



I Jornada Científica de Farmacología y Salud

Fármaco Salud Artemisa 2021

El abuso en el consumo de las Benzodiazepinas como causa frecuente de farmacodependencia

The abuse in the consumption of the Benzodiazepines as frequents cause
of pharmacological dependence

Alejandro Palomino Cabrera, ^{1*} Mailín Cruz González, ² Selena Vigoa Fuentes,³

¹ Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumno ayudante en Cirugía General. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa, Filial de Ciencias Médicas Manuel Piti Fajardo, San Cristóbal, Artemisa, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5377-5016>

² Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumna ayudante en Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa, Filial de Ciencias Médicas Manuel Piti Fajardo, San Cristóbal, Artemisa, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-4930>

³ Estudiante de 1^{er} año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa, Filial de Ciencias Médicas Manuel Piti Fajardo, San Cristóbal, Artemisa, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-734X>

* Autor para la correspondencia: Correo: alayn.palomiro@nauta.cu. Teléfono móvil: 54643709

Artemisa, 2021

Año 63 de la Revolución

Resumen

Introducción: a pesar de la eficacia terapéutica de las Benzodiazepinas en el manejo de la ansiedad e insomnio, se han relacionado con un alto riesgo por su uso inapropiado, abuso y dependencia.

Objetivo: caracterizar el uso excesivo de las Benzodiazepinas como una de las causas más frecuentes de farmacodependencia en la sociedad actual.

Método: se realizó un estudio de revisión bibliográfica utilizando métodos del nivel teórico y empírico como la revisión documental, a través de 34 artículos seleccionados de BVS, Scielo y Internet.

Desarrollo: una de las principales razones por las que surge controversia en la utilización de estos fármacos, es por la aparición de los fenómenos de tolerancia, siendo necesario aumentar la dosis para conseguir el efecto deseado y fenómenos de dependencia sobre todo en tratamientos prolongados, dando lugar a la aparición de la abstinencia, fenómenos que caracterizan al síndrome de dependencia a las Benzodiazepinas.

Conclusiones: las Benzodiazepinas son los psicofármacos prescritos con mayor frecuencia cuyas características farmacocinética aumentan su demanda en la sociedad debido a la inmediatez de sus beneficios. Actúan potenciando los efectos del GABA_A, lo que favorece su empleo en el tratamiento del insomnio y la ansiedad. La sedación excesiva, hipotonía, somnolencia, disminución de los reflejos, entre otros, representan los principales efectos adversos de este grupo. Su uso crónico se relaciona con la aparición de síntomas de tolerancia y abstinencia que caracterizan al síndrome de dependencia a las Benzodiazepinas por lo que aparece la necesidad urgente de emprender medidas que modifiquen esta situación.

Palabras clave (DeCS): benzodiazepinas; farmacodependencia; psicofármacos; exceso; ansiolíticos.

Introducción

Antecedentes.

En general, la farmacodependencia se presenta con gran variedad interindividual, pues hoy personas capaces de consumir sustancias adictivas con moderación o de forma ocasional o social, mientras que otras, tras un breve o largo período de consumo se convierten en consumidores compulsivos de una o varias sustancias de ellas y presentan grandes dificultades para abandonar dicho consumo. En la base de toda farmacodependencia coinciden siempre tres constantes ¹:

- Existencia de un producto o compuesto psicoactivo, cuyos efectos son considerados merecedores de ser reexperimentados. Una sustancia es psicoactiva si altera alguna función del Sistema Nervioso Central (SNC), si provoca cambios perceptuales en el humor, en la cognición o en la conducta.
- Instauración de un acondicionamiento de tipo operante en el cual el fármaco actúa como elemento reforzador.
- Presencia de diferentes estímulos que se presentan simultáneamente en la administración de las sustancias y pueden quedar asociados a ellas o a sus efectos.

Las benzodiacepinas (BZD) constituyen uno de los fármacos más prescritos en la práctica médica debido a su eficacia y rápido inicio de efecto terapéutico ². Estos fármacos son generalmente prescritos para el control de la ansiedad y el insomnio, aun cuando también se emplean de forma menos frecuente para la tensión muscular, como anestésico preoperatorio y en el manejo de la abstinencia alcohólica ³.

A pesar de su ya probada eficacia terapéutica en el manejo de los trastornos de ansiedad principalmente, las BZD se han relacionado con un alto riesgo por su uso inapropiado, abuso y dependencia ^{3; 4; 5}.

Los efectos reforzadores son los responsables de la actividad de gran parte de las sustancias adictivas y están relacionados con sistemas dopaminérgicos originados en el

área tegmental ventral y se conectan con el núcleo accumbens, de forma directa o indirecta, con la corteza límbica, el pálido ventral y la corteza prefrontal, lo que constituye el haz proencefálico medial ¹.

A diferencia de la dependencia a otras sustancias, la de BZD es una condición generalmente circunscrita a un marco terapéutico ⁶, ya que el primer contacto con una BZD ocurre frecuentemente en un contexto clínico relacionado con una prescripción médica. Así, los pacientes con trastornos psiquiátricos corren un mayor riesgo de presentar dependencia a BZD en comparación con otros grupos diagnósticos ⁷.

El síndrome de la dependencia a BZD ha sido descrito generalmente por la presencia de síntomas de tolerancia y abstinencia ⁵. Sin embargo, el valorar la experiencia subjetiva como la presencia de la recompensa ante los efectos placenteros durante el uso de BZD, la compulsión hacia el consumo y el temor ante la posibilidad de presentar síntomas de abstinencia permite apreciar otras dimensiones de este fenómeno, que podrían facilitar la detección oportuna de la dependencia y disminuir el subdiagnóstico existente.

Se ha descrito que aquellos pacientes con diagnósticos de trastornos psicóticos o trastornos afectivos son tratados con BZD para el manejo de síntomas relacionados con la ansiedad y que éstos pueden desarrollar patrones de abuso o dependencia ^{8; 9; 10}. Los individuos que abusan de drogas estimulantes se administran con frecuencia este medicamento para calmar su estado anímico ¹.

En el año 2015, un 18,7 % de la población con edades comprendidas entre los 15-64 años reconoció haber tomado alguno de estos fármacos en su vida ¹¹.

Se realizó un estudio en el 2017, en el que participaron diferentes centros de atención primaria europeos, con el fin de determinar cuáles son los factores relacionados con el consumo a largo plazo, seleccionando de sus bases de datos aquellos individuos que presentaban depresión, ansiedad o insomnio, a los cuales se prescribieron benzodiazepinas durante periodos de tiempo superiores a los tres meses ¹².

De esta forma, se pueden destacar aspectos socio-demográficos, entre los que se encuentran la edad avanzada de los pacientes, ingresos económicos medio-bajos,

estado educativo medio, no presentar bienestar social, así como ausencia de estructura familiar y presencia de dolores crónicos o enfermedades en la vejez, situaciones en las que se debería sustituir el consumo de dichas benzodiazepinas por el consumo de otros psicótrpos ¹³.

Actualmente, el alcohol y el tabaco son las sustancias más consumidas en España, seguidas de las benzodiazepinas, lo que lleva a este país a situarse por encima de la media europea en el consumo de ansiolíticos, tras experimentarse un aumento en la prescripción de las mismas a partir de la crisis económica que se inició en el año 2008 ¹⁴.

Otro estudio realizado en España mostró que un 18 % de los pacientes con diagnósticos distintos a los trastornos de ansiedad o trastornos afectivos mostraron dependencia a benzodiazepinas ¹⁵.

En México, la prevalencia de la dependencia a las BZD es difícil de determinar. Sin embargo, los datos de la última Encuesta Nacional de Adicciones muestran que los tranquilizantes – donde se incluyen las BZD– son las drogas médicas de prescripción más empleadas tanto en hombres como en mujeres de 12 a 65 años de edad (entre 0,4 y 0,7 %) ⁸.

Justificación del estudio:

Las Benzodiazepinas, como consecuencia de su rapidez de acción, presentan una gran aceptación entre los consumidores, pues sus beneficios son inmediatos; sin embargo, los efectos adversos asociados a su consumo prolongado son muy poco conocidos, lo que los convierte a día de hoy, en uno de los medicamentos más problemáticos; ya que se ha demostrado que a medida que la duración del tratamiento se prolonga en el tiempo, la relación beneficio – riesgo es menos favorable, debido a la posible aparición de dependencia tanto psicológica como física, tolerancia, trastornos cognitivos, riesgos de caídas así como síndrome de abstinencia tras su retirada brusca. Es por ello que se planteó el siguiente problema de investigación:

Problema científico:

¿Qué características tiene el abuso de las benzodiazepinas y cómo influye en la aparición del síndrome de dependencia a estos medicamentos?

Objetivos

Objetivo general:

Caracterizar el uso crónico y/o excesivo de las Benzodiazepinas como una de las causas más frecuentes de farmacodependencia en la sociedad actual.

Objetivos específicos:

1. Definir las Benzodiazepinas y la farmacodependencia.
2. Describir sus principales características farmacocinéticas y el mecanismo de acción de las Benzodiazepinas.
3. Identificar sus principales aplicaciones terapéuticas y reacciones adversas.
4. Caracterizar el síndrome de dependencia a las Benzodiazepinas.

Método

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica utilizando métodos del nivel teórico y empírico como la revisión documental, a través de 34 artículos seleccionados de BVS, Scielo e Internet.

Desarrollo

La farmacodependencia o simplemente dependencia, es una forma especial de adicción derivada del consumo reiterado de fármacos, de cualquier sustancia que sirva para prevenir, curar, aliviar la enfermedad o para reparar sus consecuencias. Es un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos biológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta. Los psicofármacos usados para tratar los problemas mentales, son los más susceptibles de causar farmacodependencia ¹.

Las Benzodiazepinas son de los grupos más prescritos de la farmacopea, poseen un anillo aromático (benceno) fusionado con un anillo de siete miembros (diazepina) caracterizadas por tener dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1,4 o 1,5 y siempre sustituidas en la posición siete, bien por un átomo de cloro o por un grupo nitro ¹⁶.

Todas ellas, tienen un perfil de actividad farmacológica común, diferenciándose en sus propiedades farmacocinéticas; las cuales están determinadas por las cuatro posibles sustituciones que pueden ser modificadas en su estructura sin pérdida de actividad. Sin embargo, comparten una marcada liposolubilidad, lo que posibilita una rápida absorción, y en consecuencia, el resultado del efecto es prácticamente inmediato; presentándose así, como la mejor opción para el tratamiento de estos trastornos en cortos períodos de tiempo. Además, sufren redistribución, por su afinidad a tejido adiposo, y tras su metabolización, son excretadas en su mayoría, como conjugados en orina ¹⁷.

Principales características farmacocinéticas ¹⁶:

Absorción: completa por vía oral. El pico de concentración se alcanza alrededor de la hora de su administración. La absorción es rápida en Diazepam y Medazepam; intermedia en Clordiazepóxido y Nitrazepam y lenta en Temazepam, Oxazepam y Lorazepam. La vía intramuscular resulta en absorción más rápida, pero más irregular.

Distribución: se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas y su alta liposolubilidad se relaciona con su cúmulo gradual en la grasa; en consecuencia, su volumen de distribución es alrededor de 1 L/kg de peso corporal para la mayoría de las BDZ, y se incrementa en los ancianos. La concentración en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) es similar a la del plasma.

Metabolismo: metabolizada ampliamente por sistemas microsomales hepáticos. Muchos de sus metabolitos activos se biotransforman más lentamente, por lo que la duración del efecto puede guardar poca relación con el tiempo de vida media ($t_{1/2}$).

Excreción: excretadas como glucurónidos por la orina. También se eliminan por la leche materna. La duración de acción de las BDZ es muy variable.

En relación a su mecanismo de acción, son agentes depresores del SNC, más selectivos que otras drogas como los Barbitúricos, que actúan particularmente sobre el sistema límbico¹, se comportan como moduladores del receptor GABA_A, situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico. Se trata de una proteína pentamérica transmembrana, formada por cinco subunidades que se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable al cloro. De esta forma, las benzodiazepinas se fijan de manera específica a un sitio concreto localizado en el complejo molecular del receptor GABA_A (en la interfase entre las subunidades α y γ), dando como resultado una modulación alostérica y cooperativa que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de apertura del canal del cloro en respuesta al GABA, permitiendo la entrada de estos iones, que median la respuesta sináptica inhibitoria rápida, esto lo hacen sin afectar significativamente la conductancia ni la duración de cada apertura; esto se traduce en un estado de hiperpolarización de la neurona, disminuyendo así, la neurotransmisión por inhibición de la formación de potenciales de acción. Por lo tanto, potencian los efectos del principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central^{16; 18}.

Aplicaciones terapéuticas

Las BDZ se caracterizan por ejercer un cuádruple efecto farmacológico: ansiolíticos, sedantes o hipnóticos, anticonvulsivos y miorelajantes. Estos cuatro componentes del

efecto aparecen en cada BDZ en una proporción distinta, lo que determina su perfil de acción ¹.

Insomnio

Uno de los principales motivos por el que se recetan las benzodiazepinas es para el tratamiento de la arquitectura del sueño en pacientes con insomnio, pues a corto plazo, por su rapidez de acción, se presentan como los hipnosedantes de elección para la mayoría de los médicos, y es precisamente por este motivo, por el que los pacientes deciden continuar su tratamiento, excediendo la duración establecida, hechos que llevan a su uso prolongado.

No obstante, este abuso trae consigo unos resultados totalmente inesperados en la mayoría de los casos, como son una reducción de los mecanismos para construir sueño profundo y plástico, estableciéndose así una posible situación de insomnio crónico en dichos pacientes sujetos a estas benzodiazepinas; tal y como refleja un estudio realizado en Parma, conformado por 50 pacientes con insomnio crónico a pesar de un tratamiento con benzodiazepinas de larga duración ¹⁹.

Así, un ensayo clínico realizado en la Universidad de Milán en el año 2017, en el que participaron veinte pacientes con diagnóstico de insomnio crónico primario y trece controles, los cuales se sometieron a una grabación polisomnográfica nocturna completa, ha demostrado que su uso a largo plazo trae consigo una desorganización del sueño, pues se da un aumento de la primera latencia del sueño REM y una reducción del sueño de ondas lentas, lo que supone su peor calidad en estos individuos ²⁰.

Por ello, se ha investigado el efecto que ocasiona la retirada gradual de estas benzodiazepinas en la arquitectura del sueño, a través de un estudio llevado a cabo en la Universidad de Sao Paulo, del que formaron parte veinticinco pacientes con insomnio persistente que habían estado tomando benzodiazepinas por la noche durante aproximadamente seis años así como dieciocho individuos sanos de la misma edad, concluyendo con un empeoramiento del sueño en las primeras noches tras la suspensión del tratamiento debido a la aparición de insomnio de rebote. Sin embargo, al llevar un seguimiento de estos pacientes, se observa a lo largo del tiempo una mejoría de la calidad subjetiva del sueño en el 90% de los sujetos, debido a una mayor

proporción y duración del sueño de ondas lentas, fase en la que hay una mayor relajación y descanso más profundo, llegando a una mejor consolidación del dormir, situación similar a los controles (individuos que nunca han tomado benzodiazepinas) ²¹.

Ansiedad

Otra posible aplicación terapéutica de las benzodiazepinas serían los casos de ansiedad, pues en el año 2013, se llevó a cabo una revisión sistemática en la que se compararon estos ansiolíticos con antidepresivos más nuevos prescritos en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social y fobias, demostrando estas benzodiazepinas, mejoras equivalentes o incluso mayores en relación al otro grupo de fármacos. Así, las benzodiazepinas se presentaron como la terapia de elección en cuadros de ansiedad aguda, por su mayor seguridad y tolerabilidad en los pacientes ²².

No obstante, es necesaria su sustitución por otros fármacos específicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en aquellos trastornos que se excedan en el tiempo, pues se ha demostrado que uno de los principales síntomas durante la reducción gradual de las benzodiazepinas, es la aparición de ansiedad de rebote así como agitación y posible ataque de pánico ²¹, hechos que llevan a la Organización Mundial de la Salud a desaconsejar calmar la ansiedad con las mismas ya que pueden ser contraproducentes e incluso retardar la recuperación de un evento traumático ¹⁵.

Todo ello, se encuentra en oposición a un ensayo clínico realizado en Estados Unidos, en el que participaron 6949 pacientes que recibían antidepresivos y benzodiazepinas de forma conjunta y 6949 individuos que únicamente tomaban antidepresivos, demostrando que a pesar de ser muy frecuente la prescripción conjunta de antidepresivos y benzodiazepinas con el fin de prevenir los síntomas de ansiedad a corto plazo, esto se traduciría en una menor adherencia al tratamiento antidepresivo, pues como consecuencia de la mayor rapidez de acción de estas benzodiazepinas, los pacientes abandonan el consumo de estos fármacos ²³.

Abstinencia alcohólica

Así mismo, otro de los motivos frecuentes por el que se prescribe este grupo de fármacos, se corresponde con el tratamiento de los síntomas relacionados con la

abstinencia alcohólica, sin embargo, se ha establecido la posibilidad de obtener dichos resultados óptimos en estos pacientes mediante la aplicación de otras estrategias que no conlleven abuso, pues en casos de antecedentes de sustancias adictivas, estas benzodiazepinas están asociadas con un potencial abuso así como dependencia en la mayoría de los casos, existiendo por tanto una doble dependencia en estos pacientes, lo que hace más difícil llevar a cabo un tratamiento de los mismos ²⁴.

De esta forma, en base a un estudio efectuado en España, constituido por 401 pacientes alcohólicos ingresados por desintoxicación, en el que se comparan a los que abusaban de las benzodiazepinas y a los que no las consumían; se refleja un mayor deterioro cognitivo en los primeros pacientes, especialmente en los hombres, pues llevan una administración de benzodiazepinas posterior al consumo de alcohol a diferencia de las mujeres con problemas de alcoholismo en las que se ha observado un menor deterioro cognitivo pues el consumo de benzodiazepinas es previo o simultáneo al del alcohol en respuesta a la presencia de trastornos psiquiátricos y de personalidad, no existiendo por tanto, esa doble dependencia difícil de tratar ²⁵.

A pesar de su marcada seguridad, pues su dosis letal es 1000 veces superior a la dosis terapéutica, pueden producir una serie de reacciones adversas principalmente a nivel del sistema nervioso central como sedación excesiva, hipotonía, somnolencia, disminución de los reflejos, efectos paradójicos (agresividad, irritabilidad), así como amnesia anterógrada y es principalmente, por este último efecto por el que hay tener un seguimiento exhaustivo en pacientes ancianos. No obstante, una de las principales razones por las que surge controversia en la utilización de estos fármacos, es por la aparición de los fenómenos de tolerancia, siendo necesario aumentar la dosis para conseguir el efecto deseado y fenómenos de dependencia sobre todo en tratamientos prolongados, dando lugar a un síndrome de abstinencia tras el cese brusco en su administración ¹⁷.

Hoy en día, se cuestiona la correcta utilización de este grupo farmacológico, debido al enorme abuso que se encuentra de los mismos, fundamentalmente para el tratamiento de la ansiedad e insomnio, donde se recomienda una duración del tratamiento de 2-4

semanas en insomnio y de 8-12 semanas en ansiedad, incluyendo en ambos casos la retirada gradual, tiempo que se excede en la mayoría de los casos, llegando incluso a convertirse en un tratamiento crónico en algunos pacientes ²⁶.

En cambio, uno de los principales problemas que plantea el uso crónico de las benzodiazepinas se corresponde con la aparición de fenómenos de tolerancia, pues tras su consumo continuado es necesario aumentar la dosis en estos pacientes para conseguir los mismos resultados, hecho que se observa fundamentalmente cuando se buscan unos efectos inductores del sueño. Por ello, se ha intentado trabajar en este hecho, aunque a día de hoy, se desconoce el mecanismo concreto por el cual se da esta reacción adversa, concluyendo la mayoría de los informes en diferentes procesos que inducen cambios en estos receptores GABAA, perdiendo así los pacientes sensibilidad a sus dosis habituales de benzodiazepinas ²⁷.

Si bien, no ha sido posible establecer una relación causa-efecto en la aparición de la enfermedad del Alzheimer, se ha podido demostrar que el consumo de benzodiazepinas, incrementa el riesgo de demencia hasta en un 60 %, presentándose así como un marcador de riesgo en personas mayores de 65 años que tomen benzodiazepinas de vida media larga en períodos superiores a los tres meses ²⁸.

Finalmente, las benzodiazepinas presentan un elevado poder adictivo, lo que se refleja en la aparición de síndrome de abstinencia mostrando síntomas tales como elevación de la presión arterial, taquicardia, sudoración así como ansiedad e insomnio de rebote cuando se lleva a cabo una retirada de las mismas en consumidores crónicos, hechos que llevan a cuestionar su seguridad ²¹.

En lo relativo al insomnio, se ha comprobado lo relevante que es, establecer la causa del mismo antes de la administración de hipnóticos, pues un porcentaje alto de las situaciones viene dado por el consumo de alcohol o de drogas de abuso así como por trastornos físicos o psiquiátricos ²⁹.

Una de las mejores alternativas en estos casos, es instaurar medidas de higiene de sueño entre los pacientes con insomnio pues se han relacionado indirectamente las mismas con la calidad de vida y de sueño, así como con síntomas depresivos y somnolencia diurna. Además, se presentan como una importante ayuda en aquellos

sujetos que estén siguiendo una pauta de deshabitación de benzodiazepinas. Estableciendo, otra estrategia en el tratamiento de estos trastornos, sin necesidad de administrar fármacos, con el fin de evitar sus efectos secundarios asociados ³⁰.

Medidas de higiene del sueño.

- + Despertarse y acostarse todos los días a la misma hora
- + Limitar el tiempo diario en cama al tiempo necesario de sueño (7,5-8 horas)
- + Suprimir la ingesta de sustancias con efecto activador o estimulador del SNC
- + Evitar largas siestas durante el día
- + Realizar ejercicio físico, evitando las últimas horas del día por su efecto excitante
- + Evitar actividades excitantes en las horas previas al acostarse
- + Tomar baños de agua a temperatura corporal por su efecto relajante
- + Comer a horas regulares y evitar comidas copiosas cerca de la hora de acostarse
- + Practicar ejercicios de relajación antes de acostarse
- + Mantener condiciones ambientales adecuadas para dormir (temperatura, ruidos, luz, dureza de la cama...)

Otro de los fármacos que se pueden utilizar para tratar este trastorno serían los antihistamínicos con propiedades sedantes, en aquel insomnio leve de forma ocasional ya que por su mecanismo de acción pueden afectar al rendimiento del día siguiente, presentando por tanto, un efecto residual. Además, presentan una limitación como es su rápida tolerancia hipnótica, presentando insomnio de rebote tras la retirada brusca de los mismos ¹⁷.

Por otro lado, entre los posibles tratamientos destinados a hacer frente a la ansiedad en estos pacientes, se encuentran los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, los cuales han demostrado un menor potencial de dependencia que las benzodiazepinas, por lo que se señalan como el tratamiento de elección en casos de ansiedad generalizada principalmente en situaciones con problemas de adicción o dependencia. Además, los antidepresivos tricíclicos pueden producir somnolencia, permitiendo tratar así este doble problema en los pacientes ^{29; 31}.

A día de hoy, con el objetivo principal de reducir el consumo de benzodiazepinas por parte de los pacientes, se establece un protocolo de deshabitación basado en una disminución gradual de la dosis total diaria entre un 10-25 % durante un periodo comprendido entre las cuatro y diez semanas con el ansiolítico habitual o bien sustituir por una dosis equivalente de una benzodiazepina de vida media larga como puede ser el diazepam, por su menor poder adictivo en relación a las benzodiazepinas de mayor consumo entre la población que suelen ser de vida media corta (alprazolam, lorazepam).

Se ha demostrado, que en aquellos pacientes en los que la suspensión del tratamiento ha tenido éxito, se produce una mejora en los aspectos cognitivos y psicomotores, desarrollándose menos efectos adversos.

El éxito de estas estrategias de deshabitación viene marcado por una intervención multidimensional, pues se requiere una carta informada al paciente en la que figuren los efectos secundarios de su utilización así como las pautas para abandonar su consumo y por otro lado, es necesaria la participación de distintos profesionales de la salud, tales como médicos, farmacéuticos o enfermeros que lleven un seguimiento de estos candidatos así como de psiquiatras con el fin de proporcionar un apoyo psicológico ³⁰.

Uno de los grupos en el que tienen una mayor repercusión estos fármacos es en las personas con una edad superior a los 65 años, los cuales representan los principales consumidores y a su vez, son los más susceptibles de desarrollar estos eventos adversos ³².

Además, no solo son consumidas por la población de edad avanzada, pues también son muy frecuentes entre los individuos de mediana edad, lo que lleva a destacar la importancia de una adecuada formación de los consumidores, pues se ha demostrado que uno de los factores que favorece esta dependencia, se corresponde con un nivel educativo medio-bajo. Así, una vez que sean conocedores de los riesgos derivados de su uso a largo plazo, se evitaría un abuso de estas benzodiazepinas por miedo a desarrollar dependencia u otros eventos adversos ^{13; 33}.

Por otro lado, es importante destacar que entre la población de mediana edad, la mayoría de prescripciones en tratamientos de larga duración se corresponden fundamentalmente con benzodiazepinas de vida media corta tales como lorazepam y

alprazolam, las cuales a pesar de minimizar la somnolencia y sedación residual, presentan un mayor poder de adicción ³⁵.

Todo ello, unido a su elevado poder adictivo y a una relación beneficio/riesgo desfavorable a medida que se prolonga su tratamiento, hace necesario limitar estas prescripciones por parte de los facultativos a aquellas situaciones en las que los pacientes presenten una ansiedad o insomnio severo, en la dosis efectiva lo más baja posible y en un periodo de tiempo limitado, de 2 a 4 semanas en casos de insomnio o de 8 a 12 semanas en ansiedad, incluyendo en ambos casos su retirada gradual que ha de ser progresiva.

Conclusiones

Las Benzodiazepinas son los psicofármacos prescritos con mayor frecuencia cuyas características farmacocinéticas hacen que sea un grupo de medicamento muy demandado entre la sociedad debido a la inmediatez de sus beneficios. Estas actúan potenciando los efectos del principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central ($GABA_A$), lo que favorece su empleo en el tratamiento del insomnio y la ansiedad. La sedación excesiva, hipotonía, somnolencia, disminución de los reflejos, efectos paradójicos (agresividad, irritabilidad) y la amnesia anterógrada, representan los principales efectos adversos provocados por este grupo de farmacológico. Su uso crónico se relaciona con la aparición de síntomas de tolerancia y abstinencia que caracterizan al síndrome de dependencia a las BDZ por lo que aparece la necesidad urgente de emprender diferentes medidas que modifiquen esta situación.

Recomendaciones

1. Promover la utilización de esta revisión bibliográfica como material complementario en la asignatura Bioestadística médica, por los estudiantes de 1^{er} y 2^{do} año de medicina y las tecnologías; así como para los estudiantes de 3^{er} año de Medicina que se encuentran recibiendo la asignatura Farmacología Clínica, para preparar a los futuros profesionales acorde a los tiempos actuales.
2. Incentivar la farmacodependencia como tema de tiempo lectivo para el pregrado en el programa docente, para preparar a los estudiantes con respecto a este tema.
3. Impartir cursos extracurriculares en la Filial Manuel Piti fajardo, para pregrado, postgrado, educadores y tecnólogos, en vistas a la capacitación en correspondencia a los tiempos actuales.
4. Promover la lucha contra la adicción a medicamentos en todos los escenarios docentes y no docentes a través del portal INFOMED y BVS, con el fin de preparar a los profesionales de la salud y los educadores de las Ciencias Médicas.

Referencias Bibliográficas

1. López Vantour A, Aroche Arzuaga A, Bestard Romero J, Ocaña Fontela N. Uso y abuso de las benzodiazepinas. MEDISAN. 2010; 14(4): [aprox. 6.p.]
2. Ayuso J. ¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas? Salud Mental. 2008; 31(1): 429–430.
3. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. Acta Psychiatr Scand. 1998; 393(Supl): 95-101.
4. Bartels S, Blow F, Brockmann L, Van Citters A. Evidence based practices for preventing substance abuse and mental health problem in older adults [Tesis]. Washington DC: Older Americans Substance Abuse and Mental Health Technical Assistance Center SAMHSA; 2006.
5. O'Brien C. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry. 2005; 66(Supl 2): 28–33.
6. Minaya O, Ugalde O, Fresan A. Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiazepinas en adultos mayores. Salud Mental. 2009; 32(2): 405–411.
7. Clark R, Xie H, Brunette M. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. J Clin Psychiatry. 2004; 65(3): 151–155.
8. Secretaría de Salud, Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. México: 2009.
9. Brunette M, Noordsy D, Xie H, Drake R. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. Psychiatr Serv. 2003; 54(2): 1395–1401.

10. Regier D, Farmer M, Rae D et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990; 26(4): 2511–2518.
11. Mataud Aznar MP, García Pérez L, Bethencourt Pérez MI, Rodríguez-Wangüemert C. Género y uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España. *Journal of Feminist, Gender and Women Studies*. 2017; 5(1): 23-31.
12. Miranda JA. Benzodiazepinas: Usos y abusos. *Rev Port Clin Geral*. 2000; 16(2): 355-357.
13. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Research*. 2017; 24(9): 221-225.
14. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18(4): 249–255.
15. Fresán A, Minaya O, Cortés López JL, Ugalde O. Características demográficas y clínicas asociadas a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes psiquiátricos. *Salud Ment [Internet]*. 2011 [citado 2021 May 25] ; 34(2): 103-109. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000200003&lng=es.
16. Yodú Ferral M. Fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central. En: Morón Rodríguez FJ, Cruz Valdés L editor. *Farmacología Clínica* tomo I. 1ra ed. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2008. p. 1-34.
17. Whalen K, Finkel R, Panavelil A. Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. En: Harvey RA, editor. *Farmacología*. 6ª ed. España: Wolters Kluwer. 2015. p. 121-135.
18. Hurlé MA, Monti J, Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. *Farmacología de los trastornos del sueño*. En: Flórez J, director. *Farmacología humana*. 6ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 447-465.
19. Scaglione F, Vampini C, Parrino L, Zanetti O. La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacología alla depressione sottosoglia. *Rev Psichiatr*. 2018; 53 (1): 5-17.

20. Manconi M, Ferri R, Miano S, Maestri M, Bottasini V. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128 (6): 875-881.
21. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res.* 2004; 38(3): 327-334.
22. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava G. Efficacy and Tolerability of Benzodiazepines Versus Antidepressants in Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2013; 82(6): 355-362.
23. Chung-Hsuen W, Farley JF, Gaynes BN. Evaluating the association of initial benzodiazepine use and antidepressant adherence among adults with anxiety disorders. *J Exp Clin Med.* 2012; 4(6): 338-334.
24. Gjertsen Klemp M, Nilsen Ellen M, Bachs L, Bjoner T, Hoiseth G. Benzodiazepine treatment for drug-dependent subjects. *NIPH.* 2007; 24(6): 1-7.
25. Monrás M, Mondón S, Jou J. Consumo de tranquilizantes en pacientes alcohólicos y su relación con los trastornos de personalidad y el deterioro neuropsicológico. *Med Clin.* 2008; 130(18): 693-695.
26. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the care on downers: The evidence of risks, benefits and alternatives. *J Clin Med.* 2018; 7 (2): 1-22.
27. Gravielle MC. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacological Research.* 2016; 109(3): 92-100.
28. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014; 349(2): 1-10.
29. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Sistema nervioso. En: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editores. *Rang y Dale. Farmacología.* 8ª ed. España: Elsevier. 2016. p. 536-546.
30. Andía Azparren A, Romero García I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra.* 2014; 22 (2): 1-13.

31. Bielli A, Bacci P, Bruno G, Calisto N, Navarro S. La controversia científico-técnica sobre las benzodiazepinas en profesionales de la salud pública de Uruguay. *Physis*. 2017; 4 (27): 933-958.
32. Fernández Álvarez T, Gómez Castro MJ, Morente Baidés C, Fernández Martínez J. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 2002; 30 (5): 297-303.
33. Laurito LD, Loureiro CP, Dias RV, Vigne P, De Menezes GB. Predictors of benzodiazepine use in a transdiagnostic sample of panic disorder, social anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*. 2018; 262(2): 237-245.
34. Granados Menéndez I, Salinero Fort MA, Palomo Ancillo M, Aliaga Gutiérrez L, García Escalonilla C. Adecuación del uso de las benzodiazepinas, zolpidem y zopiclona en problemas atendidos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2006; 38 (3): 159-164.