

TRANQUILIZANTES E HIPNÓTICOS

Las BZD son unos de los medicamentos más ampliamente prescritos. Los principales principios activos prescritos en Asturias en 2012 fueron por orden de acuerdo a la cantidad de prescripción: Lorazepam, alprazolam, bromazepam, cloracepato, lormetacepam y diacepam.

Son fármacos con elevada relación entre efectos terapéuticos y tóxicos

Sin embargo, se ha expresado preocupación por:

- ✓ Posible prescripción excesiva
- ✓ Su capacidad para producir efectos secundarios graves
- ✓ Su capacidad de inducir dependencia farmacológica

1. Acciones farmacológicas

- Ansiolítica
- Sedativa/hipnótica
- Anticonvulsivante
- Relajante muscular
- Anestésica

2. Indicaciones de las BZD

De primer orden:

- Ansiedad
- Insomnio
- Ataques de pánico
- Asociadas a antipsicóticos en la esquizofrenia
- Asociadas a antidepresivos

De segundo orden

- Tratamiento de efectos indeseables de antipsicóticos

En otras áreas de la medicina

- Anestesia
- Relajante muscular
- Anticonvulsivante
- Agitación

3. Diferencias entre las BZD

De acuerdo a su biotransformación, diferenciamos BZD que producen metabolitos activos y otras BZD que no producen metabolitos activos: loracepam, oxacepam y lormetacepam. La acción de estos últimos es menos influenciada por la insuficiencia hepática, la edad y la administración de otros fármacos como la cimetidina, por lo que estarían indicados en estas situaciones.

De acuerdo con su vida media diferenciamos BZD de vida media corta y BZD de vida media larga.

Las ventajas de los compuestos de vida media larga sobre los de corta, radican en que la posología es menos frecuente, hay menos variación de concentraciones plasmáticas y los síndromes de supresión son menos intensos. Sin embargo, los inconvenientes son la acumulación (de más interés en ancianos), mayor riesgo de afectación psicomotriz o sedación diurna (también cuidado en ancianos).

Las ventajas de las BZD de semivida corta incluyen la no acumulación y menor sedación diurna, pero requieren una posología más repetida, producen un síndrome de supresión más precoz y grave, además de causar más insomnio de rebote y más amnesia anterógrada.

Principales características de las BZD y análogos

| Duración de acción | Inicio de acción (vía oral) | Dosis habitual (adultos) | Dosis orales equivalentes (con diacepam 5 mg.) |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---|
| Ultracorta (<6h) | | | |
| Bentacepam | Rápido | 25mg/8h | 25-35 mg |
| Brotizoñam | Rápido | 0,25-0,5mg/día | |
| Midazolam | Rápido | 7,5-15mg/día | 7,5mg |
| Triazolam | Rápido | 0,125-0,25mg/día | 0,5mg |
| Corta (6-24h) | | | |
| Alprazolam | Rápido | 0,25-1mg/8h | 0,25mg |
| Bromacepam | Rápido | 1,5-6mg/8h | 6mg |
| Flunitracepam | Rápido | 0,5-1mg/día | 1mg |
| Loprazolam | Rápido | 1mg/día | 1mg |
| Loracepam | Lento | 1-2mg/8-12h | 0,5mg |
| Lormetacepam | Rápido | 1-2mg/día | 1mg |
| Oxacepam | Lento | 15-30mg/día | 5mg? |
| Larga (>24h) | | | |
| Clobazam | Rápido | 20-30mg/día | 10mg |
| Cloracepato | Rápido | 15-30mg/día | 7,5mg |
| Diacepam | Rápido | 5-10mg/día | 5mg. |
| Fluracepam | Rápido | 15-30mg/día | 15mg |
| Halacepam | Lento | 20-40mg/día | 10mg |
| Ketazolam | Lento | 15-60mg/día | 7,5mg |
| Nitracepam | Rápido | 5-10mg/día | 5mg |
| Quacepam | Rápido | 7,5-15mg/día | 15mg |
| Análogos de BZD | | | |
| Zopiclona | Rápido | 7,5mg/día | |
| Zolpidem | Rápido | 10mg/día | |
| Zaleplon | Rápido | 10mg/día | |

Las BZD también se diferencian según inicio de acción: inicio rápido o lento y según su potencia (dosis necesaria para obtener un efecto) en BZD de potencia alta (alprazolam, loracepam) y BZD de potencia baja (diacepam, cloracepato)

4. Riesgos de BZD

4.1. Tolerancia

Se manifiesta en forma de disminución de efectos y de la necesidad de aumentar la dosis para obtener mejoría clínica. Existe una tolerancia cruzada entre las distintas BZD.

La tolerancia no se produce por igual a todos los efectos de las BZD. Es conocida la tolerancia a los efectos sedativos/hipnóticos (disminución del efecto hipnótico de las BZD a las pocas semanas de uso continuado) y a algunos efectos indeseables como la afectación psicomotora.

Existe menos acuerdo sobre la existencia de tolerancia a los efectos ansiolíticos

Al prescribir una BZD debemos advertir al paciente la existencia de tolerancia, fundamentalmente cuando se prescriban como hipnóticos

4.2. Dependencia

Aunque el abuso de BZD con fines recreativos a dosis cada vez más altas y sin la utilización concomitante de otras drogas o alcohol es rara, parece clara la existencia de adaptación fisiológica y la aparición de síntomas de supresión tras la toma regular de dosis terapéuticas después de algún tiempo (en algunos casos días o semanas).

Los síntomas que componen el síndrome de discontinuación pueden dividirse en tres categorías:

- Rebote. Recidiva de los síntomas originales para los que se prescribió la BZD más intensos que antes del tratamiento. Tiene una duración breve
- Recidiva. Los síntomas persisten a lo largo del tiempo y no son tan intensos. La recidiva sugiere falta de tratamiento adecuado del cuadro original, y el rebote sugiere cambios fisiológicos inducidos por fármacos. Ambos fenómenos pueden ocurrir juntos
- Abstinencia. Aparición de nuevos signos y síntomas que no formaban parte del trastorno original para el que se prescribió el tratamiento. Ejemplos de síndrome de abstinencia incluyen ftofobia, hipersensibilidad auditiva y visual, acúfenos, convulsiones.

Debe tenerse en cuenta este riesgo a la hora de prescribir las BZD, advertirlo al paciente y estar familiarizado con técnicas de interrupción del tratamiento cuando se detecta esta eventualidad.

4.2.1. Convulsiones por supresión

De todos los síntomas de supresión, las convulsiones presentan una amenaza inmediata para la salud y la seguridad del paciente. La mayor parte de las veces ocurren cuando se suspenden de forma brusca dosis terapéuticas de BZD. Son más frecuentes tras la supresión de fármacos de semivida corta y alta potencia, en pacientes que toman muchos fármacos, en dependientes a otros sedantes o alcohol, o en pacientes que están siendo tratados con medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (neurolepticos, tricíclicos).

No debe interrumpirse de forma brusca el tratamiento con BZD, fundamentalmente cuando la dosis y la duración del tratamiento son altas.

4.2.2. Factores de riesgo para la dependencia fisiológica

- a) Dosis y duración del tratamiento. La dependencia fisiológica aparece en proporción a la cantidad de fármaco consumida. Deben usarse dosis mínimas eficaces y durante periodos breves, no más de 12 semanas (incluyendo 4 semanas de retirada) para el uso como ansiolítico y no más de 4 semanas en su uso como hipnótico
- b) Diferencias farmacológicas entre BZD. Se han comunicado síntomas de discontinuación más graves con BZD de vida media corta y potencia alta (Triazolam, Alprazolam). Tendremos especial cuidado en la prescripción de estas BZD.
- c) Diferencias entre los usuarios. El riesgo de dependencia es más alto en pacientes con dependencia actual o previa a sedantes o alcohol u otras sustancias, y en personas con personalidad dependiente, que requiere continuamente “ayuda” externa para la resolución de sus conflictos. Evitar el uso de BZD en pacientes con historia de dependencia a sustancias.

4.2.3. Retirada de BZD

En general si se ha hecho una buena prescripción, se puede retirar la BZD de manera progresiva a las pocas semanas de iniciado el tratamiento sin grandes problemas.

Ante paciente con un uso continuado de varios meses o años, puede plantearse dos alternativas:

- Disminución gradual de la dosis. La estrategia más adecuada es una disminución lenta, reduciendo el 50% del total de la dosis diaria con relativa rapidez, el 25% siguiente de forma más gradual y el último 25% muy lentamente.

- Sustitución por otros fármacos. Puesto que los síntomas de supresión suelen ser menos graves con las BZD de vida media larga, una posible alternativa en el consumo continuado de BZD de semivida corta, es la sustitución de ésta por dosis equivalentes de BZD de vida media larga (en general se usa el diacepan, que puede administrarse en una sola dosis al día y su presentación permite fácil ajuste de diferentes dosis) y posteriormente reducir lentamente la dosis.

En ocasiones, y en las fases finales, puede ser difícil la retirada sin la aparición de síntomas molestos. En estos casos pueden utilizarse otros fármacos ansiolíticos como antihistamínicos o betabloqueantes

4.3. Toxicidad de las BZD

4.3.1. Efectos secundarios generales

Los más frecuentes son la somnolencia y la excesiva sedación. Aparecen al principio del tratamiento o cuando se incrementa la dosis, suelen ser transitorias por el desarrollo de tolerancia. Las BDZ aumentan los efectos sedantes de otros medicamentos. Los ancianos son más susceptibles y debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas.

Las BZD pueden producir con frecuencia ataxia, disartria, incoordinación, diplopia, vértigo, vahidos. A estos efectos son más susceptibles los ancianos y existe el riesgo de caídas con consecuencias graves como la fractura de cadera

4.3.2. Anomalías fetales

La posible teratogenia de las BZD es ampliamente discutida. El diacepan se ha asociado con una frecuencia aumentada de hendiduras orales. Debe evitarse el uso de BZD durante el primer trimestre de embarazo.

Las BZD atraviesan la barrera placentaria por lo que la administración a la madre durante las últimas fases del embarazo o antes del parto pueden producir problemas respiratorios que precisan respiración asistida o también, síntomas de supresión en el neonato. Por tanto deben reducirse progresivamente las dosis de BZD hasta llegar a dosis mínimas al final del embarazo.

4.3.3. Efectos sobre la memoria

Las BZD pueden alterar la función de la memoria de dos formas distintas:

- Trastorno insidioso del recuerdo que ocurre durante la administración crónica. Altera la memoria en la fase de consolidación, de adquisición de nuevos conocimientos.
- Ansiedad anterógrada (no recuerdan lo sucedido después de tomar el fármaco). A menudo, tras la administración de dosis altas de BZD de vida media corta y potencia (o tras administración intravenosa), especialmente si se toman con alcohol.
-

Estos efectos se manifiestan en personas muy sensibles; con más frecuencia en ancianos; y especialmente en pacientes con deterioro cognitivo (demencia senil), por lo que debería evitarse en esta patología el uso de BZD.

4.3.4. Rendimiento psicomotor

Se ha documentado el trastorno de funcionamiento cognitivo y psicomotor de las BZD en pruebas experimentales tanto en dosis agudas como crónicas. La toxicidad es más probable en individuos mayores y cuando se utilizan dosis más altas que las habituales

Una de las funciones más importantes que pueden ser comprometidas por las BZD es la manipulación de un equipo complicado durante situaciones prolongadas, por ejemplo, la conducción de automóviles

Se ha demostrado que las BZD pueden alterar capacidades de conducción específicas, pero tales efectos no son consistentes en las distintas personas, y pueden depender de la dosis y del momento de administración del fármaco

Es probable que las BZD alteren la capacidad de conducción en personas mayores y en quienes no han tomado previamente tales fármacos (inicio del tratamiento); las dosis terapéuticas regulares y repetidas de BZD no alteran la capacidad de conducir automóviles en gran parte de los individuos

El uso concomitante de alcohol (aún con alcoholemias bajas) y BZD suele comprometer el rendimiento psicomotor.

5. Normas de prescripción

- ❖ Si están indicadas no deberíamos evitar el uso de BZD; a su eficacia se une su seguridad, sobre todo en periodos de prescripción cortos.
- ❖ Al prescribir, advertir al paciente el objetivo (tratamiento sintomático) los riesgos a corto plazo y sobre todo los riesgos a largo plazo, definiendo un límite temporal
- ❖ Usar la dosis mínima eficaz
- ❖ Evitar en pacientes con historia previa de adicciones o personalidad dependiente.
- ❖ Retirar de forma gradual
- ❖ Familiarizarse con técnicas de interrupción de tratamiento
- ❖ Evaluar al paciente al menos mensualmente antes de renovar la receta
- ❖ No olvidar interacciones
- ❖ En ancianos usar dosis más bajas y BZD sin metabolitos activos
- ❖ Evitar en primer y tercer trimestre de embarazo.

6. Otros tratamientos para la ansiedad

La ansiedad puede definirse como una conducta compleja de activación y alerta urgente. Su cometido es cumplir una función adaptativa en la medida que prepara al sujeto para afrontar situaciones de peligro.

Aunque la ansiedad es siempre una emoción desagradable, podemos diferenciar ansiedad normal y ansiedad patológica. La ansiedad normal cumple una función adaptativa, es base para el aprendizaje, es motivadora, mejora el rendimiento y no afecta a la libertad; no requiere ningún tratamiento. La ansiedad patológica es profunda y persistente, dificulta la adaptación y deteriora el rendimiento, reduce la libertad

Podemos encontrar la ansiedad patológica.

- En situaciones de estrés, cuando las demandas psicosociales superan los recursos del individuo. . Hablaríamos de ansiedad reactiva
- Secundaria a enfermedades médicas o psiquiátricas
- Secundaria a fármacos
- Secundaria a abuso/abstinencia de sustancias
- Trastornos de ansiedad

6.1. Ansiedad reactiva

Están indicadas las terapias de apoyo, la psicoeducación, cambio de hábitos, apoyo social, técnicas conductuales de relajación, técnicas cognitivas (reestructuración cognitiva, entrenamiento en habilidades sociales...).

El uso de BZD debería restringirse a situaciones de ansiedad severa, como alivio sintomático y en el contexto de un plan de tratamiento más amplio. Utilizar durante periodos cortos y nunca dar a entender que la BZD es la solución

6.2 Ansiedad secundaria a otras enfermedades o uso de fármacos y sustancias

El tratamiento de elección es el tratamiento de la causa. En algunos casos puede ser útil el empleo de BZD al inicio del tratamiento y por periodos cortos

6.3 Trastornos de ansiedad

Las BZD son el tratamiento de elección en las crisis de pánico. En la agorafobia, la fobia social, el trastorno por estrés postraumático y el trastorno de ansiedad generalizada, son de elección los ISRS estando indicada la asociación de BZD en las primeras semanas de tratamiento durante el periodo de latencia del efecto de los ISRS. La terapia de apoyo, la psicoeducación y las diferentes psicoterapias forman parte del plan global de tratamiento, con frecuencia en combinación con psicofármacos.

7. Otros tratamientos para el insomnio

Hablamos de insomnio cuando existe una alteración en el inicio o mantenimiento del sueño, éste se percibe como insuficiente y no reparador y afecta al rendimiento diurno

Podemos diferenciar: insomnio primario e insomnio secundario a:

- Factores ambientales
- Trastornos somáticos
- Trastornos psiquiátricos
- Fármacos
- Uso/abuso y abstinencia a sustancias

7.1 Tratamiento del insomnio primario

Medidas no farmacológicas.

- Psicoeducación
- Medidas de higiene del sueño
- Tratamientos conductuales (relajación)
- Tratamientos cognitivos (reestructuración cognitiva)

Medidas farmacológicas:

Insomnio de conciliación. Hipnóticos de acción corta

- Brotizolam
- Midazolam
- Triazolam
- Zaleplon
- Zolpidem

Insomnio de mantenimiento. Hipnóticos de acción media o prolongada

- Lormetacepam
- Loprazolam
- Quacepam
- Zoplicona

Despertar precoz

- Fluracepam
- Lormetazepam
- Quacepam

Bibliografía

En general se puede consultar el tema en multiples tratados de psicofarmacología o de psiquiatría.

En este caso se han consultado

:

Salazar,M.; Peralta, C.; Pastor,J. “Tratado de psicofarmacología” Ed. Panamericana. Buenos Aires , Madrid, 2004

Stephen M. Stahl “Psicofarmacología esencial” Ariel neurociencia. 2ª edición.2002

Kaplan, H.; Sadock,B: “Manual de farmacoterapia en Psiquiatría”.Waverly hispanica s.a. Argentina 1993.

Rahola J y cols “lo que siempre quiso saber de los psicofármacos...” 2ª edición. 2000

Bueno, A. Y cols “Psicofarmacología clínica” .Salvat editores. Barcelona 1988

Casas, M. y cols “Psicofarmacología de las drogodependencias” fundació promédica. Barcelona 2002.

American Psychiatric Association. Informe del grupo de trabajo “Benzodiacepinas: Dependencia, toxicidad y abuso” Nuevas generaciones de neurociencias. Barcelona 1994.