de abstinencia tanto de alcohol como de barbitúricos.

Algunas como el diazepam y lorazepam son eficaces en determinados tipos de epilepsias. Otras como el clonazepam son de uso exclusivo como antiepiléptico.

## **6. - CONTRAINDICACIONES**

Están contraindicadas en alérgicos a las BZD.

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el posible efecto anticolinérgico de las BZD puede hacer que aumente la P intraocular y se agrave la enfermedad.

En caso de hipotonía muscular o miastenia gravis el efecto relajante de la musculatura lisa de las benzodiazepinas puede empeorar la enfermedad.

Están contraindicadas en insuficiencia respiratoria severa y apnea del sueño.

En pacientes con insuficiencia hepática severa aumentan el riesgo de encefalopatía.

Están contraindicadas en caso de intoxicación etílica aguda, coma o síncope, debido a la depresión aditiva sobre el SNC.

## **7.- REACCIONES ADVERSAS**

El perfil toxicológico de las benzodiazepinas ansiolíticas es muy parecido, aunque la frecuencia y gravedad de las reacciones puede variar de unas a otras.

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afecta al SNC.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan en mayor o menor grado somnolencia durante los primeros días de tratamiento.

**Frecuentemente** aparece: sedación, somnolencia, ataxia.

**Ocasionalmente:** mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria (alteración del lenguaje), temblor, cambios en la libido, alteraciones urinarias, diarrea o estreñimiento.

**Excepcionalmente:** hepatitis, ictericia, dermatitis, urticaria, prurito, discrasias sanguíneas, alteraciones de la visión y audición.

**Pueden producir** incoordinación motora con riesgo de caída, amnesia anterógrada (dificultad para recordar hechos recientes) y dificultad de concentración.

La intensidad de los efectos depende de las dosis utilizadas y son mas importantes en personas con alteraciones hepáticas y en ancianos porque al disminuir su metabolismo aumenta mucho su semivida plasmática.

A veces producen conducta agresiva y hostil por desinhibición o un estado de hiperactividad, nerviosismo o locuacidad previo al efecto sedante. Puede aparecer aunque mas raramente depresión respiratoria.

Las BZD pueden alterar la capacidad de coordinar movimientos o la capacidad para responder a estímulos de respuesta rápida, lo que hace que se desaconseje la conducción de vehículos o maquinaria peligrosa si se están tomando BZD.

## **8-INTERACCIONES**

Las benzodiazepinas son metabolizadas mayoritariamente en el hígado. En general pueden interactuar con cualquier fármaco que utilice sus sistemas enzimáticos.

Inhiben su metabolismo hepático con el **consiguiente aumento de los niveles** de este grupo de medicamentos (excepto lorazepam, lormetazepam y oxazepam): anticonceptivos orales, cimetidina, dextropropoxifeno, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, nefazodona, ritonavir.

**Los depresores del SNC** (alcohol, analgésicos opioides, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos sedantes, neurolepticos y otros tranquilizantes) aumentan el efecto de las benzodiazepinas.

Antiácidos, barbitúricos, cafeína, carbamazepina, teofilina y tabaco disminuyen los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas, por lo que su efecto se ve disminuido.

Las benzodiazepinas:

- Disminuyen el aclaramiento de la digoxina y sales de litio.
- Pueden aumentar o disminuir el efecto de la fenitoina.
- Disminuyen el efecto de la levodopa.

## **9.- DEPENDENCIA Y TOLERANCIA**

Tolerancia es la necesidad de un aumento progresivo de la dosis para conseguir el mismo efecto. Se desarrolla mas rápidamente la tolerancia al efecto hipnótico y mas lentamente al efecto ansiolítico.

La dependencia también aparece con el uso continuado de BZD que se traduce en un síndrome de abstinencia al dejar de tomarlas. El cuadro se caracteriza por:

- Síntomas psicológicos de ansiedad: insomnio, irritabilidad, disforia

- Síntomas somáticos de ansiedad: temblor, palpitaciones, vértigo, sudoración, espasmos musculares
- Trastornos de la percepción: intolerancia al ruido y a la luz, sensación de movimiento, sabor metálico.
- Insomnio de rebote en hipnóticos de acción corta.

**La posibilidad de aparición** del síndrome de abstinencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Como norma general se dice que puede producirse síndrome de abstinencia tras 6-8 meses de tratamiento con dosis terapéuticas usuales. Con dosis 2 a 5 veces superiores a las usuales puede aparecer la sintomatología tras 2-3 semanas de tratamiento continuado.

**La intensidad y duración** de la sintomatología depende de la farmacocinética. En BZD de acción larga, el cuadro es suave y dura varios días, mientras que en las de acción corta es intenso pero breve.

La adicción a las BZD es relativamente rara y se asocia al abuso de otras drogas y alcohol.

La regla para minimizar los cuadros de abstinencia son:

- Dar la menor dosis posible que sea eficaz
- La duración del tratamiento no debe ser superior a las 4 semanas en el insomnio y 12 semanas para la ansiedad. Se debe evaluar periódicamente la posibilidad de suspenderlo.
- Nunca se debe retirar bruscamente un tratamiento largo.

Como norma general, si el tratamiento con benzodiazepinas ha sido superior a dos semanas de forma ininterrumpida, se recomienda ir disminuyendo la dosis en un 25% cada semana a lo largo de cuatro semanas. Algunos pacientes requieren una disminución de dosis mas lenta pudiendo durar la retirada hasta 8 semanas.

## **10.- USO EN ANCIANOS**

Los ancianos son un grupo especialmente susceptible a las BZD por dos razones principales:

- Presentan deficiencias en la biotransformación hepática, lo que provoca su acumulación, pudiendo llegar a duplicarse la semivida de ciertas BZD como por ejemplo el flurazepam.

- Los ancianos presentan mayor sensibilidad a la acción farmacológica experimentando a dosis mas bajas tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales.

Por eso cuando se va a iniciar un tratamiento con BZD en un anciano, se deben tomar una serie de precauciones:

- Comprobar que el paciente no está tomando medicamentos o sustancias que le provoque ansiedad.
- No usar la BZD para el insomnio si duerme mas de 6 horas
- Utilizar BZD de semivida corta que no sufren metabolismo hepático
- Evitar las BZD de vida media larga por riesgo de sedación diurna, con caídas y fracturas de cadera. También presentan mayor riesgo de trastornos de memoria que pueden simular demencias
- Utilizar oxazepam o lorazepam ya que previsiblemente no tengan la eliminación disminuida ya que utilizan una vía distinta a la hepática.
- Utilizar en ancianos dosis bajas de BZD. Una buena regla es emplear la mitad de la dosis del adulto.

## **11.- SITUACIONES ESPECIALES**

### **Embarazo**

Algunos estudios sugieren un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de clordiazepoxido y diazepam durante el primer trimestre del embarazo.

Se ha atribuido síndrome de abstinencia neonatal ( temblores, irritabilidad) así como flacidez neonatal y problemas respiratorios con el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo.

El uso de benzodiazepinas justo antes o durante el parto puede dar lugar a un síndrome en el neonato caracterizado por hipotonía, letargia y dificultades de lactación.

Se recomienda evitar el uso de este grupo de medicamentos durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre.

### **Lactancia**

La mayoría de las benzodiazepinas se excretan con la leche materna. Los neonatos metabolizan mas lentamente las benzodiazepinas, por lo que es posible la acumulación de estos fármacos y sus metabolitos.

Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar el consumo de este grupo de medicamentos durante la lactancia.

## Niños

No deben administrarse en niños mientras no sea estrictamente necesario y se hará durante el menor tiempo posible.

## 12.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE BENZODIAZEPINAS

- Para trastornos del sueño

Es importante la velocidad de absorción y la duración de la acción.

Con una **velocidad de absorción muy rápida** se alcanzan rápidamente concentraciones terapéuticas en el cerebro, lo cual es importante para el insomnio caracterizado por un retraso en conciliar el sueño.

Una **velocidad de absorción mas lenta** puede ser útil en el insomnio caracterizado por despertares tempranos, En estos casos retrasar la absorción suele ser preferible a aumentar la duración de la acción

**La duración de la acción** debe adaptarse al periodo natural del sueño. Si es demasiado corta (2-3 horas), puede ser insuficiente, y si es demasiado larga (>8 horas) hay que contar con una somnolencia residual al día siguiente.

Hay que tener en cuenta que aunque la duración de la acción se relaciona con la semivida de eliminación, el efecto no depende de la concentración plasmática, sino de la concentración en tejido cerebral.

También se debe tener en cuenta que un ajuste de la dosis juega un papel primordial a la hora de evitar efectos secundarios.

TIPO DE INSOMNIO	MEDICAMENTOS	COMENTARIOS
Tarda en dormirse	Triazolam y análogos(zaleplon, zopiclona, zolpidem)	Incidencia alta de amnesia anterograda con triazolam, así como insomnio de rebote, ansiedad y sintomatología de retirada. Zolpidem y zaleplon acción muy corta
Se despierta pronto	Lormetazepam	
Se despierta con frecuencia. Somnolencia residual aceptable o beneficiosa	Flurazepam, Nitrazepam Quazepam	Acumulación en tratamientos continuados, sobre todo en ancianos
Insomnio y Ansiedad	Clorazepato potasico	

- **Para la Ansiedad**

Se pueden aplicar las consideraciones hechas para la selección de hipnóticos.

El alprazolam se ha convertido en una de las benzodiazepinas más prescritas por sus características farmacocinéticas:

- Absorción muy rápida, lo que la hace útil en casos de ansiedad aguda
- Semivida en torno a las 12 horas (no se acumula).
- Al no tener metabolitos hepáticos su acción es más uniforme en ancianos.

### **13.- BIBLIOGRAFÍA**

- *Catálogo de Medicamentos Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos 2006*
- *Curso de Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Módulo II :“Avances en Farmacología y Farmacoterapia del Sistema Nervioso”.*
- *BFT Castilla la Mancha. Vol 1 nº 4 . Año 2000*
- *García del Pozo J., de Abajo Iglesias F. J., Carvajal García- Pando A., “Utilización de hipnóticos y ansiolíticos en España”*
- *Benzodiazepinas. Guías farmacoterapéuticas Fistera. [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)*
- *Utilización y deshabitación a Benzodiazepinas. [www.elmedicointeractivo.com](http://www.elmedicointeractivo.com)*