

# Nota Farmacológica

## Para "quitarnos el sueño": ¿usamos adecuadamente las benzodiazepinas?

### Resumen

En la presente nota se repasan las limitadas indicaciones existentes para las benzodiazepinas (BZ), principalmente insomnio transitorio y de corto plazo, y en algunos casos de ansiedad y depresión al inicio del tratamiento. Se hace hincapié en la sobreutilización de este grupo farmacológico que genera una importante dependencia en los pacientes para indicaciones no sustentadas por la evidencia científica, con el consecuente riesgo de otros efectos adversos. Se trata principalmente el tema del insomnio, su relevancia para la salud pública y su abordaje específico. En cuanto a lo farmacológico, se revisan las BZ, y las drogas no benzodiazepínicas, especialmente las llamadas drogas Z. Se hace hincapié en las estrategias conductuales del manejo del insomnio, especialmente útiles en el manejo a largo plazo.

Botargues M. Para "quitarnos el sueño": ¿usamos adecuadamente las benzodiazepinas? Evid. actual. pract. ambul. 2005;8:89-91

### Introducción

En la actualidad la indicación de las benzodiazepinas está limitada al tratamiento del insomnio transitorio y de corto plazo y en algunos casos de ansiedad y depresión al inicio del tratamiento.<sup>1-3</sup> Es normal que las personas experimenten alguna vez cierta dificultad para conciliar o mantener el sueño. Cuando esta dificultad se repite y compromete el funcionamiento normal del individuo durante el día, se lo denomina insomnio.<sup>1</sup> Representa un gran problema de salud, ya que su presencia está asociada al aumento de los accidentes automovilísticos, al desarrollo de trastornos del ánimo y depresión mayor, al consumo de alcohol, al menor rendimiento laboral y a la somnolencia diurna.<sup>2</sup> Por otro lado, las BZ pueden deteriorar el estado funcional causando confusión, pérdida de la memoria, mareos, somnolencia diurna, caídas que provocan fracturas y depresión.<sup>3-5</sup> A pesar de este potencial para provocar daño y la escasa evidencia de beneficio clínico significativo,<sup>5</sup> la utilización de BZ en algunos lugares ha crecido. En la Columbia Británica (BC), por ejemplo, creció en forma significativa entre 1996 y el año 2002.<sup>3</sup> Usualmente esta clase de drogas está dentro de los grupos más vendidos: en BC 84 millones de píldoras en 2002. Para tener una idea comparativa, en esa misma provincia de Canadá se vendieron 124 millones de píldoras de antidepresivos, 74 millones de inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes H<sub>2</sub>, 72 millones de hipocolesterolémiantes (estatinas y fibratos), 63 millones de AINE entre COX2 y comunes y 55 millones de diuréticos.<sup>3</sup>

Muchos pacientes usuarios crónicos de BZ desconocen las consecuencias deletéreas de las mismas y la poca eficacia para el trastorno de base. Si bien ellos suelen referir mejoría, la misma puede estar relacionada con la evitación del síndrome de discontinuación que se produce al suspenderlas. De las indicaciones habituales de uso focalizaremos la atención en el insomnio ya que a pesar de sus limitaciones tienen pocos sustitutos.

### Algunos Datos Epidemiológicos

El insomnio es un problema común que afecta aproximadamente al 20% de la población. Hasta 40% de la población en países industrializados ha tenido algún episodio transitorio de disturbio del sueño. Puede presentarse en cualquier persona, aunque se observa más frecuentemente en mujeres, ancianos y personas solas (separados, divorciados o viudos).

### Tratamiento con drogas

La indicación precisa de tratamiento farmacológico es el insomnio transitorio o de corto plazo, no habiendo casi ninguna evidencia de la eficacia de estas medicaciones durante más de algunas semanas<sup>6</sup>, con algunas excepciones anecdóticas como un trabajo con eszopiclona en el cual el seguimiento fue durante seis meses.<sup>7</sup> Con el uso prolongado se puede producir tolerancia del efecto sedante, lo que conduce a una escalada de la dosis, por lo cual se

deben evitar en personas con tendencia a la adicción como alcohólicos, sujetos con el antecedente de uso de benzodiazepinas en dosis altas, personas que utilizan gran parte de su tiempo en conseguir las recetas, etc. Antes del inicio de la medicación el paciente deberá conocer que no está recomendado el uso de estos agentes por más de tres semanas.

Existen fundamentalmente dos grupos de drogas muy usadas para su tratamiento: las BZ y los fármacos no benzodiazepínicos. Estos últimos han ganado tanta aceptación que están desplazando a las BZ y están en rápido desarrollo. Son las llamadas drogas Z (zolpidem, zopiclona y eszopiclona). En pacientes con insomnio secundario a depresión, los antidepresivos con mayor poder sedativo (amitriptilina, nortriptilina, paroxetina, doxepina y trazodone) constituyen una buena alternativa.

Si bien un concepto clásico era que para el tratamiento del insomnio de conciliación se preferían drogas de rápido comienzo de acción y de vida media corta y para el tratamiento del insomnio de mantenimiento, drogas de vida media más prolongada, las recomendaciones actuales basadas en la evidencia proponen que no se utilicen drogas de vida media mayor que 10 horas.<sup>8</sup>

### Hipnóticos no benzodiazepínicos

En este grupo se encuentran drogas que intensifican la transmisión del ácido Gama-amino-butírico como las BZ pero tienen mayor selectividad sobre los receptores BZ<sub>1</sub>, que se cree tienen más efecto sobre la inducción del sueño: zolpidem, zaleplon y eszopiclona, que se diferencian por la duración de su efecto. Todos tienen la particularidad de no producir acumulación, no tener metabolitos activos y requerir ajuste de la dosis en ancianos (ver Cuadro 1).

Comparten con las BZ la falta de eficacia en el largo plazo, por lo cual es importante tener ciertas consideraciones cuando se administran en forma crónica (ver adelante). Aunque algunos todavía están en evaluación existirán en breve varias alternativas no BZ para elegir, de acuerdo a la duración deseada del efecto:

- **Zaleplon:** es de vida media ultracorta (una hora).
- **Zolpidem:** tiene un comienzo de acción rápido y una duración corta (dos a cuatro horas). No produce somnolencia al día siguiente y casi no hay reportes de insomnio de rebote con la supresión, aunque se han descrito casos leves. Se indica 10mg antes de acostarse.
- **Eszopiclona:** está en investigación y tiene una vida media de cuatro a seis horas.

A pesar de todo esto, una reciente editorial del British Medical Journal<sup>9</sup> sintetiza del siguiente modo la evidencia aportada por una excelente revisión sistemática<sup>8</sup> del Instituto Nacional del Reino Unido para la Excelencia Clínica (NICE): "Aunque inicialmente promocionados como superiores a las BZ en términos de sedación

diurna, dependencia y supresión, las drogas Z no han cumplido las expectativas esperadas. Con respecto a la calidad de la evidencia, de 17 estudios clínicos controlados con un total de 1284 pacientes, todos financiados por la industria farmacéutica, los resultados finales fueron pobre y selectivamente reportados a favor de los hallazgos positivos, los comparadores utilizados eran subóptimos, la duración demasiado corta (máximo 6 semanas), y se hacía hincapié en resultados secundarios como algunas variables del sueño. Con respecto al riesgo-beneficio, no se encontraron diferencias consistentes entre las BZ y las drogas Z en relación a la efectividad o a la seguridad. En lo que respecta a la costo-efectividad, al ser las drogas Z más costosas y no superiores, tampoco se consideran costo-efectivas.<sup>9</sup>

## Benzodiacepinas

Si bien en la última década las BZ fueron desplazadas por las no BZ comentadas anteriormente, describiremos las BZ de uso más frecuente (ver Cuadro 1).

- **Lorazepam:** si bien es una de las BZ más seguras para los ancianos, no está directamente aprobada como hipnótico aunque es ampliamente usada.

- **Midazolam:** tiene comienzo de acción rápido y duración corta, por lo que induce el sueño rápidamente sin producir sedación al día siguiente. Muy útil para el insomnio de conciliación. Se indica en dosis de 7,5 a 15mg por la noche.

- **Triazolam:** Actualmente no recomendada. En Europa se ha dejado de utilizar y no se comercializa en Argentina. Tiene comienzo de acción rápido y duración corta, por lo que induce el sueño rápidamente sin producir sedación al día siguiente. Su principal inconveniente son sus efectos adversos (somnia, mareos, insomnio de rebote con la supresión, fatiga y pérdida de la coordinación, deterioro de memoria reciente, confusión, hiperexcitabilidad, depresión, conductas violentas y psicóticas). Por esto, se recomienda una dosis de 0,125 (en ancianos) a 0,25mg por noche y no más de diez noches de uso.

- **Flunitrazepam:** Actualmente no recomendada. Por su larga duración de acción y su efecto acumulativo, en la actualidad se recomienda no usarla, si bien podría ser la única BZ alternativa disponible en Argentina para el insomnio de mantenimiento o despertar temprano, común en ancianos. Su uso en este grupo etario es más que problemático ya que la acumulación de la droga puede predisponer a caídas.<sup>4</sup> Puede producir sedación diurna, lo cual limita también su utilidad. Se le atribuyen todos los efectos adversos mencionados en triazolam. Por estas características se trata de evitar su indicación. Cuando se la utiliza se indican 1 a 4mg media hora antes de ir a dormir.

En todos los casos los principales efectos adversos son: sedación diurna, incoordinación motora, tiempo lento de reacción, trastornos de la memoria anterógrada y retrógrada (amnesia) estados confusionales, síndrome de supresión, insomnio de rebote, depresión respiratoria, tolerancia al efecto de la droga y potencial abuso.

El **trazodone** es una de las drogas más recomendadas en insomnio asociado a depresión mayor por su poder sedativo, su menor efecto anticolinérgico (en esto supera a los tricíclicos) y su acción más corta. Sin embargo comparte algunos de los efectos de los agentes heterocíclicos como hipotensión y priapismo. La dosis es de 50 a 400mg por día, siendo la más habitual 25 a 100mg.<sup>10</sup>

**Cuadro 1:** Drogas más usadas para el tratamiento del insomnio.

Familia	Droga	Dosis		Vida media en horas	Comentarios
		Adultos	Ancianos o pacientes debilitados		
Benzodiacepinas	Midazolam	7,5 a 15mg	7,5mg	2 a 8	
	Temazepam	15 a 30mg	7,5 a 15mg	8 a 15	Duración intermedia sin metabolitos activos
	Lorazepam	1 a 2mg	0,5 a 1mg	12 a 15	No hipnótico pero muy usado
No Benzodiacepinas	Zolpidem	10mg	5mg	2 a 3	Evitar en insuficiencia hepática o renal
	Zaleplon	10mg	5mg	1	
	Zopiclona	7,5mg	3,75mg	2 a 4	Gusto metálico, sueño, trastornos gastrointestinales, cefalea, irritabilidad
	Eszopiclona	3mg	2mg	4 a 6	No aprobado aún por la FDA

El fruzepam es otra BZ que, como el triazolam o el flunitrazepam, no es actualmente aconsejada.

## ¿Qué se puede hacer entonces como alternativa? Abordaje conductual.

Existe evidencia proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorizados y controlados acerca de la eficacia de las intervenciones conductuales. Han mostrado reducir el tiempo de conciliación del sueño entre 15 y 30 minutos y el número de despertares entre uno y tres por noche.

Los agentes farmacológicos suelen ser más eficaces para aliviar el insomnio transitorio, no existiendo evidencia de su eficacia a largo plazo, mientras que las intervenciones conductuales producen efectos más sostenidos. En el Cuadro 2 se observan los lineamientos generales de este abordaje, y en el cuadro 3 un ejemplo de una estrategia específica que ha demostrado mejorar el insomnio.

**Cuadro 2:** Estrategias generales no farmacológica para el abordaje de pacientes con insomnio.

- Promover una situación confortable y calma antes de ir a dormir, libre de estímulos sonoros y visuales (ej. jugar con mascotas).
- No mirar la televisión en la cama.
- Acostarse sólo cuando se tiene sueño.
- Evitar la realización de ejercicios físicos vigorosos antes de dormir debido a que producen excitación.
- Leer algo sencillo y ameno.
- Evitar la ingesta de abundante líquido antes de acostarse.
- Evitar las siestas.
- Evitar durante el día (o por lo menos después de las 17 horas) la ingesta de sustancias estimulantes como la cafeína y la nicotina, así como las bebidas o infusiones que contienen xantinas (ej. mate).
- No tomar bebidas alcohólicas por la noche por peligro adictivo y/o de interacción con otros medicamentos. Además, la ingesta crónica de alcohol produce alteraciones del sueño que provocan insomnio.
- No usar la cama para hacer actividades distintas del dormir o mantener relaciones sexuales (ej. estudiar, mirar televisión, comer, leer, trabajar).
- Cenar una comida liviana, no inmediatamente antes de dormir.

**Cuadro 3:** Estrategia no farmacológica de control temporal y de estímulos que ha demostrado mejorar los síntomas.

- No permanecer en la cama por más de 20 minutos. Si el paciente no se puede dormir, debe ir a otra habitación hasta que vuelva el sueño.
- Levantarse todas las mañanas a la misma hora, incluso los días feriados.
- Monitorear y anotar la cantidad de horas que permanece en la cama (ej. siete horas).
- Restringir la cantidad de horas que está en la cama al tiempo que duerme, aumentando semanalmente este tiempo en 15 minutos al inicio de la noche y 15 minutos a la mañana, siempre y cuando ocupe el 85% de ese tiempo en dormir (en este caso casi seis horas).

Los desórdenes de ansiedad y depresión suelen ser una indicación común del uso de BZ pero el reconocimiento de estos trastornos es muy importante, debido a que en la actualidad los tratamientos de elección son la psicoterapia y los antidepressivos, en particular los

inhibidores de la recaptación de serotonina. Cuando se utilizan BZ en estos casos, su uso debe ser restringido a no más de 1 o 2 meses.

### Conclusiones

Si bien históricamente las BZ constituyeron parte importante del arsenal terapéutico de la práctica ambulatoria es actualmente bien conocido y ampliamente recomendado que su uso no se prolongue por tiempo indeterminado ni por más de 3 a 8 semanas por el potencial daño y abuso que provocan. Sin embargo en muchos lugares, se observa que el uso es ampliamente inadecuado, mostrando que una gran proporción de pacientes las consumen sobre bases diarias, que el mayor consumo se ve en grupos vulnerables a los efectos adversos como mujeres y ancianos y que las drogas más consumidas son aquellas de vida media prolongada, desestimando los pobres beneficios e importantes riesgos globales de ese uso. Nos plantea el interrogante acerca de qué está sucediendo en nuestro país y una reflexión sobre qué estamos haciendo en nuestra práctica cotidiana.

**Dra. Marcela Botargues** [ Unidad de Medicina Familiar y preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

### Referencias

1. Insomnio. Marcela Botargues en Rubinstein E (Editor) 2005. En prensa.
2. Depresión, distimia y desórdenes subumbral Marcela Botargues y Jorge Bernstein en Rubinstein y col 2005 en imprenta
3. Therapeutics Initiative Therapeutics Letters 54 Use of Benzodiazepines in BC Is it consistent with recommendations? Nov Dec 2004
4. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly. Who is at greatest risk? Arch Intern Med. 2004; 164:1567-1572.
5. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ. 2000;162:225-233.
6. To Sleep or not to Sleep: Here are your Questions. Therapeutics Letter. Nov-Dec 1995;11:1-2.
7. Michael Sateia, MD. Identification and management of insomnia. Medical Clinics of North America 2004; 88: 567-96
8. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem, and zopiclone for the short-term management of insomnia. NICE (Technology Appraisal 77) 2004; www.nice.org.uk/TA077 (accessed 31 Dec 04).
9. Holbrook AM. Treating Insomnia: Use of drugs is rising despite evidence of harm and little meaningful benefit. Brit Med J. 2004;329:1198-1199.
10. Rakel: Conn's Current Therapy 2005, 57th ed., Copyright © 2005 Elsevier



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación