

Dependencia de benzodiazepinas: Clínica y tratamiento.

Dra. Marta Torrens

Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías.

Hospital del Mar. Barcelona

1.- INTRODUCCION

Las benzodiazepinas constituyen uno de los medicamentos más prescritos en la práctica médica. La prevalencia del consumo de benzodiazepinas estimada en la población general presenta grandes variaciones entre los países y en función de la pauta, pero en general se mantiene en tasas elevadas. Entre el 10 y el 20% de la población de los países occidentales reconoce el consumo de benzodiazepinas en el último año, y entre el 1 y el 3% las ha consumido diariamente durante más de un año. En general se observa un mayor consumo en mujeres, en personas de 50 a 65 años y una utilización de benzodiazepinas hipnóticas más elevada que la de las ansiolíticas. En España, el 4.2% de la población mayor de 16 años ha consumido sedantes e hipnóticos en alguna ocasión. Las indicaciones principales de estos medicamentos son el tratamiento de la ansiedad y del insomnio. También son los medicamentos de elección en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol y, cuando se administran de forma intravenosa, se emplean en el control del estado epiléptico y como sedantes preoperatorios.

En general las benzodiazepinas suelen presentar pocas interacciones con otros fármacos y los efectos secundarios son poco frecuentes, generalmente leves y pueden

corregirse fácilmente ajustando la dosis. Sin embargo, se ha demostrado que las benzodiazepinas pueden dar lugar a problemas de abuso y dependencia.

2.- ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS:

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas ejercen sus efectos fisiológicos mediante su unión a una subunidad del receptor GABA. El receptor GABA consta de un canal iónico y varias subunidades que se fijan a diferentes sustancias: una subunidad se fija al alcohol, otra a las benzodiazepinas y otra a los barbitúricos.

La subunidad que se fija a las benzodiazepinas se ha denominado: *receptor benzodiazepínico*. Las benzodiazepinas que aumentan el efecto del GABA se denominan *agonistas*.

El GABA es el neurotransmisor inhibitor mayor del SNC, y las sinapsis GABA, distribuidas a través del cerebro y la medula espinal, constituyen alrededor del 40% de todas las sinápsis. La función fisiológica de las sinapsis gabérgicas es modular la polarización de las neuronas. El receptor GABA lo consigue mediante la apertura o el cierre de los canales de cloro. La apertura de los canales de cloro permite que entren más iones cloro al interior de la célula. El flujo de iones cloro cargados negativamente aumenta el gradiente eléctrico a través de la membrana celular y convierte a la neurona en menos excitable. El cierre de los canales disminuye la polarización eléctrica y convierte a la célula en más excitable.

La unión de un agonista al receptor benzodiazepínico facilita el efecto del GABA

(abre el canal de cloro). Los efectos clínicos son la reducción de la ansiedad, la sedación y el aumento del umbral anticonvulsivante.

Las sustancias que se unen al receptor y cierran el canal del cloro producen un efecto opuesto: son ansiogénicas y disminuyen el umbral anticonvulsivante. Algunos componentes como las betacarbolinas, que producen los efectos opuestos a los de los agonistas benzodiazepínicos se denominan *agonistas inversos*.

Algunos componentes se unen al receptor benzodiazepínico pero no aumentan ni disminuyen el efecto del GABA. En ausencia de agonistas benzodiazepínicos o agonistas inversos, son ligandos neutros (se unen al receptor y bloquean los efectos tanto de los agonistas como de los agonistas inversos). En consecuencia, los agonistas neutros se suelen denominar *antagonistas*. Si el receptor es ocupado a continuación por un agonista o un agonista inverso, el agonista neutro desplazará al agonista o agonista inverso. El desplazamiento del agonista benzodiazepínico tiene utilidad clínica. Por ejemplo, el antagonista benzodiazepínico flumazenil revierte la sedación producida por la sobredosis de benzodiazepinas.

La interacción de los receptores benzodiazepínicos con sus ligandos son muy complejas. La unión de los ligandos pueden alterar la farmacología del receptor (por ejemplo alterar el número de receptores o cambiar la afinidad del ligando por el receptor).

3.- ABUSO Y DEPENDENCIA DE LAS BENZODIAZEPINAS

La mayoría de los individuos que no son ansiosos no encuentran que los efectos de las benzodiazepinas sean reforzadores o placenteros y por consiguiente, las benzodiazepinas no suelen utilizarse con fines recreativos.

Las investigaciones sobre la dependencia de las benzodiazepinas pueden diferenciarse entre las que se focalizan en el abuso de dosis altas y las que se focalizan en el desarrollo de dependencia tras el uso crónico a dosis terapéuticas.

En general podemos clasificar los pacientes que desarrollan dependencia de benzodiazepinas en:

3.1)- Politoxicómanos que también consumen benzodiazepinas.

3.2)- Alcohólicos y pacientes que abusan de las benzodiazepinas que se les ha prescrito para el tratamiento de la ansiedad crónica o el insomnio.

3.3)- Pacientes con depresión o trastornos de pánico a los que se les ha prescrito dosis altas de benzodiazepinas durante períodos de tiempo prolongados.

3.1)- Los politoxicómanos pueden tomar benzodiazepinas para mejorar los efectos adversos de la cocaína, como automedicación del síndrome de abstinencia de la heroína o del alcohol, para aumentar los efectos de la metadona, para "colocarse" cuando no disponen de otras drogas. Rara vez las benzodiazepinas son sus drogas preferidas. Incluso aunque el uso que realizan de las benzodiazepinas no pueda calificarse como "abuso" desde el punto de vista de los criterios del DSM-IV, suele

decirse que estos individuos abusan de las benzodiazepinas puesto que su consumo se realiza fuera del contexto del tratamiento médico y es parte del patrón de policonsumo de drogas. Además, las benzodiazepinas suelen obtenerse en el mercado ilegal.

3.2).- Los alcohólicos y los pacientes abusadores que reciben tratamiento por ansiedad crónica o por insomnio, son los candidatos más importantes a desarrollar dependencia de benzodiazepinas. Pueden recibir benzodiazepinas por períodos de tiempo prolongados y pueden estar biológicamente predispuestos a desarrollar dependencia de las benzodiazepinas, puesto que en estos sujetos los efectos subjetivos de las benzodiazepinas pueden ser diferentes.

3.3).- Los pacientes con depresión o trastornos de pánico pueden seguir tratamiento con benzodiazepinas a dosis altas durante períodos de tiempo prolongados. Algunos de estos pacientes desarrollaran dependencia de las benzodiazepinas que, en este contexto, no es exactamente lo mismo que el trastorno por abuso/dependencia de benzodiazepinas.

4.- SINDROMES DE ABSTINENCIA DE BENZODIAZEPINAS

Los primeros trabajos sobre los síndromes de abstinencia de las benzodiazepinas sugerían que estos efectos ocurrían a dosis altas, y que estos síndromes eran muy poco frecuentes en los pacientes que estaban recibiendo dosis terapéuticas. Sin embargo estudios posteriores indicaron que también podían ocurrir en pacientes que estaban

recibiendo dosis terapéuticas de algunas benzodiazepinas y que la incidencia de éstos varía entre el 5% y el 35% en pacientes en tratamiento con benzodiazepinas por lo menos durante un mes. Así pues actualmente se acepta que el consumo crónico de benzodiazepinas puede producir dependencia física y aparición de un síndrome de abstinencia, tanto tras el uso a dosis superiores a las terapéuticas, como tras el uso a dosis terapéuticas durante un tiempo prolongado.

4.1).- Síndrome de abstinencia de las benzodiazepinas a dosis altas

Los estudios en humanos establecieron que las dosis altas de clordiazepóxido y diazepam tomadas durante un mes o más producían un síndrome de abstinencia clínicamente similar al síndrome de abstinencia producido por las dosis altas de barbitúricos.

Los signos y síntomas de la abstinencia de benzodiazepinas incluyen: ansiedad, temblores, insomnio, pesadillas, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión postural, convulsiones, síndrome confusional, hiperpirexia y muerte. El cuadro suele aparecer a las 24-48 horas del cese de administración de una benzodiazepina de vida media corta o a los 3-8 días de una de vida media larga.

4.2).- Síndrome de abstinencia de las benzodiazepinas a dosis bajas

También se le denomina síndrome de abstinencia a dosis terapéuticas, síndrome de abstinencia a dosis normales o síndrome de retirada de las benzodiazepinas.

4.2.1.- Factores de riesgo:

Benzodiazepinas:

En terapéutica disponemos de más de 40 benzodiazepinas diferentes. De las 15 de mayor utilización (alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam), se han descrito efectos tras la retirada de su uso crónico en todas ellas, excepto con el midazolam que suele usarse sólo de forma aguda o subaguda. En la actualidad no está claro cuales son los componentes individuales que se asocian más con los efectos de retirada. Probablemente las benzodiazepinas de vida media corta se asocian más con estos efectos debido a sus características farmacocinéticas: en una pauta de una dosis diaria, los niveles de estos componentes es más probable que disminuyan hasta concentraciones indetectables. Por el contrario las benzodiazepinas de vida media larga como el diazepam y el flurazepam se asocian con menos probabilidad con efectos de retirada debido a sus niveles prolongados del fármaco primario o sus metabolitos activos. Muchos estudios sugieren que el alprazolam es la benzodiazepina que presenta más síndromes de retirada, aunque los estudios de correlación farmacocinética/farmacodinámica apoyan que tales efectos se deben más a la dosis y la duración que a efectos específicos del alprazolam. Por otra parte algunos investigadores han sugerido que las benzodiazepinas de elevada potencia se asocian con mayor probabilidad con efectos de retirada probablemente debido a una elevada afinidad del receptor, aunque las evidencias neuroquímicas no apoyan esta hipótesis.

Dosis

Aunque en general se asume que la probabilidad de aparición de los efectos de retirada aumentan con la dosis, las evidencias que apoyan esta asociación son limitadas. Los estudios recientes de los pacientes recibiendo tratamiento crónico con alprazolam indican que los efectos de retirada aumentan a dosis altas y además sugieren que hay un umbral a partir del cual los efectos de retirada son mucho menos probables.

Duración

En general se admite que la mayor duración del tratamiento con benzodiazepinas predispone a la aparición de efectos de retirada.

Personalidad

No está clara la existencia de factores de personalidad predisponentes a la aparición de síndrome de abstinencia de las benzodiazepinas a dosis bajas.

4.2.2.- Clínica

El síndrome de retirada o abstinencia tras el uso de benzodiazepinas es variable según su naturaleza, gravedad y duración. En general tras la retirada de benzodiazepinas pueden ocurrir cuatro situaciones:

- ausencia de efectos
- síntomas de rebote,
- síntomas de abstinencia
- recaída

Síntomas de rebote

Generalmente caracterizado por síntomas parecidos a los síntomas premórbidos pero más intensos.

Suelen aparecer 1-2 días después el cese de la administración de una benzodiazepina de vida media corta o 3-8 días después del de una de vida media larga. Presenta una duración de 7-14 días.

Síntomas de abstinencia

Generalmente caracterizados por síntomas de descarga simpática y síntomas premórbidos asociados: ansiedad, agitación, taquicardia, palpitaciones, anorexia, visión borrosa, calambres musculares, insomnio, pesadillas, confusión, espasmos musculares, psicosis, hipersensibilidad a la luz y los ruidos y parestesias.

Los signos y síntomas suelen aparecer 1-7 días tras la última administración de la benzodiazepina o tras la reducción importante de la dosis.

Recaída

Implica la reaparición de los síntomas premórbidos. Los síntomas emergen cuando cesa la administración de la benzodiazepina y no mejoran con el tiempo.

5.- ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE LAS BENZODIAZEPINAS

5.1.)- Farmacología conductual

En general los resultados de los estudios de farmacología conductual de las benzodiazepinas indican que los síndromes de retirada de benzodiazepinas probablemente: 1)- se relacionan con el desarrollo de tolerancia y probablemente ocurren sólo cuando hay un cierto grado de tolerancia; 2)- dependen de la configuración del receptor benzodiazepina/GABA_A; 3) implican a múltiples sistemas de neurotransmisión más allá del sistema GABA_A.

5.2.- Efectos neuroquímicos

Desde que hace 15 años se identificaron los lugares de fijación de las benzodiazepinas, se han realizado múltiples estudios sobre el efecto de la administración crónica de benzodiazepinas en experimentación animal. En general los datos indican que la tolerancia a las benzodiazepinas y los efectos de retirada correlacionan con alteraciones en la función del receptor benzodiazepínico y del receptor GABA_A, aunque las bases moleculares de estos cambios permanecen por definir.

6)- TRATAMIENTO

6.1.- Desintoxicación

6.2.- Prevención de recaídas

6.3.- Prevención del abuso

6.1.- Desintoxicación

Las situaciones clínicas en las que está indicada la desintoxicación pueden agruparse en tres categorías:

- pacientes que han seguido mantenimiento a dosis terapéuticas durante largos periodos de tiempo.
- pacientes que toman dosis supraterapéuticas
- pacientes politoxicómanos que entre otras drogas toman también benzodiazepinas.

Dosis terapéuticas

Los pacientes pueden seguir tratamiento a largo plazo de benzodiazepinas por un problema agudo y que una vez resuelto no se ha retirado el tratamiento de benzodiazepinas, por razones de enfermedad, o por diagnóstico de trastorno de ansiedad. En este grupo los pacientes han recibido benzodiazepinas a dosis terapéuticas, de forma estable, las han obtenido de forma legal y pueden estar todavía bajo los beneficios clínicos de la medicación. La determinación de si continúan siendo beneficiosas puede ser difícil y puede requerir la disminución periódica o la supresión del tratamiento. Si al disminuir la dosis reaparecen síntomas puede justificar el que se siga con el tratamiento, pero también debe considerarse la posibilidad de que se trate de un síndrome de retirada.

La desintoxicación suele realizarse utilizando la misma benzodiazepina que el

paciente está tomando. El cambio de una benzodiazepina de vida media corta a una de vida media larga no es necesario si el programa de disminución de dosis es suficientemente largo. Si hay dificultades en seguir disminuyendo la misma benzodiazepina, entonces puede sustituirse por otra de vida media larga (tabla 1).

Tabla 1.- Equivalencia de dosis de benzodiazepinas aproximadas.

Nombre genérico	dosis (mg)
Clordiazepóxido	25
Diazepam	10
Lorazepam	2
Alprazolam	1
Triazolam	0.25
Clonazepam	0.5
Oxazepam	30
Temazepam	20

Clorazepato	15
Flurazepam	30
Prazepam	10

En general la dosis debe disminuirse de la siguiente forma, el primer 50% de forma relativamente rápida, el siguiente 25% de forma más lenta y el último 25% de forma muy lenta. Esta pauta debe ajustarse de forma individual. Cuando es difícil suprimir las dosis muy bajas, pueden utilizarse otras benzodiazepinas diferentes (ejemplo el alprazolam a 1 mg puede ser difícil de suprimir y puede cambiarse por clonazepam o carbamazepina).

Dosis altas

Los pacientes que requieren desintoxicación de benzodiazepinas a dosis elevadas o supraterapéuticas constituyen un grupo pequeño de pacientes, pero tienen un riesgo elevado de sufrir síntomas de retirada que pueden ser graves como convulsiones, cuadro confusional y psicosis. Habitualmente la desintoxicación debe realizarse en régimen de ingreso y sólo en condiciones de gran garantía de soporte externo y contención puede intentarse en régimen ambulatorio y en este caso no debe disminuirse más del 5% de la dosis semanalmente.

Habitualmente se sustituye la dosis de la benzodiazepina de abuso por dosis equivalentes de una benzodiazepina de vida media larga (diazepam es la más utilizada)

administrada en dosis fraccionadas durante el primer día. Posteriormente el segundo día la dosis total administrada se disminuye en un 30% y posteriormente un 5% en los siguientes días. Si durante la disminución de dosis aparece sudoración, temblor o aumento de los signos vitales, deberá enlentecerse la disminución.

Benzodiazepinas en politoxicomanía

El consumo esporádico de benzodiazepinas (como inductores del sueño tras el uso de estimulantes), no requiere el tratamiento. Sin embargo, cuando el consumo es continuo e importante, debe tratarse como en los dos supuestos previos pero con más precaución.

Uso de otros medicamentos

También se han utilizado otros fármacos no benzodiazepínicos para tratar el síndrome de abstinencia con resultados variables en cuanto a eficacia. Entre estos fármacos destacan: buspirona, carbamazepina, clonidina, imipramina, luminal, propanolol.

Tratamientos psicológicos

Se han descrito varias técnicas que facilitan que el individuo pueda reducir sus niveles de ansiedad utilizando sus propios recursos y que son especialmente interesantes en el caso de dependencia de benzodiazepinas. Estas técnicas incluyen la relajación muscular progresiva, la meditación, el entrenamiento autógeno, el biofeedback y la relajación inducida hipnóticamente. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la actualidad han sido poco esperanzadores.

6.2- Prevención de recaídas

Es un problema difícil de evaluar debido a que no existen datos fiables sobre las tasas de recaída en estos pacientes. En general la tasa de pacientes que permanecen abstinentes después de un año es aproximadamente del 50%, mientras que el 15% usan benzodiazepinas a dosis terapéuticas y sólo cuando es necesario.

Hay que resaltar que los pacientes que han sido dependientes de una benzodiazepina es difícil que se recuperen sin usar otros medicamentos. En general se observa que la benzodiazepina se sustituye por otro medicamento con actividad ansiolítica muchas veces menos efectiva o con más efectos tóxicos como el hidrato de cloral, neurolépticos o antidepresivos.

La utilización de técnicas cognitivas conductuales o estrategias conductuales especialmente diseñadas para prevenir la recaída pueden ayudar al paciente a evitar su reinicio en el consumo de benzodiazepinas.

6.3.- Prevención del abuso

La prevención del abuso de benzodiazepinas exige el control estricto de la prescripción de estos fármacos así como el diseño de un plan terapéutico que incluya los objetivos a corto plazo, y la evaluación periódica de la eficacia y la toxicidad asociada

con el tratamiento farmacológico.

No hay evidencias de que el uso ocasional y esporádico de benzodiazepinas conduzca a su abuso y dependencia. Sin embargo el uso continuado debe ser el mínimo posible y con la dosis menor posible, aunque balanceando siempre con el resultado terapéutico esperado.

Se debe, en la medida de lo posible, evitar la prescripción de benzodiazepinas a los pacientes que tengan historias de abuso o dependencia de otros medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

Allgulander C. Addiction on prescribed sedative-hypnotics. *Psychopharmacology* 1996; 11: S49-S54.

Busto U, Sellers EM. Anxiolytics and sedative/hypnotics dependence. *Br J Addiction* 1991; 86: 1647-52.

Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI, Greenblatt DJ. Anxiolytics. En: Ciraulo DA y Shader RI, eds. *Clinical Manual of Chemical dependence*. American Psychiatric Press, Inc, Washington 1991: 135-173.

Del Río MC, Prada C, Alvarez FJ. The use of medication and alcohol among Spanish population. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 253-5.

Griffiths RR y Sannerud CA. Abuse and dependence on benzodiazepines and other anxiolytic/sedative drugs. En: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1987: 1535-41.

Hoobs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hipnóticos y sedantes, etanol. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (ed). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996: 385-422.

Miller LG y Greenblatt DJ. Benzodiazepine discontinuation syndromes: clinical and experimental aspects. En: Shuster Ch R y Kuhar MJ (eds) Pharmacological aspects of drug dependence, Springer, New York, 1996, pp 263-269.

Naranjo C, Busto U. Tratamiento de la dependencia de las benzodiazepinas. En: Casas et al (eds). Adicción a psicofármacos, Ediciones en Neurociencias, Barcelona, 1993; 99-115.

Smith DE, Wesson DR. Benzodiazepines and other sedative-hypnotics. En: Galanter M y Kleber HD (eds.). Textbook of substance abuse treatment. American Psychiatric Press, Inc, Washington, 1994, pp 179-190.

Wesson DR, Smith DE, Seymour RB. Sedatives-hypnotics and tricyclics. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB (eds.). Substance abuse. A comprehensive textbook. 2nd edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992, pp 271-279.