

# Trastornos por sustancias

Psicofármacos. Benzodiacepinas y drogas Z



Adriana Sánchez Toranzo / Federica Hansen

Adriana Sánchez Toranzo  
Federica Hansen

# Trastornos por sustancias Psicofármacos

Benzodiacepinas y drogas Z



Editorial Sciens  
BUENOS AIRES

Trastornos por sustancias: Psicofármacos. Benzodiacepinas y drogas Z /  
Adriana Sánchez Toranzo... [et.al.]; dirigido por Adriana Sánchez Toranzo.  
- 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2015.  
120 p. ; 17x24 cm.

ISBN 978-987-27370-9-2

1. Psiquiatría. 2. Psicofarmacología. 3. Adicciones. I. Sánchez Toranzo,  
Adriana II. Sánchez Toranzo, Adriana, dir.  
CDD 616.89

PRIMERA EDICIÓN  
MAYO DE 2015

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito  
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-27370-9-2

© 2015, Editorial Sciens S.R.L. ®  
Franklin Roosevelt 3917, 1° "K", CABA  
Tel/Fax: (5411) 45439365  
[www.sciens.com.ar](http://www.sciens.com.ar)  
[info@sciens.com.ar](mailto:info@sciens.com.ar)

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

# Índice

<b>Autores</b> .....	<b>09</b>
<b>Prólogo</b> .....	<b>11</b>
<b>Descripción de la obra</b> .....	<b>13</b>

## **Capítulo 1 – Laura Sarubbo**

<b>Prescripción de psicofármacos, indicaciones terapéuticas vs. iatrogenia</b> .....	<b>19</b>
Introducción .....	19
Algunas precisiones .....	19
Consideraciones para la prescripción .....	20
Uso, abuso y dependencia de los medicamentos .....	22
Formas de abuso .....	25
Reconocimiento y prevención del abuso de los medicamentos .....	26
Desde los médicos .....	26
Desde los pacientes .....	26
Desde los farmacéuticos .....	26
Tratamiento para la adicción a los medicamentos de prescripción .....	27
Tratamiento farmacológico .....	27
Tratamiento psicoterapéutico .....	27
Conclusiones .....	28

## **Capítulo 2 – Federica Hansen**

<b>Consumo no médico de psicofármacos – DSM 5</b> .....	<b>31</b>
Introducción .....	31
Consumo de psicofármacos - DSM 5 .....	31
Trastorno por consumo de sustancias .....	32
Características .....	32
Gravedad y especificadores .....	34
Trastornos inducidos por sustancias .....	34
Intoxicación y abstinencia .....	34
Trastornos mentales inducidos por sustancias/medicamentos .....	35
Características .....	36
Desarrollo y curso .....	36
DSM 5 vs. DSM IV .....	37
Conclusiones .....	40

## **Capítulo 3 – Edith M Serfaty**

<b>Consumo de sustancias psicoactivas sin receta médica, en Argentina 2010</b> .....	<b>41</b>
Introducción .....	41
Análisis del consumo de psicofármacos .....	42
Consumo de tranquilizantes y estimulantes .....	42
Tranquilizantes y ansiolíticos .....	42

Estimulantes y antidepresivos .....	43
Frecuencia de uso de psicofármacos en los últimos 30 días .....	45
Cantidad de días que consumió tranquilizantes sin prescripción médica en los últimos 30 días .....	45
Factores de riesgo del consumo de psicofármacos .....	45
Percepción de riesgo .....	46
Conclusiones .....	46

#### Capítulo 4 – Mariano José Scolari

<b>Biología de la adicción a benzodiacepinas</b> .....	49
Introducción .....	49
Mecanismo de acción de las benzodiacepinas, efectos farmacológicos y farmacología del receptor GABA-A .....	50
Aspectos neurobiológicos de la adicción .....	52
Adicción a benzodiacepinas .....	53
Tolerancia .....	55
Dependencia .....	56
Conclusiones .....	57

#### Capítulo 5 – Jorge Alberto Campos, Marcela Waisman Campos

<b>Alteraciones cognitivas en usuarios de benzodiacepinas y otros fármacos con impacto cognitivo</b> .....	59
Introducción .....	59
Evaluación de las funciones cognitivas en pacientes con trastorno por consumo de sustancias ....	60
Clasificación del deterioro cognitivo relacionado con sustancias psicoactivas .....	62
Funcionamiento cerebral y alteraciones cognitivas relacionadas con benzodiacepinas y sustancias psicoactivas .....	63
Otras sustancias con impacto cognitivo que pueden asociarse con benzodiacepinas .....	65
Consecuencias del uso indebido de sustancias psicoactivas .....	65
Tratamiento .....	67
Conclusiones .....	70

#### Capítulo 6 – Adriana Sánchez Toranzo

<b>Problemas y tratamientos relacionados con la prescripción a largo plazo de benzodiacepinas</b> .....	75
Introducción .....	75
Los problemas de la prescripción .....	75
Motivación del médico para la prescripción .....	76
Motivación del paciente para el consumo .....	76
Problemas a larga data .....	77
Desarrollo de la tolerancia .....	77
Trastornos cognitivos .....	77
Demencia .....	78
Trastornos respiratorios .....	78
Síndrome de discontinuación .....	78
Adicción .....	78
Tratamiento para la deshabituación .....	80
Tratamiento farmacológico .....	80

Tácticas .....	81
a. Con BZD .....	81
b. Con otras drogas .....	81
Tratamiento psicoterapéutico .....	82
a) Psicoeducación: .....	84
b) Con el paciente de manera individual: .....	84
Conclusiones .....	85

## Capítulo 7 – Alicia B Kabanchik

<b>Benzodiacepinas en la vejez .....</b>	<b>89</b>
Introducción .....	89
Uso inapropiado de fármacos en adultos mayores .....	90
Clasificación de los consumidores .....	91
Comparación entre usuarios de BZD adultos jóvenes vs. mayores .....	91
Efectos adversos en personas mayores .....	92
Reacciones paradójales .....	92
Consecuencias del uso a largo plazo en ancianos .....	92
Variables farmacocinéticas en ancianos .....	93
Absorción .....	93
Distribución .....	93
Metabolismo .....	93
Excreción .....	94
Interacciones .....	95
Particularidades en las indicaciones .....	95
Particularidades al momento de la discontinuación .....	97
Intervenciones psicológicas .....	97
Psicofármacos e instituciones geriátricas .....	97
Conclusiones .....	98

## Capítulo 8 – Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen, Mariano Scolari

<b>Grupo Z: hipnóticos no benzodiacepínicos .....</b>	<b>103</b>
Introducción .....	103
Farmacología de los hipnóticos no benzodiacepínicos .....	104
Farmacocinética .....	106
Efectos adversos .....	107
Efectos adversos en general .....	107
Tolerancia .....	107
Dependencia .....	107
Infecciones .....	107
Mortalidad .....	108
Zolpidem .....	108
Prescripción e indicaciones .....	108
Precauciones .....	109
Contraindicaciones .....	109
Efectos adversos .....	109
Funciones cognitivas .....	109

Alucinaciones .....	109
Alteraciones en el sueño .....	109
Tolerancia .....	110
Dependencia .....	110
Glaucoma .....	110
Riesgo durante el embarazo .....	100
Zaleplon .....	111
Prescripción e indicaciones .....	111
Precauciones .....	111
Contraindicaciones .....	111
Efectos adversos .....	111
Efecto residual diurno .....	111
Tolerancia y dependencia .....	111
Zopiclona .....	111
Prescripción e indicaciones .....	112
Precauciones .....	112
Contraindicaciones .....	112
Efectos adversos .....	112
Funciones cognitivas .....	112
Tolerancia y dependencia .....	112
Eszopiclona .....	112
Prescripción e indicaciones .....	113
Precauciones .....	113
Contraindicaciones .....	113
Efectos adversos .....	113
Tolerancia y dependencia .....	113
Funciones cognitivas .....	113
Efecto residual diurno .....	113
Disgeusia .....	113
Conclusiones .....	113

## **Autoras**

### **Adriana Sánchez Toranzo.**

Médica Especialista en Psiquiatría.

Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Iª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Consultora en Psiquiatría del Gabinete Psicopedagógico. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Titular Docente en Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría, Universidad de Buenos Aires (UBA).

### **Federica Hansen**

Médica Psiquiatra

Médica de Planta del Servicio de Salud Mental del Hospital de Agudos Juan A. Fernández (CABA).

Jefe de Trabajos Prácticos.

Departamento de Salud Mental. UBA.UDH Htal. Juan A. Fernández.

## **Coautores**

### **Jorge Alberto Campos**

Neurólogo. Subjefe del servicio de neurología cognitiva y de la Conducta FLENI. Miembro Sociedad Neurológica Argentina. Secretario del grupo de trabajo en neurología del comportamiento y neurociencias cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina. Miembro del Research Group on Dementia World Federation Neurology (hasta 2013). Miembro de la Academia Americana de Neurología.

### **Alicia Kabanchik**

Especialista en Psiquiatría

Dra. en Salud Mental UBA

Magister en Psiconeurofarmacología Universidad Favaloro

Directora de la Carrera de Especialista en Psicogeriatría Universidad Maimónides

[www.aliciakabanchik.com.ar](http://www.aliciakabanchik.com.ar)



**Laura Sarubbo**

Médico Psiquiatra.

Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Master en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

Diplomatura en Psicoterapia en Servicios de Salud.

Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

**Mariano Scolari**

Farmacéutico

Farmacéutico de planta. Servicio de Farmacia. Hospital Alemán.

Ex becario del Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA). CONICET.

**Edith M Serfaty**

Medica Psiquiatra, doctora en Medicina.

Investigadora Instituto Investigaciones Epidemiológicas ANM y de Novain Neurociencias Group.

edithserfaty@yahoo.com

**Marcela Waisman Campos**

Psiquiatra-Neuróloga Cognitiva. Master en Neuropsicofarmacología de la Universidad de Favaloro. Médica de Planta del Servicio de Psiquiatría de Fleni. Profesora adjunta en la Universidad de Favaloro (Maestría de Neuropsicofarmacología) y de la Universidad del Salvador (Maestría de Adicciones).

# Prólogo

En 1949, Leo Sternbach al descubrir el clordiazepóxido no imaginó el alcance de su hazaña científica. La molécula fue sintetizada por los laboratorios Roche en el año 1955 para comercializarla con el nombre de Librium. Desde ese momento los nombres de las benzodiacepinas siempre fueron reconocidos por la población general, siendo frecuente que no sean consideradas medicaciones que necesiten control por parte de los médicos.

En los 60 estos “tranquilizantes” ya se utilizaban masivamente en Europa y EE.UU. con un consumo mayor por parte de las mujeres. Mariano Scolari nos cuenta en su trabajo que el impacto trascendió las fronteras de la medicina cuando los Rolling Stone en su canción “*Mother’s Little Helper*” aludían al “Valium” como la pastillita amarilla que ayudaba a calmar a las amas de casa desesperadas. La ansiedad y el insomnio, desde entonces, no deberían ser una molestia porque la solución estaba al alcance de la mano.

Con el paso de los años los problemas del consumo a largo plazo y el descontrol en la prescripción comenzó a ser una preocupación para médicos y pacientes. Los casos de muertes famosas vinculadas al abuso de estos psicofármacos propiciaron la difusión de esta problemática.

Los síndromes de abstinencia que padecían las personas que por alguna causa no tomaban la “pastilla diaria” abrían un nuevo espectro de conocimiento de los riesgos de este grupo de moléculas.

Actualmente, el consumo de las benzodiacepinas pasó a ser para el médico un problema cotidiano que debe resolver en la consulta con los pacientes, debido a la necesidad de retirarlas del plan de medicación que en reiteradas oportunidades es implementado por especialistas no idóneos en la ciencia de la prescripción psicofarmacológica.

Considero de mucha utilidad la propuesta de la Editorial Sciens, dirigida a los médicos generales, de trabajar junto a un grupo de profesionales para dar un aporte psicoeducativo acerca del tema del “abuso de sustancias”. Particularmente, en este tomo sobre las benzodiacepinas dado que el estudio de la prescripción de estas drogas no es a lo que se les preste su debida atención apoyándose en el concepto de que las benzodiacepinas son drogas seguras, y que la propaganda de la industria farmacéutica sea el material educativo más cercano.

Esperamos poder sumar a través de esta obra nuestro “granito de arena” para el bien de los consumidores de benzodiacepinas que incluye, seguramente no solo a los pacientes, sino también a los mismos profesionales que los indican.

Quiero agradecer a los directivos de la editorial, Pablo Terrens y Edgardo García quienes me convocaron para coordinar este proyecto por la confianza y apoyo incondicional; a la Dra. Federica Hansen, compañera emprendedora y responsable de cada uno de los proyectos que compartimos y amiga entrañable; a Laura Sarubbo, Edith Serfaty, Mariano José Scolari, Jorge Alberto Campos, Marcela Waisman y Alicia Kabanchik quienes colaboraron con la generosidad de compartir su experiencia y el compromiso que demostraron al momento de afrontar el trabajo que implica escribir un libro; a Oscar De Cristóforo y a Tomás, Guadalupe, Carola y Lorenzo que acompañan y alientan nuestro crecimiento postergando sus necesidades.

Dedico este libro especialmente a mi padre, Carlos Sánchez Toranzo, quien estuvo atento día tras día a la evolución de este trabajo, quien fue mi primer maestro en la formación como docente y que no llegó a poder compartir en vida esta obra terminada.

**Adriana Sánchez Toranzo**

# Descripción de la obra

## Capítulo 1

### **Prescripción de psicofármacos, indicaciones terapéuticas vs. iatrogenia**

Este capítulo está dirigido a los médicos clínicos en general y a los psiquiatras en particular, con el objetivo de reflexionar respecto a la forma de indicar y prescribir medicamentos de acción psicofarmacológica ya que se ha documentado un aumento de la prescripción de este tipo de drogas (sobre todo del grupo ansiolítico) no acorde a las recomendaciones internacionales con respecto a su indicación. Se trabaja acerca de las consideraciones a tener en cuenta para la prescripción y para la prevención de un posible abuso en el consumo.

## Capítulo 2

### **Consumo no médico de psicofármacos – DSM 5**

En este capítulo se propone revisar los cambios implicados en el DSM-5 respecto de su edición anterior en relación al concepto de consumo no médico de psicofármacos dentro de los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. El DSM es una clasificación de trastornos mentales con criterios asociados que se diseñó para facilitar un diagnóstico más fiable de estos trastornos, y ante todo como guía útil para la práctica clínica, que al ser una nomenclatura oficial puede ser aplicable en una gran variedad de contextos y en la toma de decisiones de políticas de salud. El fenómeno de “abuso o uso indebido de psicofármacos” no se puede separar del modelo de salud-enfermedad predominante en la cultura, por lo que, en este caso es delgada la línea que divide al “enfermo” del “no enfermo”.

## Capítulo 3

### **Consumo de sustancias psicoactivas sin receta médica, en argentina 2010**

En este capítulo se desarrolla la prevalencia del consumo de psicofármacos en la Argentina según las diferentes regiones, un análisis de los distintos tipos de consumo en la combinación de estas drogas entre sí y de estas con sustancias de abuso, factores de riesgo, consumo de psicofármacos prescritos y no prescritos. El objetivo es mostrar el panorama actual de nuestro país respecto de esta temática.

## **Capítulo 4**

### **Biología de la adicción a benzodiacepinas**

En este capítulo se propone comprender el sustrato biológico que subyace a la conducta adictiva. Una sustancia capaz de producir sensación de gratificación, alivio o recompensa tiene un potencial adictivo, pero la adicción o abuso depende no solo de sus propiedades intrínsecas, sino también del individuo y su entorno. Es decir, una misma sustancia que es consumida por un individuo en un entorno similar y en cantidades similares a las consumidas por otro, no conduce necesariamente al abuso o adicción en ambos. Esto pone de manifiesto la carga biológica del individuo en el desarrollo de una conducta de consumo y búsqueda compulsiva. Dentro de los medicamentos que son objeto de abuso se destacan con mayor frecuencia las BDZ y los opioides. Se describen las bases fundamentales de la farmacología y propiedades de las BDZ, y se aborda lo referido a su abuso y adicción.

## **Capítulo 5**

### **Alteraciones cognitivas en usuarios de benzodiacepinas y otros fármacos con impacto cognitivo**

Este capítulo propone transmitir la severidad e importancia de las consecuencias a nivel cognitivo en el consumo crónico de psicofármacos, especialmente benzodiacepinas. La adicción es un trastorno mental con aspectos neurológicos y neuropsicológicos que subyacen al proceso adictivo con un importante impacto cognitivo en corto, mediano y largo plazo. Las principales modificaciones funcionales relacionadas al uso de BZD van desde las conductuales como también en las distintas áreas cognitivas con compromiso en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Recientes estudios en adicciones dirigen su interés hacia la pérdida neuronal, haciendo foco en la pérdida de sustancia gris a lo largo de los años, aparición de episodios vasculares por vasoespasmo y deterioro cognitivo-conductual, que va desde el deterioro leve hasta alcanzar el grado de demencia.

## **Capítulo 6**

### **Problemas y tratamientos relacionados con la prescripción a largo plazo de benzodiacepinas**

Este capítulo se aboca a la gravedad que concierne el consumo masivo y crónico de benzodiacepinas, que de manera indiscriminada se utiliza en la sociedad, amparada o no por la prescripción de los profesionales, y por su perfil de drogas seguras y eficaces. Las indicaciones para estos fármacos incluyen el uso a corto plazo y en dosis mínimas terapéuticas; pero la falta de conocimiento y la potencialidad de la tolerancia causados con el uso crónico, hace que las recomendaciones sean ignoradas y generen inconvenientes sobre todo en personas de edad avanzada y en personalidades con facilidad al consumo adictivo, autoadministrado e irresponsable de fármacos. Aporta estrategias para un tratamiento de discontinuación de las BZD, arduo desafío para los especialistas en psiquiatría y para el paciente.

## **Capítulo 7**

### **Benzodiacepinas en la vejez**

En este capítulo se describe las particularidades de los adultos mayores que incluyen cambios físicos, psíquicos, patologías asociadas y planes de medicación basados en la polifarmacia. Hace referencia a la problemática del subdiagnóstico del consumo de benzodiacepinas a lo largo de los años y las consecuencias que trae aparejado al momento de realizar un diagnóstico entre un cuadro orgánico relacionado con la vejez vs. efectos adversos producidos por estos fármacos. Informa cómo realizar tratamiento de discontinuación de estos psicofármacos en los adultos mayores y describe también la problemática al respecto en las instituciones geriátricas.

## **Capítulo 8**

### **Grupo Z: hipnóticos no benzodiacepínicos**

En este capítulo se desarrolla el concepto del grupo de drogas Z, sus características, farmacocinética, efectos adversos en general y en particular, prescripción e indicaciones. Estas drogas Z (zolpidem, zaleplon, zopiclona y eszopiclona) o “hipnóticos del nuevo milenio” reemplazan los efectos de las benzodiacepinas en cuanto a su acción hipnótica, y sin ser drogas carentes de efectos adversos, no poseen las consecuencias a largo plazo de adicción y trastornos en la memoria. El objetivo del trabajo es transmitir la importancia de considerar los distintos tipos de insomnio, su tratamiento adecuado en la elección del fármaco y su tiempo de duración.









# Prescripción de psicofármacos, indicaciones terapéuticas vs. iatrogenia

Laura Sarubbo

## Introducción

El presente trabajo está dirigido a los médicos clínicos en general y a los especialistas en salud mental en particular, con el objetivo de reflexionar respecto a la forma de indicar y prescribir medicamentos de acción psicofarmacológica. Desde su puesta en el mercado se ha observado, por algunos investigadores, un ascenso de la prescripción de este tipo de drogas - sobre todo del grupo ansiolítico - no acorde a las recomendaciones internacionales con respecto a su indicación. Esta situación favorece que la población esté expuesta al riesgo del uso indebido de estos medicamentos.

## Algunas precisiones

Es muy frecuente en la jerga médica, utilizar los términos prescribir, indicar y a veces con algo de temor el de iatrogenia, pongámonos de acuerdo con en el significado de estas palabras.

**Indicación:** es la acción y el efecto de indicar, es mostrar algo con indicios y señales. Este término describe una razón válida

(que está regulada estrictamente por los organismos internacionales, nacionales, regionales o locales), para emplear una prueba diagnóstica, un procedimiento médico, un determinado medicamento o técnica quirúrgica.

**Prescripción:** es el acto profesional del médico que consiste en indicar un cierto tratamiento a un paciente, en el que están incluidos el o los medicamentos que debe recibir, su dosificación y su duración.

**Terapéutica o terapia:** (del griego *θεραπεία/therapeia* = tratamiento médico) es el conjunto de medidas (higiénicas, farmacológicas, quirúrgicas o físicas) que se emplea para la curación de un trastorno o una enfermedad, o para el alivio de sus síntomas.

Indicar y prescribir forman parte del tratamiento y es necesario para esto ante todo, identificar el padecimiento del paciente. A este procedimiento se lo denomina diagnóstico o propedéutica y designa, a este sufrimiento, como un trastorno, una enfermedad, una entidad nosológica o un síndrome. Implica un juicio clínico del estado

psicofísico de una persona. Para tratar lo primero es diagnosticar.

El término psicofármacos engloba todas aquellas sustancias que de alguna forma influyen en los procesos mentales. Son utilizados en el tratamiento de los trastornos psíquicos y actúan fundamentalmente sobre las funciones cerebrales, modificando de forma transitoria y a veces en forma estable, el estado psíquico y el comportamiento del sujeto.

Finalmente, el término **iatrogenia** se define como el conjunto de daños psicofísicos (lesiones o muerte) producido por la participación del médico en su condición de tal, ya sea en forma directa o indirecta, cuando no media responsabilidad imputable de este en sus acciones profesionales, conductas o medios (diagnósticos, terapéuticos, quirúrgicos, psicoterapéuticos, entre otros).

En síntesis, cuando un individuo nos consulta por un sufrimiento psíquico va a requerir de una entrevista empática que nos permita llegar a la identificación de ese sufrimiento como síntoma de una entidad nosológica. El hacer un juicio clínico sobre el estado psicofísico de la persona (diagnóstico), dará paso a que comience el proceso de indicación terapéutica, cuya finalidad es la curación o el alivio de la enfermedad o del síntoma (tratamiento).

Recordemos que: nada sustituye el contacto con el paciente; la buena práctica exige dedicación y esto ya constituye parte del tratamiento (tratamiento inespecífico); la observación a veces es la forma de hacer un diagnóstico correcto; las enfermedades más comunes son las más frecuentes; no se deben realizar exámenes que al paciente lo pongan en riesgo de complicaciones

iatrogénicas. Siempre deberá primar el criterio del sentido común; se deberán usar las nuevas drogas con cautela; consultar con los más experimentados cuando haya dudas; y mantener la discreción ante el paciente, familiares o amigos (Allegro L., 2013).

Este proceso, que define nuestro quehacer, es laborioso y delicado y tendrá que tener en cuenta siempre los postulados de la ética biomédica, basados en:

El **principio de beneficencia**, consiste en la búsqueda permanente del beneficio para el individuo, en nuestro caso el paciente.

El **principio de no maleficencia**: cuidar al paciente, no hacerle un daño innecesario, *primun non nocere*.

El **principio de autonomía**: que hace referencia al derecho de autogobernarse que tiene el paciente y, por lo tanto, de elegir.

El **principio de justicia o equidad**: hace referencia a que todos los seres humanos merecen la misma consideración y respeto, y por lo tanto, tienen el derecho de poder utilizar los mismos recursos.

El proponer un cierto tratamiento a un paciente comprende, entre otras cosas, indicar el o los medicamentos que debe recibir, su dosificación directa y su duración (prescribir).

## Consideraciones para la prescripción

Como psiquiatras la terapéutica indicada, en general, incluye la prescripción de un medicamento que actúa fundamentalmente sobre las funciones cerebrales, modificando de forma transitoria, y a veces en forma estable el estado psíquico y el com-

Tabla 1

1. Las particularidades de cada paciente.
2. La elección se hará sobre la base de la valoración clínica, psiquiátrica y paraclínica que descarte posibles causas sistémicas de los síntomas.
3. Se deberán evaluar las comorbilidades que tenga el paciente; ya que la incidencia es recíproca entre ellas.
4. Se tendrá en cuenta otras medicaciones que esté recibiendo, incluidas las hierbas medicinales, para descartar posibles interacciones medicamentosas y reacciones adversas.
5. Se evaluará la dieta.
6. Se suspenderá la medicación que no sea necesaria.
7. Se seleccionará y administrará la medicación con cautela, teniendo en cuenta siempre el uso racional.
8. Se deberá optimizar el tratamiento con la dosis mínima efectiva y con la menor cantidad de medicamentos posibles.
9. Se le explicarán los posibles efectos adversos o colaterales en detalle y con palabras simples.
10. Se continuará el tratamiento hasta que se alcance la dosis efectiva o aparezcan efectos secundarios.
11. Los cambios de dosis solo deberán hacerse luego de haber alcanzado 5 veces la vida media de la medicación principal y de los metabolitos activos (tiempo en que se logra una concentración estable en sangre).
12. Se evaluará la respuesta ante estos cambios.
13. Se reevaluará la medicación con periodicidad.
14. Se deberá solicitar al paciente o familiar el retiro de la casa de los fármacos que no se utilizan.
15. Se considerará el costo económico para evitar el abandono del tratamiento.

Modificado de Kabanchik A. "Actualización y generalidades del uso de psicofármacos en geriatría", 2013.

portamiento del sujeto (psicofármaco).

Siempre que se elija la administración de tal o cual medicamento deberemos de tener en cuenta los puntos detallados en la tabla 1.

El costo económico del tratamiento no es menor. Al evaluar que medicamento está indicado en un paciente que consulta por primera vez es importante tener en cuenta este aspecto, no solo en lo que respecta a la medicación sino también de todo lo que implica sostener el tratamiento. Es necesario incluir en esta evaluación, el costo de los honorarios de todos los profesionales que intervienen, ya sea acompañantes terapéuticos, psicólogos, otros médicos además del psiquiatra, los eventuales estudios complementarios, el traslado, la frecuencia de las consultas así como el tiempo aproximado de su duración.

Indudablemente al no tener en cuenta estos factores se corre un serio riesgo de incumplimiento del tratamiento indicado.

Al prescribir una medicación, siempre recordemos los principios de la ética y uso racional de los psicofármacos, que son los enumerados en la tabla 2.

## Uso, abuso y dependencia de los medicamentos

La prescripción de un medicamento conlleva otro riesgo en potencia y es el de abuso de esa medicación, lo que algunos autores denominan "uso no médico".

Cuando hablamos de **abuso**, nos referimos a la auto-administración de un medicamento u otro químico que lleva a efectos que generan un deterioro en la salud física y mental de la persona que lo realiza, o en

el bienestar de otros. Se considera abuso a un patrón de uso patológico que produce consecuencias sociales adversas repetidas, tales como; la incapacidad de cumplir con las obligaciones laborales, familiares o curriculares, conflictos interpersonales o problemas legales, pudiendo o no llevarlo a la dependencia.

Es **dependencia** cuando involucra procesos fisiológicos, mientras que el abuso habla de una interacción entre quien abusa de sustancias, la sustancia y la sociedad. La dependencia requiere del desarrollo de una tolerancia fisiológica a la sustancia, que comprende el tener que aumentar la dosis para prevenir los síntomas que constituyen el síndrome de abstinencia. La dependencia casi siempre implica el abuso, pero el abuso ocurre, frecuentemente, sin dependencia.

**El abuso de medicamentos de prescripción** se da sobre todo cuando estos tienen propiedades psicoactivas. Se define como su utilización de una manera distinta a la forma o en las cantidades a la prescripta por el médico, o cuando fueron recetados para otra persona. De hecho, después de la marihuana y el alcohol, los medicamentos con o sin prescripción médica son las sustancias que con más frecuencia se usan en forma abusiva (Quinta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas, Uruguay 2012).

En Latinoamérica, Uruguay y Argentina en este orden, ocupan el segundo y tercer lugar en consumo de medicamentos de prescripción seguidos de Chile y precedidos por Venezuela que ocupa el primer

Tabla 2

1. Usar el mejor recurso medicamentoso disponible; esto es, aquel que posea el mejor índice beneficio / riesgo.
2. Usar un solo medicamento por vez, o bien, el menor número de medicamentos imprescindibles.
3. Usar la dosificación (siempre en rango terapéutico) durante el tiempo necesario en que debe administrarse el medicamento, así como su asociación adecuada en tiempo y forma con procedimientos psicoterapéuticos.
4. Lograr la aceptación del paciente al régimen instituido (compliance) a los efectos de obtener los mejores resultados posibles.
5. En caso de suspensión de la medicación, hacerlo adecuadamente en tiempo y oportunidad (ya sea para su disminución o sustitución) previendo, en todos los casos la indicación, si fuera necesario, de medicación de rescate.
6. Recordar la obligación ética de comunicar al Sistema de Farmacovigilancia los eventos adversos.
7. Tener presente que el correcto diagnóstico en psiquiatría es clínico, y la elección del medicamento a utilizar se basará en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.
8. No utilizar psicofármacos con propósitos represivos (violencia farmacológica), para obtener ventajas deportivas o con objetivos centrados en el engaño respecto a las propiedades terapéuticas.
Los medicamentos son herramientas que el médico usa para PREVENIR, TRATAR, o DIAGNOSTICAR las enfermedades de los seres humanos entendidos como "personas".

lugar.

Los medicamentos de prescripción que con más frecuencia se usan en forma abusiva son: los analgésicos opioides; los estimulantes, sobre todo el metilfenidato y el modafinilo (usados para mejorar el rendimiento intelectual); y los depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) como los ansiolíticos, y entre ellos sobre todo las benzodiacepinas. De los medicamentos que se venden sin prescripción médica los utilizados con más frecuencia son; los medicamentos para la tos y el resfrío que contienen dextrometorfano.

Con respecto a las benzodiacepinas (BZD), estudios internacionales reportan un elevado incremento en su consumo en los últimos años. Las benzodiacepinas es el grupo de medicamentos más prescritos en la práctica médica general, ubicándose dentro de los primeros lugares en la venta de todos los medicamentos que se comercializan. La percepción de su bajo riesgo, y por ser de eficacia rápida en la respuesta ansiolítica e inductora del dormir han contribuido a este aumento con el consecuente riesgo de una mayor incidencia de efectos adversos.

Dentro de ellos y por su importancia, se destacan: somnolencia, excesiva sedación (fundamentalmente en adultos mayores con el riesgo de caídas), mareos, temblor, debilidad muscular, falta de coordinación y concentración, trastornos mnésicos, embotamiento, depresión, disartria-ataxia, reacciones paradójales, retención urinaria, hipertensión ocular, galactorrea-amenorrea, trastornos de la sexualidad, aumento de riesgo de accidentes (de tránsito, domésticos y de trabajo), alta tasa de mor-

talidad por sobredosis (sobre todo si se combina con otros fármacos depresores del SNC), aumento de riesgo de comportamientos agresivos.

Desde lo social, pueden estar vinculadas a la pérdida de empleo por alteraciones conductuales.

La mayoría de los autores plantean su indicación para uso sintomático, y por un breve período de tiempo que oscila entre las 8 y 12 semanas (APA 1990).

Barker en el 2004 concluye luego de la realización de un metanálisis que los sujetos que toman en forma crónica BZD tienen algunas de sus funciones cognitivas modificadas, y estas no revierten con su suspensión.

Boucart en el 2007 afirma que las BZD producen alteraciones de la atención aumentando el tiempo de reacción ante un estímulo visual así como alterando la integración visuoespacial.

Pompeia en el 2007 muestra que el lorazepam produce alteraciones en el razonamiento deductivo (enlentecimiento de las respuestas de razonamiento ante problemas), disminuye la discriminación perceptiva y aumenta las respuestas erróneas.

Varios estudios documentan los trastornos de memoria que producen las BZD, y más específicamente cuando dichos fármacos se usan en el tratamiento de los trastornos del sueño.

Pueden producir embriotoxicidad durante el embarazo por lo que no se recomienda su uso, se han descrito casos de malformaciones fetales (paladar hendido, labio leporino).

Altas dosis justo antes o durante el parto pueden provocar hipotermia, hipotonía y una depresión respiratoria leve en el neonato.

La administración durante el tercer trimestre del embarazo puede provocar depresión del SNC y un síndrome de abstinencia en el recién nacido.

Las BZD están contraindicadas en pacientes con abuso de sustancias.

La Quinta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas uruguaya realizada en el 2012 muestra que el 16 % de la población estudiada ha consumido, alguna vez en su vida, tranquilizantes.

De estos, el 86 % lo hizo por indicación médica, siendo solo en el 42 % de los casos un psiquiatra quien hizo la prescripción; el 42,8 % menciona al médico de medicina general como responsable, y el resto a otros especialistas.

El consumo de tranquilizantes, con y sin prescripción médica es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres para todos los rangos de edad. Alcanza al 38 % de las mujeres entre 56 y 65 años de edad.

Las personas que consumieron tranquilizantes sin prescripción médica en algún momento de su vida representan el 2,2 % del total de la población bajo estudio.

El consumo en el último año de tranquilizantes sin prescripción médica es declarado por el 1,1 % de la población (15.000 personas) y finalmente el consumo en el último mes es declarado por el 0,7 %.

Un estudio observacional y retrospectivo del uso de benzodiacepinas (BDZ) hecho en el Uruguay en la Policlínica psiquiátrica del Hospital Vilardebó, durante el período comprendido entre agosto del 2009 a julio del 2010, utilizando como medida de consumo la dosis diaria prescrita (DDP), como la dosis media prescrita de un fármaco

determinado en su principal indicación, con una muestra de 3.605 pacientes, mostró que el 87 % retiró, por prescripción, al menos una benzodiacepina y 47 % estuvieron en tratamiento con las mismas BDZ durante todo el período. La BDZ más utilizada fue el flunitrazepam (55 % - DDP 2,6), seguida por clonazepam (37 % - DDP 4,1), diazepam (21 %- DDP 21,9), lorazepam (14% - DDP 4,3), alprazolam (12 % - DDP 2,2) y bromazepam (8 % - DDP 13,2).

Este estudio concluye que el consumo de BDZ está por encima de las dosis definidas internacionalmente y de estas el flunitrazepam es la que con mayor frecuencia se asocia con otra benzodiacepina (Mato M., 2012).

## Formas de abuso

Las formas de abuso de los medicamentos con o sin prescripción médica por los usuarios, pueden ser variadas y muy difíciles de controlar e incluyen:

**1. Toma de un medicamento que fue recetado para otra persona.** Muchas personas comparten medicación que ha sido indicada para otro, por ejemplo, un familiar. Es frecuente ver, en la consulta, pacientes que llegan con un consumo de analgésicos que no han sido indicados para ellos.

**2. Toma del medicamento en una dosis más alta o de una manera diferente a la recetada.** La mayoría de los medicamentos tienen una presentación en tabletas para su administración por vía oral. Las personas que abusan de ellos, algunas veces, las trituran e inhalan el polvo o lo disuelven y se lo inyectan, evitando el primer paso de la



metabolización de los medicamentos (la vía digestiva). Esto produce, por aumento de su concentración a nivel sanguíneo, una rápida llegada al SNC y un efecto mayor.

**3. Toma de un medicamento para un fin diferente al recetado.** Todos los medicamentos mencionados (analgésicos, ansiolíticos, estimulantes) pueden producir euforia si se toman en cantidades suficientes, por lo que tomarlos con este objetivo es una de las principales razones por las cuales las personas abusan de ellos.

Una situación de abuso requiere, para ser evaluada, de una visión integrada de elementos que conforman la multicausalidad de este fenómeno, en donde interviene cierta vulnerabilidad heredada a la posibilidad de su desarrollo así como componentes del contexto y de las propias características de personalidad.

## Reconocimiento y prevención del abuso de los medicamentos

Como en toda patología, la mejor forma de tratamiento es la prevención y en ella se incluyen tres actores principales intervinientes: los **médicos**, sus **pacientes** y los **farmacéuticos**, que desde su lugar pueden intervenir en la identificación y en la prevención del abuso de medicamentos de prescripción.

### Desde los médicos

Al preguntar acerca de todos los medicamentos que los pacientes usan, ya sea los de vía oral, parenteral o inhalatoria y llevar un registro pormenorizado en sus historias

clínicas. Esto les permitirá reconocer que existe un problema, establecer objetivos de recuperación y buscar el tratamiento adecuado. Es importante tener en cuenta cualquier incremento rápido en la cantidad de medicamentos que el paciente necesita o si hace solicitudes frecuentes de recetas antes de la fecha programada, que puede ser un índice de abuso de la medicación. Los pacientes que tienen una dependencia a los medicamentos de prescripción, pueden ir de un profesional a otro en un esfuerzo por obtener recetas para el medicamento o los medicamentos de prescripción que consumen.

### Desde los pacientes

Mediante medidas que les aseguren el estar usando correctamente los medicamentos que les son recetados. Siempre deben seguir las indicaciones que le fueron hechas, saber cuáles son las posibles interacciones con otros medicamentos, no dejar de tomar o cambiar el régimen de dosificación sin antes consultar con su médico y no utilizar los medicamentos de prescripción de otra persona. Deben informar, al profesional actuante de todos los medicamentos que están recibiendo, incluyendo los de no prescripción, y los suplementos dietéticos o hierbas. Los medicamentos que no se usen o que han caducado deben ser debidamente descartados.

### Desde los farmacéuticos

Que dispensan los medicamentos, pueden ayudar a los pacientes a entender las instrucciones que se les han hecho y así

evitar su mal empleo. Al estar atentos a las recetas falsificadas o a sus alteraciones, pueden ser la primera línea en detectar el abuso de los medicamentos de prescripción. Por otra parte, los controles que hacen los departamentos de farmacia de los diferentes prestadores de servicios de salud de los países en cuanto a las recetas presentadas por un paciente dado, pueden servir para la detección de recetas obtenidas de múltiples fuentes.

Pero cuando la situación de abuso está instalada se debe trazar una estrategia de tratamiento.

### **Tratamiento para la adicción a los medicamentos de prescripción**

El tratamiento para cualquier adicción tiene como finalidad ayudar al consumidor a cesar la búsqueda obsesiva y el consumo compulsivo de la droga (Isasi E. 2014).

Suele ser un trastorno crónico caracterizado por recaídas, por lo que su tratamiento es un proceso largo que implica intervenciones constantes. El tratamiento puede incluir: psicoterapia cognitivo-conductual (que ha demostrado ser la más efectiva hasta ahora), farmacológica o la combinación de ellas, que lleva a mejores resultados. La gravedad de la adicción, la sustancia involucrada y los intentos anteriores para dejar de consumirla también pueden influir en el enfoque del tratamiento.

No debemos olvidar que la adicción es un fenómeno tanto individual, con posible comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos (patología dual), como familiar y también social, por lo que se deberá pensar en un abordaje de cada uno de estos aspectos.

La desintoxicación y la deshabituación son los primeros pilares en el tratamiento.

### **Tratamiento farmacológico**

Desde el punto de vista farmacológico existe el tratamiento de sustitución de la sustancia por otra que pueda luego retirarse con menor dificultad y el que apunta a modificar su metabolismo.

### **Tratamiento psicoterapéutico**

Desde el punto de vista psicoterapéutico, se han investigado varios modelos de tratamiento, que incluyen abordajes individuales, grupales y familiares.

Las psicoterapias que han demostrado mejores resultados son aquellas que responden a la teoría cognitivo-conductual.

Partiendo de la base de que la adicción es una patología de los mecanismos neuronales del aprendizaje y la memoria (Isasi E., 2014), parte del tratamiento consiste en que el paciente pueda comprender cómo su vida se ve afectada y condicionada por el consumo.

Desde el punto de vista neurobiológico, la psicoterapia actúa en la corteza prefrontal reforzando los mecanismos de control inhibitorio y debilitando los circuitos de recompensa aumentados en la adicción. El terapeuta, tanto en el trabajo grupal como individual, juega un papel importante en la reconsolidación de las memorias adversas asociadas al consumo. En el tratamiento de la adicción se aborda también la memoria asociativa, que refiere a los registros mnésicos relacionados al consumo y que operan como disparadores (horarios, personas, lugares, situaciones, estados de ánimo).

## Conclusiones

Finalmente a modo de reflexión puede concluirse que está en manos de los médicos, como agentes sociales, el cuidar de la salud mental de una población inmersa en una sociedad hedonista en donde prima el principio de placer ante todo, sujeta al deseo de inmediatez de las soluciones

mágicas. Una sociedad que no soporta la frustración de la espera y que desconoce y no quiere este mecanismo que conlleva a sus integrantes a un crecimiento individual y social. Es responsabilidad, por lo tanto, de todos los profesionales de la salud, no ser los mediadores del cumplimiento de este deseo.

---

## Bibliografía

- Alvano, Sebastián. Trastornos depresivos y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. Buenos Aires; Editorial Sciens, año 2010. Capítulos 6, 13 y 17.
- Albújar P. Iatrogenia. Iatrogenia [Revista en Internet]. Octubre-Diciembre 2004. [Acceso 20 Marzo 2015]; 43 número 5. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/oct-dic04/229-232.html>
- Allegro L. Ética En: Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia Febrero 2013 N° 78 Pág. 7.
- Fabrissin J., Nemirovsky M. Los factores económicos y la prescripción farmacológica. En: Wikinski S., Juffe G.S. El tratamiento farmacológico en Psiquiatría 2da ed. Bs. As. Editorial Panamericana Mayo 2013 p. 53.
- Isasi E. y col Adicción ¿un problema de la memoria y del aprendizaje? En Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia Octubre 2014 N° 88 Pág 7-16.
- Junta Nacional de Drogas de la Presidencia de la República Oriental del Uruguay, Quinta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. Informe de Investigación. Mayo 2012.
- Kabanchik A. Actualización y generalidades del uso de psicofármacos en geriatría En Zieher

L, Zorrilla Zubilete M. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia, Volumen VII, Adultos mayores, una población vulnerable. 1ª ed, Editorial Sciens, Buenos Aires, 2013..

- Mato M.. Estudio de consumo de benzodicepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó Rev Psiquiatr Urug 2012;76(1):25-34.

- Salazar M., Peralta C., Pastor J. Tratado de Psicofarmacología. Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana; año 2004. Capítulo 25.

- Volkow D. Nora. M.D, Los medicamentos de prescripción: Abuso y adicción. NIH: National Institute on Drug Abuse. [Acceso 20 Marzo 2015]; Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/referencias>.

- Volkow D. Nora. M.D, Drug Facts: Medicamentos con o sin prescripción médica. NIH: National Institute on Drug Abuse. [Acceso 20 Marzo 2015]; Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/term/160/DrugFacts>.

- Zieher L. Ética y uso racional de psicofármacos en medicina y psiquiatría En Zieher L. y col., Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas (Prólogo p. iii). Buenos Aires: FEFYM. 2003.

---



# Consumo no médico de psicofármacos – DSM 5

Federica Hansen

## Introducción

El consumo indiscriminado de psicofármacos es un problema grave que fue incrementándose de manera exponencial en los últimos años, sobre todo el uso indebido de drogas “tranquilizantes”. Si bien los psicofármacos son moléculas diseñadas para el tratamiento de enfermedades mentales, con tiempos de tratamiento específicos, su uso ha variado condicionado por el contexto sociocultural según la época. El hombre ha enfrentado a la locura con métodos derivados de la idea que se tenía sobre las alteraciones mentales en el momento histórico correspondiente. A partir de los 50 aparece una revolución en la psiquiatría con el advenimiento de los psicofármacos y en los años subsiguientes se produjo el bum de los descubrimientos y aplicaciones de nuevas drogas.

Gran cantidad de estos medicamentos, junto a las sustancias psicoactivas, encarnan uno de los ideales de la sociedad actual, en el sentido de “eliminar rápidamente y sin esfuerzo” cualquier estado de displacer, otorgando un “bienestar”. Este concepto sobre cómo abordar un padecimiento mental colabora a mantener los estándares de rendimiento y éxito dictados

por la época, lo que se ve plasmado en el aumento de la automedicación y la prescripción médica en un ciclo que se retroalimenta [Bielsa R, 2013]. Las políticas de salud imperantes empujan a tiempos de consulta breves, demoras en las entrevistas subsiguientes para un seguimiento y control adecuados, inviabilidad en la dedicación del tiempo necesario a escuchar a paciente y realizar la psicoeducación correspondiente, tiempos de tratamiento y posibles efectos adversos de las medicaciones.

La “pastilla mágica” suele silenciar un problema con promesas de eficiencia y eficacia, que concuerda y acompaña los principios de la cultura actual de lograr y ponderar un bienestar inmediato, sin tiempos de reflexión e introspección, sin evaluar las consecuencias a mediano y largo plazo, con valoración de un tiempo que está fragmentado en el cual el “mañana” es lejano y ajeno, y el “hoy” es el tiempo preciado, visto como lo importante y urgente.

## Consumo de psicofármacos - DSM 5

En el DSM 5 la problemática acerca del consumo no médico de psicofármacos se diagnostica dentro de los trastornos rela-

cionados con sustancias y trastornos adictivos. Este capítulo engloba 10 clases diferentes de drogas (el alcohol, la cafeína, el *cannabis*, los alucinógenos, los inhalantes, los opiáceos, los sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, los estimulantes, el tabaco y otras sustancias) que comparten la característica de que su consumo en exceso produce activación directa del sistema de recompensa cerebral, que está implicado en el refuerzo comportamental y en la producción de recuerdos. Esta activación del sistema de recompensa es tan intensa que hasta se descuidan las actividades normales. Las drogas de abuso activan directamente las vías de recompensa por mecanismos farmacológicos diferentes.

Los trastornos relacionados con sustancias se dividen en dos grupos:

- **Trastornos por consumo de sustancias**

- **Trastornos inducidos por sustancias:**

- Intoxicación
- Abstinencia
- Trastornos mentales inducidos por sustancias / medicamentos:
  - Trastornos bipolares y relacionados
  - Trastornos depresivos
  - Trastornos de ansiedad
  - Trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados
  - Trastornos del sueño
  - Disfunciones sexuales
  - *Delirium*
  - Trastornos neurocognitivos

## **Trastorno por consumo de sustancias**

### **Características**

La característica esencial del trastorno por consumo de sustancias es la asociación de síntomas cognitivos comportamentales y fisiológicos que indican que la persona continúa consumiendo la sustancia a pesar de los problemas significativos relacionados con dicha sustancia. Tiene particular importancia el cambio subyacente en los circuitos cerebrales que persiste tras la desintoxicación, y que acontece especialmente en las personas con trastornos graves. Los efectos comportamentales de estos cambios cerebrales se muestran en las repetidas recaídas y en el deseo intenso de consumo cuando la persona se expone a estímulos relacionados con la droga.

Globalmente, el diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias se basa en un patrón patológico de comportamientos relacionados con el consumo de sustancias.

El **criterio A** está relacionado con el **control deficitario**, el **deterioro social**, el **consumo de riesgo** y los **criterios farmacológicos**.

El **control deficitario** sobre el consumo de la sustancia incluye los primeros cuatro criterios.

**Criterio 1:** consumo de grandes cantidades o durante un tiempo más prolongado del previsto.

**Criterio 2:** expresión de deseos insistentes de dejar o de regular el consumo, y múltiples esfuerzos fallidos por disminuirlo o abandonarlo.

**Criterio 3:** inversión de gran parte del tiempo intentando conseguir la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos.

**Criterio 4:** deseos intensos de consumo manifestado por un ansia y una urgencia en cualquier momento, sobre todo en los ambientes donde la persona ha consumido la sustancia anteriormente. Este deseo intenso se le atribuye al condicionamiento favorecido por la activación de estructuras cerebrales específicas del sistema de recompensa.

El **deterioro social** constituye el segundo grupo de criterios, con los criterios 5-7.

**Criterio 5:** el consumo recurrente puede conllevar el incumplimiento de los deberes fundamentales en los ámbitos académico, laboral o doméstico.

**Criterio 6:** la persona podría seguir consumiendo a pesar de tener problemas recurrentes o persistentes en la esfera social causados o exacerbados por los efectos del consumo.

**Criterio 7:** Abandono o reducción de actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias.

El **consumo de riesgo** incluye los criterios 8 y 9.

**Criterio 8:** puede producirse un consumo recurrente de la sustancia incluso en aquellas situaciones en la que esta provoca un riesgo físico.

**Criterio 9:** la persona consume a pesar de

saber que padece un problema psicológico o físico recurrente o persistente que se puede originar o exacerbar. El punto clave de este criterio es valorar el fracaso de la persona en evitar el consumo a pesar de las complicaciones que le provoca.

Los **criterios farmacológicos** se refieren a la tolerancia y la abstinencia.

**Criterio 10:** hace referencia a la tolerancia, que se define como el aumento significativo de las dosis de la sustancia para conseguir los efectos deseados, o como una reducción notable del efecto cuando se consume la dosis habitual. El grado de tolerancia varía en cada persona y para cada sustancia, variando los diversos efectos sobre el sistema nervioso central.

**Criterio 11:** hace referencia a la abstinencia, que se define como un síndrome que ocurre cuando disminuyen las concentraciones de la sustancia en sangre o tejidos luego de un consumo prolongado. Los síntomas de la abstinencia disminuyen con el consumo de la sustancia. Estos síntomas difieren según sea la molécula en cuestión. Los signos de abstinencia de los opiáceos, los sedantes, los hipnóticos y los ansiolíticos son frecuentes y acentuados. Los signos y síntomas de los estimulantes también son frecuentes pero no tan marcados.

Es relevante aclarar que los síntomas de tolerancia y abstinencia que acontecen durante un tratamiento médico apropiado con fármacos prescritos no se consideran como para diagnosticar un trastorno por consumo de sustancias. Esta aparición de tolerancia y abstinencia farmacológicas,



esperables y normales dentro de un tratamiento ha llevado a diagnósticos erróneos de adicción solo por el hecho de aparecer estas dos condiciones. Sin embargo, si los fármacos prescritos se consumen de manera inapropiada y, aparte de tolerancia y abstinencia existen síntomas comportamentales de búsqueda compulsiva de la sustancia, se podría diagnosticar un trastorno por consumo.

### Gravedad y especificadores

Los trastornos por consumo de sustancias aparecen en un amplio rango de gravedad, que va desde leve a grave según el número de criterios sintomáticos que se cumplen. Leve si presenta 2 o 3 síntomas, **moderado** si tiene entre 4 y 5 síntomas, y **grave** a partir de 6 o más. Los especificadores de curso son, en remisión parcial, en remisión sostenida, en terapia de mantenimiento, y en un entorno controlado. La definición de cada uno se encuentra en cada grupo de criterios correspondientes.

En el DSM-5 no se utiliza la palabra adicción como término diagnóstico en la clasificación de los trastornos por consumo de sustancias, a causa de su definición incierta y su posible connotación negativa.

### Trastornos inducidos por sustancias

Esta categoría incluye la intoxicación, la abstinencia y otros trastornos mentales inducidos por sustancias/medicamentos (por ej.: Trastorno depresivo inducido por sustancias).

### Intoxicación y abstinencia

La **intoxicación** tiene la particularidad de que su característica esencial se refiere al desarrollo de un síndrome específico y reversible debido a la ingesta reciente de una sustancia (**criterio A**).

El **criterio B** se atribuye a los cambios significativos problemáticos a nivel comportamental o psicológico, asociados a la intoxicación (por ej.: beligerancia, juicio deteriorado) en cuanto a los efectos fisiológicos de la sustancia sobre el sistema nervioso central que se desarrollan durante o al poco tiempo tras el consumo.

El **criterio C** describe los signos y síntomas que conforman un síndrome específico asociado a la sustancia ingerida.

Los síntomas no son atribuibles a otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental (**criterio D**).

La intoxicación es frecuente en las personas con un trastorno por consumo de sustancias, pero puede aparecer en quienes no lo tienen.

Los cambios más frecuentes en la intoxicación conllevan alteraciones de la percepción, de la vigilia, de la atención, del pensamiento, del razonamiento, de la conducta psicomotora y del comportamiento interpersonal. Las intoxicaciones “agudas” o a corto plazo pueden presentarse con diferentes signos y síntomas que aquellas continuadas o “crónicas”. La intoxicación puede persistir más tiempo del que la sustancia es detectable en el cuerpo. Esto se debe a los efectos permanentes sobre el sistema nervioso central, cuya recuperación lleva más tiempo que la eliminación de la sustancia.

La **abstinencia** es la aparición de síntomas que se inician tras la reducción de las concentraciones de sustancia en la sangre o los tejidos.

La característica esencial es el desarrollo de cambios significativos y problemáticos comportamentales, fisiológicos y cognitivos debidos a la reducción o cese del consumo prolongado y frecuente de la sustancia (**criterio A**).

El **criterio B** hace referencia a la aparición de dos (o más) de los hechos siguientes al cabo de unas horas o pocos días de cesar o reducir el consumo de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos descrito en el criterio A:

1. Hiperactividad del sistema nervioso autónomo (p. ej. sudoración o ritmo del pulso superior a 100 lpm).
2. Temblores de las manos.
3. Insomnio.
4. Náuseas o vómitos.
5. Alucinaciones o ilusiones transitorias visuales, táctiles o auditivas.
6. Agitación psicomotora.
7. Ansiedad.
8. Convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

El síndrome específico produce malestar o un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento (**criterio C**).

Los síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y tampoco se explican mejor por otro trastorno mental (**criterio D**).

La abstinencia suele estar, aunque no siempre, asociada a un trastorno por consumo de sustancias. La mayoría de las personas con abstinencia tiene una necesidad intensa de volver a administrarse la sus-

tancia para reducir los síntomas.

Dentro de la misma categoría de droga, las que tienen vida media más corta suelen asociarse a un alto potencial de abstinencia en comparación con aquellas de vida media más larga. Sin embargo, las sustancias de acción prolongada suelen implicar una abstinencia de mayor duración. Cuanta mayor es la duración de la acción, mayor es el período entre el cese de la sustancia y el inicio de los síntomas de abstinencia, y mayor es la duración de la abstinencia. En general, cuanto más largo es el período de abstinencia aguda, menor intensidad tiene el síndrome.

Los análisis de laboratorio en muestras de sangre y orina pueden ayudar a determinar el consumo reciente y la sustancia específica implicada. Sin embargo, un resultado positivo en una prueba de laboratorio no indica por sí mismo que la persona presente un patrón de consumo de sustancias que reúna los criterios diagnósticos de trastorno por consumo o inducido por sustancias, y viceversa, un resultado negativo tampoco descarta el diagnóstico.

Las pruebas de laboratorio son útiles para identificar la abstinencia al detectar la sustancia asociada a los síntomas que presente el paciente. Un funcionamiento normal en presencia de unos niveles elevados de la sustancia en sangre indica una tolerancia considerable.

## Trastornos mentales inducidos por sustancias/medicamentos

Son síndromes potencialmente graves y frecuentemente temporales, aunque algunas veces son persistentes, que se desarro-

llan como consecuencia de los efectos del abuso de sustancias, de medicamentos o de algunas toxinas. Se diferencian del trastorno por consumo de sustancias en que un grupo de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos contribuyen al consumo continuado a pesar de los problemas significativos relacionados con la sustancia. Todos los trastornos mentales inducidos por sustancias/medicamentos comparten ciertas características.

## Características

En general, las drogas más sedativas (sedantes, hipnóticos o ansiolíticos) pueden causar trastornos depresivos importantes y clínicamente significativos durante la intoxicación, mientras que durante los síndromes de abstinencia de estas sustancias se suelen observar alteraciones ansiosas. Asimismo, durante la intoxicación, las sustancias estimulantes (por ej.: anfetaminas, metilfenidato) suelen asociarse a trastornos psicóticos y de ansiedad inducidos, mientras que los episodios depresivos mayores inducidos suelen aparecer durante la abstinencia. Es frecuente en ambos grupos de drogas (sedativas y estimulantes) la aparición de alteraciones del sueño y sexuales significativas aunque temporales.

Las afecciones inducidas por medicamentos incluyen aquellas reacciones que son frecuentemente idiosincráticas del SNC o los casos extremos de efectos secundarios de una diversidad de medicamentos que se administran para los diferentes problemas médicos. En general, para realizar un diagnóstico de trastorno mental inducido por sustancias/medica-

mentos debe existir evidencia de que el trastorno no se puede explicar mejor por un trastorno mental independiente. Las características asociadas a cada trastorno mental principal son similares tanto si se presentan de manera independiente como si aparecen en un trastorno mental inducido por medicamentos. Sin embargo, las personas con un trastorno mental inducido por medicamentos son más proclives a mostrar también otros síntomas no mentales o características propias que puede provocar el fármaco.

## Desarrollo y curso

Los trastornos mentales inducidos por medicamentos se desarrollan en el contexto de una intoxicación o una abstinencia, y tras la administración de medicamentos prescritos que se toman en la dosis indicada. Ambos cuadros suelen ser temporales y desaparecen aproximadamente un mes después de cesar la abstinencia aguda, la intoxicación grave o la administración del medicamento. Existen algunas excepciones que tiene lugar en los trastornos inducidos por sustancias de larga duración como el trastorno neurocognitivo inducido por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos.

Existe evidencia acerca de que el consumo de sustancias o medicaciones con efectos secundarios psiquiátricos, en el contexto de un trastorno mental preexistente, conlleva a la intensificación de un síndrome independiente preexistente. El riesgo de padecer un trastorno mental inducido por sustancias/medicamentos aumenta tanto por la cantidad como por la frecuencia del consumo de la sustancia.

El perfil sintomático de los trastornos mentales inducido por sustancia/medicamentos se asemeja al de los trastornos mentales independientes, pero la mayoría de los trastornos inducidos suele mejorar en días o semanas de abstinencia. Es decir, los síntomas pueden ser idénticos de forma transversal, pero su tratamiento y pronóstico son diferentes.

Los trastornos mentales inducidos por sustancias/medicamentos suponen un parte importante del diagnóstico diferencial de los trastornos psiquiátricos independientes.

## DSM 5 vs. DSM IV

El Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría es una clasificación de trastornos mentales con criterios asociados que se diseñó para facilitar un diagnóstico más fiables de estos trastornos, y ante todo como guía útil para la práctica clínica, que al ser una nomenclatura oficial puede ser aplicable en una gran variedad de contextos.

La clasificación de enfermedades está coordinada con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud, el sistema de codificación oficial que se utiliza en Estados Unidos, de forma que los criterios del DSM definen trastornos que se identifican con los nombres y códigos de la CIE. En el DSM-5 los criterios de la CIE-10-MC se añaden a los trastornos importantes en la clasificación.

El DSM IV es una clasificación categorial que divide a los trastornos mentales en diversos tipos basándose en series de criterios de rasgos definitorios. La formula-

ción de categorías es siempre más adecuada cuando todos los miembros de una clase diagnóstica son homogéneos, cuando existen límites claros entre las diversas clases y cuando las diferentes clases son mutuamente excluyentes.

Los cambios en este aspecto introducidos en el DSM-5 tienen implicancias no solo sobre el nivel de la nomenclatura diagnóstica sino que modifican la prevalencia de patologías en la sociedad, ya que se utiliza el DSM como herramienta diagnóstica para la inclusión o exclusión de pacientes a participar en los estudios científicos de investigación.

La jerarquía que implicaba el abuso y la dependencia fue considerada problemática, motivo por lo cual se eliminó en el DSM-5 (Becoña 2014; Jones, Gill y Ray, 2012) y fue sustituido por una categoría global nueva, quedando el trastorno específico definido por el uso específico de una sustancia concreta. La “dependencia” se confundía con el término “adicción” cuando, de hecho, la tolerancia y la abstinencia que definían previamente la dependencia son respuestas muy normales a las medicaciones que afectan al sistema nervioso central y no indican necesariamente la presencia de una adicción.

Otro aspecto importante es el punto de corte, ya que ahora son 2 criterios de 11. Al bajarlo se pretende incorporar a los “diagnósticos huérfanos”. El problema está ahora en que hay riesgo de diagnosticar esos y otros diagnósticos adicionales que no tengan esas personas (Becoña 2014). Esta limitación se trata de amortiguar con la introducción del nivel de severidad del trastorno (leve, moderado, severo).

## Cuadro 1

### Cambios más relevantes introducidos en el DSM-5

1) Se elimina el abuso y dependencia del DSM-IV y solo queda el trastorno relacionado con sustancias como una suma de los criterios de abuso y dependencia del DSM IV. Para el diagnóstico se requiere que la persona tenga 2 o más síntomas de 11 a lo largo de un período de tiempo de 12 meses.
2) Se introduce el nivel de severidad: bajo (2-3), moderado (4-5) o severo (6 o más) en función del número de criterios diagnósticos. El nivel bajo del DSM-5 equivale al abuso del DSM IV, y los niveles moderado y severo a la dependencia del DSM IV.
3) Los 11 criterios provienen de unir los de abuso y dependencia del DSM IV con las siguientes excepciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Se elimina el ítem del DSM IV referido a tener problemas legales.</li> <li>b) Se agrega el concepto de <i>craving</i>.</li> </ul>
4) Los trastornos relacionados con sustancias se dividen en dos grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Trastornos por consumo de sustancias.</li> <li>b) Trastornos inducidos por sustancias (intoxicación, abstinencia, otros trastornos mentales inducidos por una sustancia o medicación). Se mantienen la mayoría de los síndromes psiquiátricos inducidos por sustancias del DSM IV (ej.: depresión inducida por consumo de sustancias) y se amplían a otros (ej.: trastorno bipolar inducido por el consumo de sustancias).</li> </ul>
5) Se incorpora en el DSM-5 el trastorno de juego dentro de la categoría de trastorno por consumo de sustancias.
6) Las sustancias pasan a ser 10 en el DSM-5 en vez de 11 como en el DSM IV. Estas son: alcohol; cafeína; <i>cannabis</i> ; alucinógenos (fenciclidina y otros alucinógenos); inhalantes; opiáceos; sedantes; hipnóticos y ansiolíticos; estimulantes (anfetaminas, cocaína y otros estimulantes), tabaco y otras sustancias (o sustancias desconocidas).
7) Se introducen en el DSM-5 el síndrome de abstinencia al <i>cannabis</i> y a la cafeína.

Modificado de Becoña 2014, *American Psychiatric Association* 2013, Hasin y cols. 2013.

## Cuadro 2

## Criterios del DSM-IV y DSM-5 para el trastorno por consumo de sustancias

	DSM-IV Abuso <sup>a</sup> ( ≥ 1 criterio)	DSM-IV Dependencia <sup>b</sup> ( ≥ 3 criterios)	DSM-5 Trastorno por consumo de sustancias <sup>c</sup> ( ≥ 2 criterios)
Uso peligroso	X		X
Problemas sociales / interpersonales relacionados con el consumo	X		X
Incumplimiento de los principales roles por su consumo	X		X
Problemas legales	X		
Síndrome de abstinencia <sup>d</sup>		X	X
Tolerancia		X	X
Usa mayor cantidad / más tiempo		X	X
Intentos repetidos de dejarlo / controlar el consumo		X	X
Mucho más tiempo del que pensaba		X	X
Problemas físicos / psicológicos relacionados con el consumo		X	X
Deja de hacer otras actividades debido al consumo		X	
<i>Craving</i>			X

a. Uno o más criterios de abuso dentro de un período de 12 meses y sin diagnóstico de dependencia. Aplicable a todas las sustancias excepto a la nicotina.

b. Tres o más criterios de dependencia dentro de un período de 12 meses.

c. Dos o más criterios del trastorno por consumo de sustancias en un período de 12 meses.

d. El síndrome de abstinencia no está incluido para el *cannabis*, inhalantes y trastornos alucinógenos del DSM-IV. El síndrome de abstinencia del *cannabis* se ha añadido en el DSM-5.

Lógicamente el tratamiento no debe ser el mismo según la severidad del caso, y utilizar 2 de 11 criterios puede no ser correcto en todos los casos, incrementándose el porcentaje de personas con el trastorno, sobre todo entre los jóvenes.

En la práctica es difuso el límite para distinguir si la persona tiene un trastorno relacionado con sustancias por un consumo "médico" de un psicofármaco recetado, o si lo toma por "automedicación" luego que un profesional se lo indicó un tiempo atrás y no fue preciso en los tiempos de finalización del tratamiento.

## Conclusiones

La utilidad de los nuevos criterios diagnósticos para el trastorno relacionado con sustancias se verá con el correr del tiempo según su aceptación.

Resulta difícil categorizar la clínica de cada individuo, y más aún cuando se trata, como en esta oportunidad, de un trastorno con alta carga social y psicológica, donde es delgada la línea que divide al "enfermo" del "no enfermo", lo cual supone que si está del lado de la enfermedad corresponderá un tratamiento psiquiátrico, que requiere un reordenamiento desde lo biológico y no desde lo psicológico y social.

Por todo lo expuesto, no se puede separar el fenómeno de abuso o uso indebido de psicofármacos del modelo de salud-enfermedad predominante.

---

## Bibliografía

- American Psychiatric Association (2013), Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5. Washington, D.F: American Psychiatric Publishing.
  - Becoña E. Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. DSM-5. (2014). C. Med. Psicosom. 110:58-61.
  - Bielsa R, Sguiglia E, Ahumada G, Kierbel V, Ciccía M. Una mirada específica sobre la problemática del consumo de psicofármacos en Argentina 2012. Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico. Marzo 2013.
  - Hasin, D.S, O'Brien, C.P. Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., y Grant, B.F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. American Journal of Psychiatry, 170:834-851.
  - Jones, K.D., Gill, C. y Ray, S. (2012). Review of the proposed DSM-5 substance use Disorder. Journal of Addictions & Offender Counseling, 33: 115-133.
  - Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. DSM IV. American Psychiatric Association. 1995. 181-278. Ed. Panamericana (España).
  - Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. DSM-5. American Psychiatric Association. 2014 . 481-589. Ed. Panamericana (España).
-

# Consumo de sustancias psicoactivas sin receta médica, en Argentina 2010

Edith M Serfaty

## Introducción

El consumo de sustancias psicoactivas, sin ser indicados por un médico, es uno de los problemas de la población en Argentina, que se incrementa dada la automedicación o para mezclarlo con otras sustancias. Lo que se consume más habitualmente son los tranquilizantes y ansiolíticos, lejos de los antidepresivos, inductores del sueño o antipsicóticos. Los antiepilépticos son utilizados solamente por una pequeña proporción de la población general. ¿Por qué se automedican las personas? Los motivos son varios, por un lado no poder concurrir a un profesional, por falta de accesibilidad, o porque se lo recetaron una vez y continúan con la medicación por su cuenta. A veces se lo recomienda un amigo, un compañero de trabajo o del lugar donde viven. Los que han recibido alguna prescripción médica, ha sido de un médico general, ya que menos llegan a una consulta con un especialista.

El problema de esta automedicación es que al consumir ansiolíticos, por ejemplo, sin una indicación médica precisa, puede

tapar otros síntomas que necesitan medicación específica, por ejemplo en aquellos que padecen un síndrome depresivo, o tienen un conflicto que de esta manera no pueden resolver, porque se demora la realización de una psicoterapia. Muchos utilizan esta medicación como inductora del sueño, cuando existen medicaciones para esta problemática, que a su vez merece ser estudiada en forma detallada.

Otras personas utilizan los tranquilizantes y ansiolíticos combinados con el consumo de estimulantes sintéticos o de cocaína, para intentar regular la excitación que producen unos con el efecto de sedación de otros. El policonsumo es de práctica corriente entre los consumidores de drogas (Serfaty E, 2002).

Con el objetivo de conocer el nivel de consumo de medicamentos psicoactivos sin receta en nuestro país, el Instituto de Monitoreo del Consumo, realizó un relevamiento a nivel nacional del consumo de sustancias en Argentina, en población general de 18 a 65 años de edad.

Se observaron los siguientes porcentajes



Tabla 1

<b>Cuyo</b>	30,5	28,0	25,0
<b>Metropolitana</b>	27,2	26,0	30,0
<b>NEA</b>	28,1	23,0	56,0
<b>NOA</b>	31,5	27,0	18,0
<b>Pampeana</b>	28,3	29,0	30,0
<b>Patagonia</b>	23,1	19,0	16,0
	Media	Mediana	Desvío estándar

de consumo según las regiones analizadas uso de psicofármacos sin prescripción médica, el 1,3 % de la población usó tranquilizantes y no se registra, según la encuesta, consumo de estimulantes durante los últimos doce meses (Tabla 1).

En cuanto al inicio en el consumo de tranquilizantes sin prescripción médica, el promedio de edad de inicio más alto se encuentra en la región de Cuyo y en el NOA, con 31 años y el más bajo en la Patagonia con 23 años. En tanto que en el resto de las regiones se ubica entre los 27 y 28 años.

En cuanto al inicio en el consumo de tranquilizantes sin prescripción médica, los datos indican que es más temprano en localidades más pobladas.

## **Análisis del consumo de psicofármacos**

### **Consumo de tranquilizantes y estimulantes**

El estudio nacional (2) indagó sobre el

consumo de psicofármacos (tranquilizantes y estimulantes), preguntando en primer lugar si alguna vez había consumido, sin distinguir que este uso haya sido bajo prescripción médica o no. En un segundo lugar, en aquellas personas que respondieron positivamente, se les preguntó sobre la modalidad de su uso: bajo prescripción o receta médica, por cuenta propia o primero fue recetado y luego continuó con la ingesta por su cuenta. Y por último, a aquellas personas que dijeron haber consumido bajo prescripción médica, se les preguntó por la especialidad del médico que los recetó.

De esta manera, podemos informar del uso debido e indebido de psicofármacos y sobre el perfil de los profesionales que prescriben los medicamentos.

### **Tranquilizantes y ansiolíticos**

Incluye los medicamentos que son usualmente utilizados para calmar los nervios o

para poder dormir, tales como diazepam (valium®), bromazepam (lexotanil®), alprazolam (alplax®), u otros.

El 18 % de la población alguna vez en su vida usó tranquilizantes y ansiolíticos, en una proporción mayor las mujeres (22,9 %) que los varones (12,5 %). En total son unas 3.303.629 personas.

A medida que se incrementa la edad de la población el consumo de tranquilizantes crece, alcanzando a casi el 32 % de las personas entre 50 a 65 años.

El uso fue recetado o bajo prescripción médica, en el 80,6 % de los casos. Esta modalidad de uso es mayor entre las mujeres, en tanto que un 21 % de los varones los usó por su cuenta.

La receta emitida por psiquiatras es más frecuente entre las mujeres y por médicos de medicina general, en varones (Tabla 3).

## Estimulantes y antidepresivos

En esta categoría están incluidos medicamentos tales como trihexifenidilo (artane®), clonazepam (rivotril®), pemolina (tamilán®) o anfetaminas. El 2,4 % de la población (unas 332.546 personas) usó alguno de estos medicamentos alguna vez en la vida, algo más las mujeres y el consumo es mayor a medida que se incrementa la edad, con un porcentaje del 3,6 % en la población de 50 a 65 años (2).

**Tabla 2**

**Distribución porcentual de consumidores por sexo según modalidad de consumo de tranquilizantes.**

**Población de 12 a 65 años. Argentina 2010.**

Modalidad de uso	Sexo	
	Mujeres	Varones
Por receta o prescripción médica	82,9	80,6
Lo usó por su cuenta	12,5	15,3
Primero fueron recetados y luego fue regulando la dosis	1,6	1,5
Ns/Nc	3,1	2,6
Total	100,0	100,0

**Tabla 3**

Distribución porcentual de consumidores por sexo según profesional que recetó tranquilizantes. Población de 12 a 65 años. Argentina 2010.

Profesional que recetó	Varones	Mujeres	Total
Médico de medicina general	61,9	56,9	58,5
Psiquiatra	21,4	28,7	26,5
Otros especialistas	13,2	13,4	13,3
Ns/nc	3,6	0,9	1,7
Total	100,0	100,0	100,0

**Tabla 4**

Proporción de personas que consumieron estimulantes y antidepresivos alguna vez en la vida, según sexo y edad. Población de 12 a 65 años. Argentina 2010.

Distribución porcentual de consumidores por sexo según modalidad de consumo de estimulantes y antidepresivos. Población de 12 a 65 años. Argentina 2010.

Modalidad de uso	Varones	Mujeres	Total
Por receta o prescripción médica	63,7	81,7	76,4
Lo usó por su cuenta	29,6	4,1	11,6
Primero fueron recetados y luego fue regulando la dosis	2,2	1,6	1,8
Ns/nc	4,5	12,5	10,2
Total	100,0	100,0	100,0

## Frecuencia de uso de psicofármacos en los últimos 30 días

El 0,7 % de la población de 12 a 65 años declaró consumo sin prescripción médica de tranquilizantes o antidepresivos, es decir 133.298 personas.

La frecuencia de uso indica que en la mayoría de los casos, el uso es ocasional, pero el uso diario alcanza al 35,5 % del total que dijeron consumir.

## Cantidad de días que consumió tranquilizantes sin prescripción médica en los últimos 30 días

El 0.7 % de la población consumió tranquilizantes sin prescripción médica en los últimos 30 días y a esta población se les preguntó cuántos días consumieron en el último mes. Las respuestas indican que en promedio, el consumo del último mes ocu-

rrió durante 15 días y un 25 %, lo hizo todo el mes.

## Factores de riesgo del consumo de psicofármacos

Se entiende por factores de riesgo-protección los estímulos o situaciones sociales, familiares y personales que determinan una mayor o menor vulnerabilidad respecto del uso de drogas. En el estudio se indagaron algunas de estas condiciones, objetivas y subjetivas, que describen la presencia de éstos factores y su asociación con el consumo de drogas.

En tres dimensiones se organizan los factores de riesgo-protección analizados:

**Tabla 5**

**Cantidad de días que usó tranquilizantes sin prescripción médica. Población de 12 a 65 años. Argentina 2010.**

Media	15,3
Desvío estándar	12,0
Total	133298

## Percepción de riesgo

Es una medida subjetiva de percepción del daño asociado al consumo de determinada droga.

## Conclusiones

Es necesario prevenir sobre el consumo de sustancias psicoactivas, informando a los profesionales médicos y a la población general, la indicación específica de los tranquilizantes, ansiolíticos, estimulantes e inductores del sueño y los riesgos de la

Tabla 6

### Indicadores de propensión a consumir

- Curiosidad por probar.
- Percepción sobre la decisión del consumo o no.

Tabla 7

### Indicadores de vulnerabilidad

<b>Percepción de facilidad de acceso:</b> medida subjetiva de la percepción de facilidad o dificultad para conseguir un medicamento determinado.
<b>Consumo en el entorno:</b> medida objetiva sobre la tenencia de amigos o familiares que consumen, en el barrio, entorno, lugares bailables o de reunión de jóvenes.
<b>Oferta de lugares especializados, medicamentos y la venta ilegal de drogas:</b> medida objetiva de haber recibido alguna oferta directa de drogas si tuvo posibilidad de probar alguna droga ilícita.

utilización indiscriminada, sin control y sin un examen profesional previo a fin de esta-

blecer las indicaciones correctas y su necesidad o no.

---

## **Bibliografía**

- Serfaty E. Adolescencia, Editorial Cangregales (2002).
- Sedronar 2010.



# Biología de la adicción a benzodiacepinas

Mariano José Scolari

## Introducción

El abuso de sustancias es un problema creciente en la población mundial. Cuando hablamos de sustancias no nos referimos solamente a las conocidas drogas de abuso o recreacionales, sino que también nos referimos a medicamentos de prescripción empleados en la práctica clínica para el tratamiento de patologías de distinta índole. Es decir, que un medicamento puede ser objetivo de abuso. En 2006, un estudio llevado a cabo en la ciudad de Buenos Aires que incluyó 1.777 participantes reveló que 276 consumía psicofármacos y de ellos el 78 % declaró que consideraba indispensable el consumo para alcanzar el estado de bienestar (Leiderman E, Mugnolo J, Bruscoli N, et al., 2006). En Australia, un estudio en donde se escrutaron las prescripciones médicas durante 20 años (1992-2011) reveló que si bien hubo un modesto descenso en la prescripción de benzodiacepinas (BDZ) aún continúa la tendencia de la sobreprescripción (Islam M, Conigrave K, Day C, et al., 2014).

En líneas generales, puede asumirse que una sustancia capaz de producir sensación de gratificación, alivio o recompensa tiene potencial adictivo. La capacidad de una

sustancia de producir adicción o abuso depende de sus propiedades intrínsecas, el individuo o el entorno (Fernández E, 2002). Según la bibliografía disponible, una misma sustancia que es consumida por un individuo en un entorno similar y en cantidades similares a las consumidas por otro, no conduce necesariamente al abuso o adicción en ambos. Esto pone de manifiesto la carga biológica del individuo en el desarrollo de una conducta de consumo y búsqueda compulsiva. Lamentablemente, este comportamiento lleva al adicto al deterioro progresivo de su vida social, familiar y laboral e incluso puede poner en riesgo su vida o su libertad al tomar medidas drásticas para la obtención del dinero necesario para adquirir nuevas dosis (Fernández E, 2002).

Dentro de los medicamentos que son objeto de abuso con mayor frecuencia destacan las BDZ y los opioides, también conocidos como analgésicos mayores. El uso inapropiado de los medicamentos concierne el empleo del fármaco para fines que no son los de prescripción. Un ejemplo típico es el consumo de opioides para aliviar dolores leves o moderados o bien para conciliar el sueño o calmar la ansiedad “aprovechando” su efecto depresor central. Algo similar ocurre con las BDZ empleadas sin



prescripción para paliar el insomnio o sobrellevar situaciones que no justifican su uso (Licatal S, Rowlett J, 2008).

Es por esto la necesidad de que los profesionales prescriptores agudicen la vigilancia de los pacientes bajo tratamiento con estas drogas y los instruyan en su manejo. Por otro lado, los profesionales de la salud, no solo los médicos, deben enfocar su atención para detectar síntomas o signos característicos en los pacientes que puedan denotar uso inapropiado.

En este capítulo se hará descripción de las bases fundamentales de la farmacología y propiedades de las BDZ y luego se abordará lo referido a su abuso y adicción, el abordaje de la adicción a los medicamentos con potencial adictógeno prescritos para aliviar o tratar síntomas o patologías reales haciendo especial hincapié en las BDZ.

### **Mecanismo de acción de las benzodiacepinas, efectos farmacológicos y farmacología del receptor GABA-A**

Desde un punto de vista general, las BDZ son drogas de acción central. Es decir, que para ejercer sus acciones deben atravesar la barrera hematoencefálica, acceder al sistema nervioso central y unirse a su receptor. A los fines de este apartado diremos que el receptor más importante a BDZ en el GABA-A, que fisiológicamente fija ácido  $\gamma$  aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso mamífero. Estructuralmente está constituido por distintas combinaciones de subunidades conocidas como:  $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$  y  $\pi$ . Sin embargo, se ha estable-

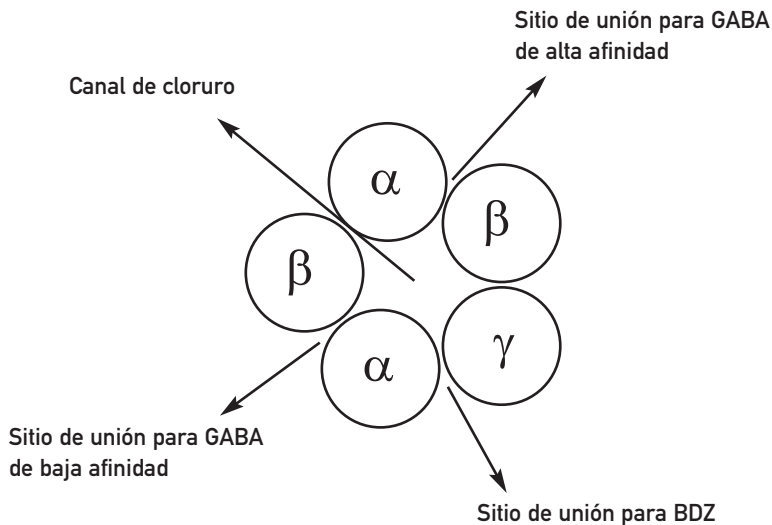
cido que la conformación más comúnmente hallada en el tejido neural es la  $2\alpha$ ;  $2\beta$ ;  $\gamma$ . El ensamble de estas subunidades da como resultado un pentámero que se comporta con un canal iónico de anión cloruro (Figura 1). Como es de esperar, el paso de cloruro por el receptor no es espontáneo sino que requiere de la unión del GABA a sus sitios de fijación. Como se observa en la figura 1 estos sitios se encuentran en las dos interfaces  $\alpha\beta$  del receptor; por lo tanto, su activación requiere de dos moléculas de GABA. Para tal fin, el neurotransmisor se unirá a una interfase de baja afinidad lo que producirá un cambio conformacional del receptor que dejará al descubierto la segunda interfase que se comporta como de alta afinidad. El resultado es la apertura del canal iónico del receptor con el consecuente ingreso de cloruro a la neurona, a favor de gradiente electroquímico, provocando la hiperpolarización y, por lo tanto, la inhibición de la célula.

La indicación terapéutica más habitual de las BDZ es el alivio de la ansiedad de distinta índole, efecto logrado por interacción con el receptor GABA-A en áreas diversas del cerebro (amígdala, hipotálamo, hipocampo, entre otras). Esto se condice con una disminución de la intensidad de la respuesta del paciente frente al estímulo aver-sivo. Sin embargo, al efecto ansiolítico se le suman el anticonvulsivante, miorrelajante, hipnótico y sedante, muchas veces también buscados en la clínica. Desde el punto de vista del abuso resultan de particular interés el efecto ansiolítico, hipnótico y sedante de estas drogas. El estudio de subunidades ha permitido observar que los efectos mediados por estos fármacos dependen en

parte del tipo de subunidad que componen el receptor. Así se ha demostrado que los receptores que contienen en su estructura la subunidad  $\alpha 1$  median efectos sedantes, amnésicos y anticonvulsivantes, en tanto que los que poseen la subunidad  $\alpha 2$  (y probablemente la  $\alpha 3$ ) muestran efectos ansiolíticos y miorrelajantes. Clásicamente se

denomina sitio de unión a benzodiazepinas 1 (BDZ1) a aquel compuesto por la interfase  $\alpha 1$ - $\gamma$  y sitio de unión a benzodiazepinas 2 (BDZ2) al constituido por la interfase  $\alpha 2/3/5$ - $\gamma$ . Los receptores que poseen el BDZ2 son menos abundantes que los que contienen el BDZ1, se encuentran en corteza, hipocampo, amígdala e hipotálamo y

**Figura 1**



Representación simplificada del receptor GABA A. Existen dos sitios de fijación para GABA, el ligando endógeno, ubicados en las interfases  $\alpha$ - $\beta$ . Uno une GABA con baja afinidad y el segundo lo hace con elevada afinidad. El sitio de unión para benzodiazepinas (BDZ) se aloja en la interfase  $\alpha$ - $\gamma$  del receptor. La porción central constituye un canal de cloruro que se abre cuando el receptor es activado.

su expresión suele estar negativamente correlacionada con la de los BDZ1. Las drogas comercializadas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad no muestran selectividad por uno u otro sitio y son llamadas BDZ clásicas entre las que se pueden mencionar: Diazepam, Alprazolam, Clonazepam, Lorazepam, Bromazepam, entre otras (Scolari M, 2012).

## Aspectos neurobiológicos de la adicción

El mecanismo farmacológico por el cual una sustancia produce adicción es diferente para cada una. Sin embargo, todas ellas producen estimulación de áreas cerebrales relacionadas con el hábito, la euforia y el placer. La intensidad y la duración de estos fenómenos también es variable para cada droga. La estimulación central se caracteriza por el aumento del tono dopaminérgico. Si bien la circuitería neural que predispone a las conductas compatibles con adicción y abstinencia no está dilucidada completamente, se han establecido núcleos y vías claves para su instauración. El área tegmental ventral (ATV) es el centro neurobiológico capital para la estimulación por drogas adictivas. Es el punto de origen de la vía mesolímbica que lleva la señal dopaminérgica a distintas áreas cerebrales que fortalecen la sensación de refuerzo positivo. Desde el ATV surgen proyecciones que alcanzan el núcleo accumbens y la amígdala extendida dotados ambos de receptores de dopamina. Las proyecciones nacientes en el ATV pueden llegar a la corteza prefrontal (vía mesolímbicocortical) de la cual se sospecha que puede tener injerencia en la generación de la adicción al fár-

maco. La consecuencia molecular del aumento del tono dopaminérgico es el aumento intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), el cual estimula la proteína kinasa A que a su vez fosforila al factor de transcripción CREB y otros factores del tipo Fos. Los efectos a nivel nuclear de estos factores llevan a la expresión de moléculas capaces de generar cambios a largo plazo entre las que se pueden mencionar: neurotrofinas, proteínas de adhesión y estructurales. El consumo crónico de los fármacos lleva a cambios en la arquitectura neuronal y modificaciones moleculares sostenibles que hacen a la fortificación del aprendizaje de consumo. La formación de *gap junctions* establece nuevos contactos entre las neuronas de carácter prácticamente irreversibles. De alguna manera, esto explica el difícil manejo del paciente cuando se suspende el consumo de la droga, la instauración del síndrome de abstinencia y la caída en la dependencia psíquica y física.

Una consideración a la hora de hablar de adicción a drogas, sean de prescripción o de abuso, es que la respuesta neurobiológica y por ende la sensación de "alivio" que arriba con el consumo de la sustancia en cuestión no se mantiene necesariamente constante en el tiempo. A esto se refiere el concepto de tolerancia. Como norma, puede considerarse que en la etapa temprana del consumo la respuesta biológica y emocional que el paciente experimenta aumenta con la dosis del fármaco. Sin embargo, así como se generan cambios adaptativos que promueven la cultura del consumo existen también cambios a nivel celular o molecular que llevan a la pérdida

de la respuesta al estímulo. Por lo tanto, tras el consumo sostenido, el individuo se ve sujeto a incrementar la dosis para alcanzar los niveles de recompensa que previamente obtenía con dosis menores. La tolerancia farmacológica se instaura por mecanismos que son particulares para cada sustancia y no se manifiesta para todos los efectos que pueda producir un fármaco. Por ejemplo, en el caso de las BDZ, se ha demostrado que la tolerancia al efecto sedante e hipnótico aparece de forma más rápida que para el anticonvulsivante en tanto que se presenta poco o simplemente permanece ausente para el ansiolítico y los efectos mnésicos.

### Adicción a benzodiacepinas

Las BDZ son psicofármacos empleados para tratar desórdenes de ansiedad, trastornos de pánico, ciertos cuadros de excitación, insomnio, entre otras patologías. El efecto más deseado resultante del empleo de BDZ es la disminución de los niveles de ansiedad que el paciente experimenta frente a un estímulo aversivo o estresante moderando la intensidad de la respuesta ante el mismo. De manera similar a los opioides son consideradas depresores del sistema nervioso central aunque su mecanismo farmacológico es completamente distinto. El blanco molecular por excelencia de las BDZ es el receptor conocido como GABA A. Dicho receptor al ser activado fisiológicamente por el ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA) favorece la entrada de cloruro a la neurona favoreciendo su hiperpolarización. De esta manera el GABA disminuye la excitabilidad neuronal y la frecuen-

cia de descarga. Las BDZ favorecen las acciones del GABA al unirse a la interfase  $\alpha\gamma$  del receptor GABA A. El efecto ansiolítico sobreviene tras su acción en zonas claves del procesamiento emocional. Adicionalmente, las BDZ muestran efecto sedante, hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante, buscados también en la clínica. El estudio de la neurobiología de adicción ha permitido establecer que la interacción de las BDZ con el receptor GABA A presente en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal modula el tono dopaminérgico procedente del ATV.

La discontinuación abrupta del consumo de BDZ lleva a la instauración del síndrome de abstinencia como es válido para todas las drogas de abuso. Este se caracteriza por síntomas de "rebote", es decir, opuestos a los que la droga produce por mecanismo de acción: excitación, irritabilidad, calambres, insomnio y en las manifestaciones más severas, convulsiones.

El uso indebido de BDZ fue reconocido desde la década del 60 a través de la cultura popular. "*Mother's Little Helper*" era un "apodo" que se le daba en las calles al diazepam que se hizo muy renombrado por ser ese el nombre de uno de los temas de The Rolling Stones. Hace referencia al uso no médico de la droga por parte de las amas de casa desbordadas de trabajo. Este es solo uno de los varios ejemplos que existen acerca de las acepciones populares de las benzodiacepinas y del aprovechamiento de sus acciones farmacológicas con fines no médicos (Vinkers C, Olivier B, 2012). Existen poblaciones que son de riesgo particular para el empleo inapropiado de BDZ. Estas comprenden a los adictos a otras

drogas, las personas con antecedentes de alcoholismo y los ancianos. En este último grupo, el uso recreacional es raro pero se ha observado un mayor nivel de uso de BDZ comparado con el resto de la población.

Las BDZ en general han demostrado ser malos reforzadores o al menos moderados. Se ha demostrado que el efecto reforzador se vuelve importante si el individuo que las consume posee antecedentes de consumo excesivo de alcohol o bien padece trastornos de ansiedad o del sueño. El poder reforzador no se observa en sujetos que no poseen alguna de estas características. No está claro el porqué de la relación entre las características o el historial de abuso y el

efecto reforzador de la droga. En el caso de pacientes con trastornos de ansiedad se postula que el abuso de BDZ se debe a la eficacia terapéutica para contrarrestarla, es decir que la restauración del estado emocional proveído otorga un nivel de gratificación que refuerza el consumo posterior (Licatal S, Rowlett J, 2008).

En caso de pacientes con antecedentes de abuso de otras sustancias, se ha observado que el consumo de BDZ funciona como potenciador de los efectos. Considerando individuos adictos a distintas drogas y alcohólicos probablemente la autoadministración de estos fármacos se deba a alguna interacción entre el efecto terapéutico de

**Tabla 1**

**Características de las distintas benzodiacepinas**

T1/2	BDZ	Características
<b>Prolongado</b> (más de 24 horas)	Diazepam Clonazepam	Producen efecto "resaca" marcado y retiradas progresivamente no producen síndrome de abstinencia.
<b>Intermedio</b> (entre 12 y 24 horas)	Clordiazepóxido Alprazolam Lorazepam Bromazepam	Efecto "resaca" menos marcado que las de larga duración.
<b>Corto</b> (entre 6 y 12 horas)	Oxazepam Temazepam	Menor efecto "resaca". Para ser retiradas se las debe alternar con BDZ de mayor duración para evitar la precipitación del síndrome de abstinencia.
<b>Ultracorto</b> (menos de 6hs)	Midazolam Triazolam	Presentan efecto "resaca" casi nulo aunque el riesgo de producir síndrome de abstinencia es elevado.

Tomado de Scolari MJ (2012).

las BDZ y el efecto reforzador de la droga de abuso. Si bien se ha reportado que estos sujetos se autoadministran BDZ para corregir algún “desorden emocional” o de insomnio y, por otro lado, se observó que esto se debe a que obtienen una potenciación del “viaje” causado por las drogas de abuso, se ha demostrado que la razón para la autoadministración de BDZ puede ser una combinación de ambas.

Queda claro, entonces, que el efecto ansiolítico (principalmente), sedante e hipnótico son los que en general busca el adicto. Todas las BDZ producen en mayor o menor medida estos efectos. Una peculiaridad es que la generación de dependencia y luego la instauración de la conducta de búsqueda compulsiva pareciera depender, entre otros factores, de la farmacocinética de la BDZ consumida. Este grupo de drogas puede ser dividido en base al tiempo de vida media de cada una lo cual es resumido en la tabla 1.

## Tolerancia

Como se mencionó anteriormente, la tolerancia a BDZ se presenta de forma diferente para cada efecto. La característica común a cada tolerancia es que se manifiestan en tratamiento prolongados, lo que quiere decir que una o unas pocas dosis administradas no son suficientes para la instauración del fenómeno. Sin embargo, no se ha encontrado una relación clara entre la dosis aplicada, el intervalo de dosificación o el  $t_{1/2}$  de la droga y la aparición de tolerancia (Bateson A, 2002).

De presentarse, la tolerancia al efecto ansiolítico de las BDZ se desarrolla de

manera más lenta comparada con la observada para el efecto hipnótico o sedante. En pacientes con ataques de pánico no se ha observado tolerancia al efecto ansiolítico ni la necesidad de incrementar la dosis diaria de alprazolam luego de 8 semanas de uso. No se observaron diferencias en los niveles de cortisol ni de la eficacia de la ansiólisis comparada con pacientes que no recibieron alprazolam independientemente de la gravedad de la enfermedad. Estudios avocados al diazepam demostraron resultados similares cuando se administraba a pacientes con trastorno de ansiedad a razón de 15 – 40 mg / día durante 6 a 22 semanas. A pesar de que no puede establecerse de forma clara la aparición de tolerancia en el efecto ansiolítico luego de uso prolongado de BDZ, debe considerarse que son otras desventajas de las BDZ las que hacen que su uso no sea recomendado en forma crónica: déficit en la memoria, riesgo de accidentes y la instauración de síndrome de abstinencia con la discontinuación de la droga (Griffiths R, Weerts E, 1997) (Cohn J, Wilcox C, 1984).

Son muchos los mecanismos propuestos que pueden llevar a la aparición de tolerancia. La concepción general es que el uso prolongado de BDZ lleva a una respuesta compensatoria a sus efectos por parte del sistema nervioso central. Esta puede instaurarse por falta de respuesta del receptor GABA A a las BDZ debido a una adaptación perdurable del receptor, de los mecanismos intracelulares de transducción o bien a cambios compensatorios en otros sistemas de neurotransmisión en especial el glutamatérgico. Debe tenerse presente

que, como se mencionó anteriormente, los efectos de las BDZ no sufren tolerancia de manera uniforme lo que puede indicar relevancia sobre la composición del receptor y, por lo tanto, sobre regiones cerebrales específicas.

La instauración de tolerancia es una de las causas de la aparición del síndrome de abstinencia. Es decir, sin que haya cese del consumo. Como es esperable, el sujeto buscará evitar los síntomas incrementando las dosis de droga. Si bien las BDZ son consideradas drogas de muy amplio margen terapéutico, una dosis demasiado elevada puede llevar a la sedación excesiva y a la pérdida de consciencia aunque difícilmente a la muerte. El antídoto para la intoxicación con BDZ es el antagonista GABA A, flumazenil. Su administración endovenosa revierte los síntomas de intoxicación pero debe tenerse presente también es capaz de precipitar el síndrome de abstinencia. Por lo tanto, ante la presencia de un paciente con signos de sobredosis, la reversión debe realizarse, de ser posible, con elementos para su contención (Hood S, Norman A, Hince D, et al., 2012).

## Dependencia

Se ha demostrado claramente que tras el empleo prolongado de BDZ los pacientes desarrollan dependencia física y psíquica con la instauración de un síndrome de abstinencia bien caracterizado. Si bien tolerancia y dependencia son fenómenos separados, es habitual la asociación entre ellos. Como se mencionó en el apartado anterior, la tolerancia hace necesaria que el paciente incremente las dosis de medicamento

con el fin de alcanzar un efecto determinado que anteriormente lograba con una dosis menor. Si no existe aumento de la dosis una vez instaurada la tolerancia, el efecto logrado por el fármaco será menor pudiendo existir exacerbación de la sintomatología previa incluso tomando BDZ (Bateson A, 2002). Esta condición favorece la aparición de dependencia. Sin embargo, debe tenerse presente que para que una droga sea objeto de abuso y dependencia debe poseer, entre otras características, efectos reforzadores. Una droga es reforzadora si su ingesta incrementa la probabilidad de aparición y conductas subsecuentes destinadas a ingerirla nuevamente.

El consumo prolongado de BDZ puede conducir a la dependencia física la cual a su vez puede contribuir a su abuso debido a la aparición del síndrome de abstinencia cuando cesa el consumo. El síndrome de abstinencia, también llamado síndrome de retirada, está caracterizado por signos y síntomas que en general son contrapuestos a los efectos terapéuticos de las BDZ. Típicamente se observa: ansiedad, insomnio, sudoración, irritabilidad, cefaleas, contracturas, temblores entre muchos otros. En casos más graves se han llegado a observar convulsiones. La intensidad del síndrome de abstinencia es proporcional a la magnitud de la dosis y la duración del tratamiento en tanto que esta contrapuesta al  $t_{1/2}$  de la droga. Midazolam, una BDZ de  $t_{1/2}$  ultracorta, muestra un gran potencial para precipitar el síndrome de abstinencia en tanto que el clonazepam de  $t_{1/2}$  prolongado, no lo hace. Sin embargo, esto no significa que las BDZ de  $t_{1/2}$  prolongada estén exentas de producir el síndrome sino que

necesitan una administración mucho más prolongada para precipitarlo que sus congéneres de menor  $t_{1/2}$  (Griffiths R, Weerts E, 1997).

Es interesante el hecho de que si bien las BDZ tienen pobres características reforzadoras otras drogas capaces de interactuar con el BDZ1, zolpidem y zaleplon, constituyan una excepción. Estudios en primates no humanos demostraron que la autoadministración de zolpidem y de zaleplon no solo fue superior a la de BDZ sino que además se observó la conducta mantenida por barbitúricos (mayor potencial de abuso que las BDZ). Como ambas drogas actúan sobre receptores GABA A que contienen la subunidad  $\alpha 1$  es probable que dicha subunidad contribuya a la conducta de autoadministración de BDZ.

## Conclusiones

El abuso de sustancias va mas allá de lo que popularmente se conoce como droga de abuso (cocaína, heroína y otros) sino que también involucra medicamentos. Estos se emplean en la práctica clínica para diagnosticar, prevenir o curar una condición patológica que aqueja al paciente. Los medicamentos que puedan tener algún efecto a nivel central, particularmente en el

ATV, podrán ser candidatos para ser abusados. Los analgésicos opioides y las BDZ son por lejos los predilectos. Ambos grupos de drogas se clasifican como depresores centrales aunque median efectos diferenciales a través de mecanismos muy diferentes. Aunque no están libres de efectos adversos, las BDZ son fármacos de amplio margen terapéutico y muy aceptable eficacia. Si bien la intoxicación con BDZ rara vez lleva a la muerte del paciente por sí solas, su combinación con otros depresores puede resultar fatal. Como adictógenos producen profundos cambios en la conducta y el entorno de quien las consume de forma no controlada llevando a la tolerancia farmacológica, el síndrome de abstinencia y a la dependencia física y psíquica. Es muy importante que como profesionales se instruya y monitorice a los pacientes que necesitan emplear estas drogas con fines justificados. Debe quedar muy en claro que ninguna droga es inocua a pesar del gran bienestar que otorgan y pueden condicionar de manera significativa la calidad de vida del paciente. Por esta razón, se expusieron nociones sobre las características de la adicción BDZ con el fin de que el profesional tenga acceso rápido a los rasgos básicos de la patología y su tratamiento.

---

## Bibliografía

- Bateson AN (2002) Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Current Pharmaceutical Design*. 2002;8(1):5-21.
- Cohn JB, Wilcox CS (1984). Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo



in patients with an anxiety disorder. *Pharmacotherapy*;4(2):93–98.

- Fernández E (2002) .Bases neurobiológicas de la drogadicción. *REV NEUROL* 34 (7): 659-64
  - Griffiths RR, Weerts EM (1997). Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals—implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology*; 134(1):1–37.
  - Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK (2012). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*: 77:2; 285–294.
  - Islam MM, Conigrave KM, Day CA, Nguyen Y, Haber PS (2014) Twenty-year trends in benzodiazepine dispensing in the Australian population. *Internal Medicine Journal*: 57-64.
  - Leiderman EA, Mugnolo JF, Bruscoli N, Maíz J (2006) Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. *Vertex Rev. Arg. de Psiquiat. Vol. XVII*: 85-91
  - Scolari MJ (2012) Farmacología de drogas ansiolíticas. *Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia. Ed. Sciens. Vol VI* (7): 99-116.
  - Stephanie C. Licata<sup>1</sup> and James K. Rowlett (2008) Abuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs: GABAA Receptor Modulation and Beyond. *Pharmacol Biochem Behav.* 90(1): 74–89.
  - Vinkers CH and Olivier B (2012) Mechanisims underlying tolerance after long – term benzodiazepine use: A future for subtype – selective GABA A receptor modulators? *Advances in Pharmacol. Sci*: 1-19.
-

# Alteraciones cognitivas en usuarios de benzodiazepinas y otros fármacos con impacto cognitivo

Jorge Alberto Campos, Marcela Waisman Campos

## Introducción

El uso de sustancias psicoactivas no es algo nuevo y lleva miles de años en distintas culturas tan variadas y distantes como la china y la de los pueblos originarios americanos. La adicción es un trastorno mental con aspectos neurológicos y neuropsicológicos que subyacen al proceso adictivo. La mayor parte de las investigaciones actuales en usuarios de drogas han demostrado un importante impacto cognitivo en corto, mediano y largo plazo y esto puede ser medido con evaluaciones neurocognitivas como también en lo estructural por estudios de resonancia magnética cerebral (RMN), tomografía computarizada por emisión monofotónica o de fotones individuales (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET).

La escasa percepción de riesgo en la sociedad del uso de benzodiazepinas (BZD), como el amplio empleo en múltiples patologías, entre otros motivos, explica la elevada prevalencia de abuso o mal uso de las BZD. Muchos medicamentos de prescripción, incluyendo los opioides para aliviar el dolor y las benzodiazepinas receta-

das para los trastornos de ansiedad o del sueño, cuando se administran sin supervisión médica, pueden ocasionar complicaciones, incluso con impacto en la conducción de vehículos o maquinarias.

El término “trastorno cognitivo” implica que es posible definir un “índice esperado” de procesamiento de información compleja y de conducta. Por lo tanto, los resultados en el desempeño, por ejemplo observado durante una evaluación neurocognitiva, deben ser contextualizados en el marco de un desempeño esperable para su edad y nivel educativo. La variabilidad interindividual en el desarrollo cognitivo afectará luego la reserva cognitiva y, por lo tanto, frente a un daño cerebral será variable el compromiso clínico. El nivel en el funcionamiento cognitivo es un predictor importante del nivel de autonomía, funcionamiento psicosocial y laboral (Waisman, 2013).

Las principales modificaciones funcionales relacionadas al uso de BZD van desde las conductuales como también en las distintas áreas cognitivas con compromiso en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas. Requerimos la integridad de nuestras funciones cerebrales para recordar lo

leído, pensar con claridad, diagramar pasos a seguir para cumplir una meta, viajar de un lado a otro arribando a destino, transmitir un mensaje en forma clara, manejar finanzas y organizarse para llevar a cabo tareas cotidianas. El funcionamiento cognitivo puede verse disminuido por diversas causas, entre las cuales se encuentran los trastornos por uso de benzodiacepinas.

El deterioro cognitivo también impacta en la modificación de los patrones de conductas personales y sociales de los pacientes, que incluyen el empobrecimiento de sus motivaciones e intereses, el abandono de actividades académicas y deportivas a edades tempranas, la pérdida de contactos sociales y la mayor incidencia de accidentes y traumatismos que impactan directamente en su calidad de vida (Waisman Campos et al., 2013).

La inclusión de la evaluación neuropsicológica es una herramienta fundamental para el diagnóstico y un complemento ideal para el seguimiento y la selección del tratamiento.

La calidad de vida, según lo define la Organización Mundial de la Salud, constituye un concepto subjetivo, multidimensional y dinámico que contiene aspectos físicos, cognitivos, psicológicos, sociales y espirituales, resultados de la interacción entre las expectativas y la experiencia actual, que está condicionada cuando una persona se inicia y persiste en el uso de benzodiacepinas u opiáceos. En usuarios de alcohol, marihuana o cocaína, a veces el uso de benzodiacepinas pasa casi desapercibido, sin embargo, la abstinencia a las benzodiacepinas suele ser bastante sintomática y el uso prolongado asociarse a complicacio-

nes. La indicación terapéutica de usar BZD no debe superar las 8-12 semanas (salvo excepciones), y se debe tener en cuenta al incorporarlas la dificultad de retiro.

### **Evaluación de las funciones cognitivas en pacientes con trastorno por consumo de sustancias**

La combinación de la entrevista clínica y la evaluación cognitiva aportan información indispensable para determinar la situación cognitiva y emocional del paciente, y posibilita el establecimiento de un nivel basal como referencia para el control evolutivo. Es necesario entrevistar también un familiar o acompañante, para determinar la funcionalidad del paciente en las actividades de la vida diaria, académicas, laborales y sociales, incorporando a la familia al proceso terapéutico desde un comienzo (Waisman Campos M, 2012). Los pacientes que presentan deterioro no lo reconocen, no lo perciben o lo minimizan al ser interrogados, por lo cual con entrevistas a convivientes o evaluaciones neuropsicológicas se puede hallar.

Diferenciar si su déficit es ego-sintónico, o si niegan sus problemas, o un poco de ambos es una de las dificultades que se debaten actualmente, y que se afronta al tratar pacientes con adicciones.

Los primeros experimentos para medir las diferencias individuales en las funciones psicológicas fueron realizados por el astrónomo Friedrich Wilhelm Bessel, en 1796. Bessel sintió curiosidad por el despidio de un ayudante del observatorio de Greenwich, cercano a Londres, porque siempre reaccionaba de manera más lenta que su superior al observar las estrellas y

colocar en hora los relojes, allí comenzó a estudiar el tiempo de reacción y descubrió que existía gran variabilidad entre las personas. Según Daryl Bruce, el término “neuropsicología” fue utilizado por primera vez por un médico canadiense, William Osler, en un libro que publicó al inicio del siglo XX, y recién en 1949 el psicólogo Donald H.

Hebb publicó un libro sobre las funciones cerebrales.

Delimitar el déficit presentado por el paciente, es de vital importancia para establecer y determinar las diferentes dificultades de adaptación que presenta el paciente en su vida diaria. Enfocado de la manera correcta, y expuesto desde un lugar que

**Cuadro 1**

Se evalúa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atención</b></li> </ul> <p>Supone una orientación-concentración hacia una tarea y la inhibición de actividades competidoras.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lenguaje</b></li> </ul> <p>Es la capacidad, para emplear palabras combinadas en frases, para transmitir conceptos a otras persona.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Función ejecutiva</b></li> </ul> <p>Incluye la habilidad de filtrar información que interfiere con la tarea, involucrarse en conductas dirigidas a un objetivo, anticipar las consecuencias de las propias acciones, el concepto de flexibilidad mental y la velocidad para llevar a cabo estas funciones.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Memoria</b></li> </ul> <p>Es la capacidad para mantener la información en la mente y recordarla en algún momento futuro.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Función visuoespacial</b></li> </ul> <p>Se relaciona con las praxias constructivas, rotación mental de imágenes y composición de objetos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Otros</b></li> </ul> <p>La toma de decisiones, aspectos de la cognición social, etc.</p>

invite al *insight*, es posible lograr una motivación para el cambio, importante no solo en el comienzo del tratamiento sino durante la abstinencia y reinserción.

A continuación, se muestran brevemente las principales funciones cognitivas a evaluar. Se sugiere utilizar una batería completa realizada por un especialista en neuropsicología y poder ampliarla, o añadir a la exploración pruebas específicas de acuerdo con cada caso (Waisman Campos Marcela, 2013).

Una adecuada prueba incluiría un *Minimental test* (MMSI), ampliamente conocido y que permite un monitoreo razonable. Pruebas de atención como el *Stroop test* pueden aportar valiosos datos al evaluador. Otros comúnmente utilizados son: el *TrailMaking A*, pruebas de memoria como el *Logical Memory*, o listas de palabras como la Lista de Rey Osterreich, la lista de California, en memoria visual como la figura de compleja de Rey, Benton, etc. Las baterías de lenguaje más comúnmente usadas son: las palabras de Boston, fluencia, pirámide y palmeras etc., pruebas ejecutivas como el *Wisconsin Card Sorting Test* y el *Trail Making test B*. Se sugiere además incluir cuestionarios de actividades de vida diaria y neuropsicológicas como el NPI, Hamilton de ansiedad y depresión, o el inventario de Beck.

Esto es de ayuda para evaluar impacto cognitivo/anímico y sirven, además, como un parámetro en el seguimiento de evolución en un tratamiento.

Es importante realizar la batería en pacientes sin episodio agudo de enfermedad mental o neurológica cierta estabilidad

del cuadro, es decir, fuera de cuadros de *delirium*, agitación o confusión, y de ser posible, sin depresión o manía para obtener un perfil neurocognitivo lo más certero posible.

## **Clasificación del deterioro cognitivo relacionado con sustancias psicoactivas**

Los trastornos cognitivos son frecuentes en muchas patologías neurológicas y psiquiátricas, y pueden deberse a una gran variedad de etiologías que debemos descartar.

En el DSM-IV, en relación a las sustancias de abuso, podemos encontrar:

- el trastorno amnésico persistente inducidos por sustancias.
- demencia persistente inducida por sustancias.
- trastornos cognoscitivos no especificados: esta categoría se reserva para aquellos casos que no cumplen con los criterios para ninguno de los trastornos anteriores, por ejemplo, trastorno neurocognoscitivo leve, trastorno posconmocional que sigue a un traumatismo craneal, con deterioro de la memoria o de la atención y con síntomas asociados.

Recién en el DSM-V, se ha agregado un capítulo específico sobre este tema, tan frecuente en la atención clínica de los usuarios y presente muchas veces en la llamada etapa “silenciosa” inicial. Se incluyen dos capítulos relacionados a tóxicos, el de trastornos adictivos y relacionados a sustancias (uso, intoxicación y abstinencia)

y otro capítulo llamado trastornos neurocognitivos, donde se incluye el *delirium* y los trastornos neurocognitivos leves o mayores por uso de sustancias.

En el trastorno neurocognitivo mayor debe existir evidencia de declinación cognitiva del nivel previo en uno o más dominios cognitivos, dicho por el paciente o informante y preferentemente documentada por test neurocognitivos estandarizados. El déficit interfiere con la independencia en sus actividades cotidianas. Se debe especificar si presenta o no disturbios en su conducta, y si su actual severidad es leve, moderada, o severa. En el trastorno neurocognitivo leve, presenta evidencia de declinación en uno o más dominios, pero no interfiere con su capacidad para ser independiente en sus actividades diarias.

### **Funcionamiento cerebral y alteraciones cognitivas relacionadas con benzodiazepinas y sustancias psicoactivas**

El desarrollo cerebral, principalmente ligado a su mielinización, no es un acto que se dé una vez y para siempre, sino que poco a poco, en contacto con el medio, y mediante procesos complejos de *bio-feedback*, la mielinización continúa hasta entrada la adolescencia. Justamente en esta etapa suele iniciarse el uso de benzodiazepinas u otras sustancias, las cuales modifican el funcionamiento y desarrollo cerebral y pueden dejar secuelas permanentes.

También observamos impacto durante los procesos de intoxicación aguda, abstinencia, tolerancia y consumo crónico.

El mecanismo de acción de las distintas drogas genera efectos diferentes en el sis-

tema nervioso central, y por eso se observa cierta variabilidad interindividual sintomática.

Las benzodiazepinas, pueden generar abuso/automedicación y son ampliamente utilizadas como terapéutica para los trastornos de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y como adyuvantes anticonvulsivos, entre otros. A nivel molecular producen acción pre y post sináptica, especialmente en el receptor A del GABA, como también modifican la tasa de activación de las vías adrenérgicas (Shiloh R. et al. 2007). Esto explica su principal función que es disminuir los estados de ansiedad. Su uso, especialmente en los países en vías de desarrollo, puede llegar a ser muy importante en personas añosas (hasta un 47 %) (Donogue J. 2010, Cheng J., 2008).

Las guías internacionales recomiendan su uso durante períodos breves, ya que su uso prolongado no ha demostrado beneficios en trastornos de ansiedad y problemas relacionados con el sueño, pero sí son claros sus riesgos y efectos adversos.

Han sido ampliamente estudiados y son bien conocidos los efectos agudos de las benzodiazepinas en la memoria y la cognición desde hace varios años (Lister R. 1985, Ghoneim M., 1990). También es llamativo el efecto facilitador encontrado con clonazepam en dosis bajas para la reconsolidación de la memoria, lo que a priori parecería contradictorio (Rodríguez M. L., 2013). En el uso crónico y dosis dependiente, se puede ver somnolencia con cuadros de falta de atención sostenida, fallas en la consolidación de la memoria y lentitud en el procesamiento de la información como fallas ejecutivas. El acostumbamiento genera la necesidad de aumento de dosis para obtener

los mismos efectos, lo que suele llevar a tomas de dosis muy elevadas.

Pero es reciente su asociación con trastornos de memoria de tipo hipocampal y específicamente con aumento de las probabilidades de desarrollar enfermedad de Alzheimer, en la administración de benzodiacepinas durante varios años, como por ejemplo más de 5 años (Billoti de Gage S. 2012 y 2014).

El efecto sedante y amnésico anterógrado de las benzodiacepinas se atribuyeron principalmente a su acción sobre subtipos de receptores  $\alpha 1$ -GABA-A, la acción ansiolítica a las que contienen los receptores  $\alpha 2$ , la actividad anticonvulsiva, parcialmente, pero no totalmente, a los receptores que contienen  $\alpha 1$  y efecto relajante muscular en gran medida a los que contiene  $\alpha 2$  como subunidad (Savic et al., 2005).

Las BZD inducen amnesia anterógrada grave (Lister, R.G., 1985, Rudolph, U., 2004, Korpi, E.R et al., 2002) y déficit en la memoria episódica principalmente a largo plazo (Lister, R.G., 1985). Otros estudios han demostrado que el lorazepam se diferencia de otras benzodiacepinas en sus efectos deteriorantes en tareas de memoria implícita (Curran et al., 1993, Bishop, K.I. et al., 1995).

Dos estudios sugirieron que el estado emocional del sujeto en el momento de la prueba podría ser un factor clave en la acción moduladora de la benzodiazepinas en el momento de la recuperación (Borde, N. et al., 1997, Borde, N et al., 1996).

En mucha menor medida, el uso de zopiclona produce cuadros de abuso e intoxicación por sobredosis, aunque se han visto algunos en sujetos que presentaban adic-

ciones previamente.

El uso a largo plazo de los sedantes hipnóticos para el insomnio carece de estudios y tradicionalmente ha sido desalentado por razones que incluyen preocupaciones sobre efectos adversos potenciales como el deterioro cognitivo (amnesia anterógrada), sedación diurna, falta de coordinación motora, y un mayor riesgo al manejar vehículos y más accidentes y caídas. La zopiclona y dosis altas de zolpidem son más propensos a causar amnesia anterógrada que el zaleplon. Estos fármacos, especialmente el zolpidem, se asocian con comportamientos complejos tales como el sonambulismo, conducir dormido y alucinaciones. El efecto residual sobre el rendimiento cognitivo y psicomotor al día siguiente tiene un impacto significativo en el estilo de vida, la seguridad y consideraciones laborales, incluidos los vehículos de motor y de adecuado manejo de máquinas. En usuarios de edad avanzada, los efectos psicomotores se exacerban debido a la farmacocinética alterada y aumento de la sensibilidad a la acción de drogas en el pico de dosis (Verster JC et al., 2007). Aunque las personas estarán durmiendo en las primeras horas después de la ingestión de hipnóticos, muchos usuarios de edad avanzada pueden despertar y movilizarse (riesgo de desequilibrio y caídas). Los pacientes deben ser advertidos de los umbrales mínimos de tiempo antes de operar maquinarias o manejar un auto (Naren Gunj, 2013). Se necesita más investigación para evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento y la estrategia de gestión más adecuada para las personas mayores con insomnio crónico. Es importante que los médicos enseñen

a los pacientes una buena higiene del sueño como parte de su tratamiento y elegir el fármaco más adecuado de acuerdo con el tipo de insomnio y las comorbilidades. Otros fármacos alternativos a las BZD son los sedantes-hipnóticos no benzodiacepínicos; ramelteon (un agonista del receptor de melatonina), trazodona, melatonina y valeriana (Morin AK et al., 2007). Se encuentran en investigación los antagonistas de los receptores de orexina duales (DORAs) que permiten el inicio y mantenimiento del sueño en pacientes con insomnio primario. El bloqueo del sistema de orexina ha mostrado reducción del comportamiento de búsqueda de drogas en estudios con animales, apoyando el papel del antagonismo de la orexina como un enfoque novedoso para el tratamiento de abuso de sustancias. Estudios en humanos investigan dosis únicas de almorexant, una clase de compuestos que no solo es promotor para el tratamiento de los trastornos del sueño sino también de la adicción (Cruz HGet al., 2014).

### **Otras sustancias con impacto cognitivo que pueden asociarse con benzodiacepinas**

Otra de las sustancias que producen cuadros de abuso son los analgésicos derivados del opio. Históricamente fueron usados desde el siglo III a.C. por los griegos, y los jugos de la amapola eran utilizada para el tratamiento de la disentería. Ya a principio del siglo XIX se aísla la morfina comenzando la historia del mejor y más utilizado analgésico para aliviar el dolor.

El uso agudo de morfina y sus derivados produce sedación, adormecimiento y puede

llegar a producir estupor. Uno de los efectos más destacados a nivel cognitivo son los encontrados en chicos nacidos de madres que presentaban uso crónico de opioides durante el embarazo, su rendimiento cognitivo y psicomotriz fue peor comparado con controles (Baldacchino A, 2014).

Drogas simpaticomiméticas como las anfetaminas y el metilfenidato (ampliamente utilizado en los tratamientos de los déficits de atención) pueden generar efectos adictivos. Su uso crónico por aumento de la tensión arterial y riesgo de accidente cerebrovascular, puede traer alteraciones cognitivas (trastornos de memoria con recuperación con pistas, trastornos ejecutivos sobre todo en las lesiones de sustancia blanca y con infartos silentes).

Si bien no hay reportes de abuso, una droga a tener en cuenta por el aumento de su uso es el topiramato, como anticonvulsivantes, en desintoxicaciones, y principalmente en la prevención de migrañas. Se sabe que puede generar efectos cognitivos y no tiene una relación directa con la dosis de uso, si bien dosis superiores de 100 mg son más proclives a producirlas (Khan A, 1999).

### **Consecuencias del uso indebido de sustancias psicoactivas**

Recientes estudios en adicciones dirigen su interés hacia la pérdida neuronal, haciendo foco en la pérdida de sustancia gris a lo largo de los años comparado con el envejecimiento normal inherente al ser humano. En aquellos que han consumido drogas psicoestimulantes de abuso, se pre-



senta un cuadro de envejecimiento prematuro de neuronas con su consiguiente impacto estructural y posterior expresión cognitiva de defecto (Ersche KD et al., 2013).

También la acumulación de pequeños episodios vasculares, ya sea por vaso espasmo, umbilicación de sustancias insolubles o hipertensión pueden impactar en la clínica neuropsicológica.

El deterioro cognitivo-conductual, atra-

viesa distintos estadios que van desde el deterioro leve hasta alcanzar el grado de demencia. Dentro de las “demencias reversibles” hallamos las relacionadas a sustancias psicoactivas y psicofármacos. El diagnóstico precoz es el desafío actual, para lo cual sería importante que los profesionales de la salud, los legisladores, los comunicadores sociales y la sociedad en su conjunto, comprendan la severidad del impacto cognitivo que tienen las sustancias

**Cuadro 2**

Variables que deben tenerse en cuenta
<ul style="list-style-type: none"><li>• El tipo de test utilizado.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tamaño de la muestra, ya que las muestras pequeñas o en pacientes motivados a realizar tratamiento podría haber menor deterioro cognitivo.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La dosis de tóxico consumida, el efecto del policonsumo y el efecto de acumulación (durante cuántos años consumió), la edad de inicio (antes de los 17 años, mayor impacto).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Momento en el cual se realiza el test (a los 7 días de abstinencia los síntomas ansiosos pueden dificultar la toma de los test).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• El propio saber del profesional para interpretar resultados de los test y su adecuada explicación.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La reserva cognitiva del paciente.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La complejidad de las demandas ambientales para ese paciente: previsto para la edad y nivel cultural.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedades mentales también con impacto cognitivo (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, enfermedad bipolar, trastorno depresivo, etc.).</li></ul>

Modificado de Waisman Campos M, 2012.

de abuso (esto resulta claro para el alcohol pero aún se minimiza el impacto del resto de los tóxicos). La instalación de fallas cognitivas junto con alteraciones conductuales, eventualmente comprometerá la autonomía personal. Se debe intervenir cuando una persona, debido al compromiso funcional, pondrá en situaciones complejas a su familia, a la sociedad y a los profesionales que intervengan.

La identificación del deterioro y el grado de repercusión en las actividades de la vida diaria dependen de múltiples variables que deben tenerse en cuenta al sacar conclusiones (Cuadro 2).

Desde lo cognitivo, el consumo de benzodiazepinas puede impactar directamente sobre las funciones cerebrales, y por ende, pueden aumentar el riesgo de colisiones de vehículos (descripto ya en la década de 1990). También se ha demostrado que las BZD de acción prolongada, como el diazepam, clonazepam y nitrazepam, tienen más probabilidades de causar colisiones que las de acción corta (Hemmelgarn B et al., 1997).

Noruega fue el primer país del mundo en establecer los límites legalmente vinculantes para las drogas distintas del alcohol (*Norwegian Institute of Public Health*, 2012). Desde febrero de 2012, 13 sustancias que incluyen benzodiazepinas y zolpidem - zopiclona tienen límites legales con sanciones graduadas; los límites establecidos no están destinadas a los conductores con una receta válida para la medicación detectada (Vindenes V, et al., 2012).

Es importante recalcar que los límites de consumo de las sustancias ilícitas y medicamentos psicoactivos de por sí son poco

prácticos, y puede ser ineficaz ya que observamos diferencias interindividuales en la tolerancia a la droga, el uso simultáneo de otras drogas y la mala correlación entre la concentración de la droga. Sugerimos que una evaluación médica completa junto con evaluación cognitiva, por ejemplo, sería más fiable y objetiva para un marco legislativo.

## Tratamiento

Una vez realizada la evaluación inicial se planearán las intervenciones terapéuticas basadas en modelos integrales para pacientes con adicciones y deterioro cognitivo asociado. La intención del tratamiento es facilitar la recuperación, adaptar al paciente a su nueva realidad, compensar el déficit, resolver problemas y también entrenar, motivar y educar al paciente y a su familia. Cuando se trata de pacientes jóvenes que se encuentran en momentos en los que deciden, por ejemplo, terminar el secundario o iniciar una carrera universitaria, el beneficio de detener la progresión de las alteraciones cognitivas y recuperarlas es más que necesario e impactará en el futuro de esa persona, su familia y su entorno. Muchas veces el deterioro cognitivo es camuflado por el paciente mediante la disminución del progreso profesional o disminución de las tareas que realiza habitualmente, o abandonando los estudios con la excusa de que "no le gusta" para no tener que enfrentarse a sus dificultades.

El funcionamiento cognitivo del sujeto es muy relevante también para el éxito terapéutico de los programas de tratamiento, ya que su deterioro y el grado de afectación

global que ocasiona en la vida del sujeto, condiciona su competencia cognoscitiva (capacidad de atención, concentración, memoria, aprendizaje, autocontrol), y por tanto, sus expectativas de avance en el tratamiento. De aquí se deriva la necesidad de plantear la evaluación neuropsicológica del paciente en inicio del proceso de recuperación. La abstinencia es la principal medida a conseguir para frenar el deterioro e intentar el inicio de la recuperación clínica.

La palabra rehabilitación está formada por el prefijo *re-*, que quiere decir volver, y *habilitación*, que proviene de habilidad, o sea que significa volver o devolver la habilidad.

La rehabilitación neuropsicológica y funcional en la vida diaria debe combinarse con el resto de las intervenciones: médica, psicológica y social.

Se debe incluir información acerca del funcionamiento cognitivo en los programas de psicoeducación para pacientes con enfermedad mental, antes de que inicien el consumo, explicando detalladamente cómo impactan tanto su enfermedad de base como el uso de sustancias psicoactivas, en su funcionamiento cognitivo, los déficit y trastornos que ocasionan, así como los procesos de estimulación y rehabilitación (Waisman Campos M, Fonseca F, 2014).

Las recomendaciones para una adecuada rehabilitación cognitiva, la aplicación de procedimientos y técnicas y la utilización de apoyos con el fin de que la persona con déficit cognitivos pueda retornar sus actividades cotidianas de manera segura, productiva e independiente, deben incluir:

#### 1) Farmacoterapia

Como siempre en medicina, la elección de un fármaco debe realizarse pensando

primero en los riesgos vs. los beneficios. De esa manera podemos elegir, retirar o cambiar fármacos que alteren también el funcionamiento cognitivo.

- psicotrópicos: antidepresivos tricíclicos, fenotiazínicos, butirofenonas, anticolinérgicos, benzodiacepinas.

- antihipertensivos: metildopa, clonidina, betabloqueantes diuréticos.

- anticonvulsivos: hidantoína, barbitúricos.

- otros: digitálicos, corticosteroides, anfetaminas, anticonceptivos orales, hipoglucemiantes orales, levodopa (Famulari A, 2014).

En el cuadro 3 observamos otros ejemplos.

2) Mejorar la nutrición y el estado nutricional basal del paciente.

3) Iniciar programa de ejercicio físico (aumenta BDNF: factor neurotrófico cerebral) (Hillman CH, et al., 2008)

4) Rehabilitación cognitiva

Consta de dos tipos de entrenamiento:

- Entrenamiento en tareas funcionales: entrenamiento en actividades de la vida diaria o del trabajo (modificar el ambiente y técnicas de compensación).

- Rehabilitación de procesos específicos: remediar déficit en áreas cognitivas específicas, restaurando o mejorando el déficit o compensando (utilizar áreas cognitivas preservadas).

**Cuadro 3**

<b>Fármaco</b>	<b>Impacto cognitivo</b>
Carbamacepina	Impacto sobre el aprendizaje. Disminución en la efectividad del análisis de información visual.
Divalproato	Déficit atencionales y disminución de memoria, ligado a la dosis. Retraso en la toma de decisiones.
Gabapentin	Efectos adversos cognitivos mínimos.
Lamotrigina	Déficits en la concentración, en el 2 % de pacientes con epilepsia. En estudios en pacientes bipolares hay mejoría en la memoria verbal, en la memoria de trabajo y en la fluencia verbal. La toxicidad de lamotrigina podría manifestarse como deterioro difuso cognitivo.
Litio	Disminución en la creatividad, fluencia de asociaciones y memoria verbal. Impacto cognitivo bajo.
Topiramato	Posible deterioro (no claramente relacionado con la dosis) en el funcionamiento cognitivo global.
Oxcarbamacepina	No presentaría efectos sobre la memoria (en los estudios hasta el momento).
Bupropion-SNRIs-SSRIs-mirtazapina-trazodone-IMAO	No conocido
Benzodiacepinas	Posible deterioro: atención, arousal, memoria verbal y no verbal, velocidad motora y tiempo de reacción; amnesia anterógrada común.
Antipsicóticos de segunda generación	Posible deterioro: atención, memoria de trabajo espacial y función visuoespacial, velocidad de procesamiento, memoria verbal, fluencia verbal y otras funciones ejecutivas. Todas independientes del efecto sedativo o de la severidad de la enfermedad bipolar o esquizofrenia
Zolpidem, zaleplonramelteones, zopiclona	Impacto en memoria, aprendizaje y habilidades cognitivas.

SNRIs: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

SSRIs: inhibidores de la recaptación de serotonina

IMAO: inhibidores de la mono amino oxidasa

Modificado de Goldberg J, Ernst C. [2012]. Managing the side effects of Psychotropic Medications. American Psychiatric Association.

#### 5) Fármacos específicos pro cognitivos

En los últimos tiempos ha surgido gran interés en el desarrollo de fármacos con el objetivo de disminuir los efectos del daño cerebral, es decir, facilitar los cambios plásticos positivos en el cerebro dañado para acelerar los procesos de recuperación.

6) En los últimos años la investigación en fármacos específicos para usuarios de drogas se dirige hacia el desarrollo de fármacos que mejoren todos los aspectos relacionados con la perpetuación de la enfermedad activa, algunos serán procognitivos o intentará evitar el daño cognitivo:

- interferir con el efecto reforzador: vacunas (hasta la fecha no ha sido posible lograrla pero el objetivo es que no acceda la cocaína al SNC), degradación enzimática, naltrexona, antagonista DA D3 (receptor dopaminérgico 3), antagonista CB1 (receptor cannabinoides tipo).

- con las funciones ejecutivas y el control inhibitorio: *bio-feedback*, modafinilo, bupropion, estimulantes.

- mejorar la eficacia de la comunicación prefrontal-estriatal: adenosina (neuromodulador), antagonistas A2, antagonistas DA D3.

- interferir con las memorias condicionadas-*craving*: antiepilépticos, n-acetilcisteína (antioxidante, aumentaría las proteínas de crecimiento neuronal, disminuiría la muerte celular, reduciría la disfunción mitocondrial).

- enseñar nuevas memorias: cicloserina, como agonista de receptores de glicina, mejoraría la cognición.

- contrarrestar la respuesta al estrés que lleva a la recaída: antagonistas CRF (factor liberador de corticotrofinas), antagonistas orexina (modificado de Volkow N, disertación en el Congreso APA, 2014).

## Conclusiones

El campo de las neurociencias sigue siendo terreno fértil para nuevos estudios e investigaciones. Entender al usuario de sustancias psicoactivas en su contexto, implica no solo los aspectos sociales ya conocidos, si no también aspecto nutricionales, metabólicos, neurológicos, cognitivos, psicológicos, neumonológicos y hasta gineco-obstétricos, en el caso de las mujeres.

Los efectos agudos de las benzodiacepinas en la memoria y la cognición desde hace varios años son conocidos pero no siempre tenidos en cuenta al utilizarlos. En el uso crónico y dosis dependiente, se puede ver somnolencia con cuadros de falta de atención sostenida, fallas en la consolidación de la memoria y lentitud en el procesamiento de la información como fallas ejecutivas. El efecto residual sobre el rendimiento cognitivo y psicomotor al día siguiente pueden tener un impacto significativo (por ejemplo, mayor incidencia de accidentes, incluido el manejo de autos y máquinas). La escasa percepción de riesgo en la sociedad del uso de benzodiacepinas (BZD), como el amplio empleo en múltiples patologías, entre otros motivos, explica la

elevada prevalencia de abuso o mal uso de estos fármacos. Los avances en neuroimágenes permiten conocer aspectos funcionales, diferentes activaciones cerebrales frente a situaciones y comprender conductas relacionadas, lo que acerca cada día más a la interpretación del funcionamiento

cerebral y su impacto en la conducta. La complejidad del uso de sustancias implica poner mayor énfasis en la valoración integral y reconocer la importancia de la calidad de vida del paciente, su familia, la sociedad y también del equipo de salud que intervendrá.

---

## Bibliografía

- APA, DSM IV y V.
- Baldacchino A, Arbuckle K., Petrie D. (2014). Neurobehavioral Consequence of chronic intrauterine exposure to opioids in infants, a systematic review. *BMC Psychiatry* 14:104.
- Browndyke JN, Tucker KA, Woods SP, Beauvais J, Cohen RA, Gottschalk PCH, Kosten TR. (2004). Examining the effect of cerebral perfusion abnormality magnitude on cognitive performance in recently abstinent chronic cocaine abusers. *J Neuroimaging*; 14:162-169.
- Bishop, K.I. and Curran, H.V. (1995). Psychopharmacological analysis of implicit and explicit memory: a study with lorazepam and the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Psychopharmacology* 12, 267-278.
- Borde, N., Krazem, A., Jaffard, R., and Beracochea, D. (1997). Memory deficits following diazepam administration in mice: evidence for retrieval memory impairments. *Psychobiology* 25, 202-209.
- Borde, N., Krazem, A., Jaffard, R., and Beracochea, D. (1996). Effects of  $\beta$ CCM on memory impairments induced by chronic alcohol consumption in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 20, 1377-138.
- Cheng J., Huang W., Lin K., Shih Y., (2008). Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int. J. geriatr. Psychiatry*; 23: 618-624.
- Curran, H.V. (1991). Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacology* 105:1-8.
- Curran, H.V. and Gorenstein, C. (1993). Differential effects of lorazepam and oxazepam on priming. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 8, 37-42.

- Cruz HG, Hoever P, Chakraborty B, Schoedel K, Sellers EM, Dingemanse J (2014). Assessment of the abuse liability of a dual orexin receptor antagonist: a crossover study of almorexant and zolpidem in recreational drug users. *CNS Drugs*. Apr; 28(4):361-72.
- Donoghue J., Lader M., (2010). Usage of benzodiacepinas. A review. *Int. J. Psychiatric in clinical Practice*; 14: 78-87.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Robbins TW and Bullmore ET (2013). Cocaine dependence: a fast-track for brain ageing? *Molecular Psychiatry* 18:134-135.
- Garavan, H, Kaufman JN, Hester R (2008). Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philosophical transactions of the royal society B: biological sciences* 363, 3267-3276.
- Gatley SJ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Ding YS and Gerasimov M (2005). PET Imaging in Clinical Drug Abuse Research. *Current Pharmaceutical Design*, 11, 3203-3219.
- Ghoneim M., Mewaldt S., (1990). Benzodiacepinas and Human memory, a review. *Anesthesiology*; 72:926-938.
- Goldberg J, Ernst C. (2012). Managing the side effects of Psychotropic Medications. American Psychiatric Association.
- Guni N. (2013). In the Zzz Zone: The Effects of Z-Drugs on Human Performance and Driving *J Med Toxicol*. Jun; 9(2): 163-171. Published online 2013.
- Haney M, Hart C, Collins ED, Foltin RW (2005). Smoked cocaine discrimination in humans: effects of gabapentin *Drug and Alcohol Dependence* 80. 53-61.
- Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. (1997). Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA*.;278(1):27-31.
- Hester R. Simoes Franklin, C Caravan H (2007). Post error behavior in active cocaine users: poor awareness of errors in the presence of intact performance adjustment. *Neuropsychopharmacology* 32, 1974-1984.
- Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*; 9:58-65.
- Khan A., Faught E., Guillian F., (1999). Acute psychotic symptoms induced by Topiramate. *Seizure*; June 8: 235-237.
- Korpi, E.R., Grunder, G., and Luddens, H. (2002). Drug interactions at GABA(A) receptors. *Prog. Neurobiol.* 67,113-159.
- Lister R., (1985). The amnesic action of benzodiacepinas in man. *Neuroscience Biobehavior Rev.*; 9: 87-94.
- Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. (2007). Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy*. Jan;27(1):89-110.
- Norwegian Institute of Public Health (2012). New legal limits in traffic for drugs other than alcohol. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=238&trg=MainLeft\\_5895&MainArea\\_5811=5895:0:15,5123:1:0:0::0:0&MainLeft\\_5895=5825:95784::1:5896:1::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=238&trg=MainLeft_5895&MainArea_5811=5895:0:15,5123:1:0:0::0:0&MainLeft_5895=5825:95784::1:5896:1::0:0). Accessed 30 Jan 2013].
- Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti ME. (2006). Morbidity and Mortality in people with serious mental illness. Alexandria, VA: National association of state Mental Health program

directors medical Council.

- Rodriguez M.L., Campos J., Forcato C., et al.(2013). Enhancing a declarative memory in humans. The effects of clonazepam on reconsolidation. *Neuropharmacology* 64:432-442.
- Ruiz-Sánchez de León JM, Pedrero-Pérez EJ, Lozoya Delgado P, et al. (2012). Inventario de síntomas prefrontales para la evaluación de las adicciones en la vida diaria: proceso de creación y propiedades psicométricas. *Rev Neuron*; 54:649-63.
- Rudolph, U. and Möhler, H. (2004). Analysis of GABA<sub>A</sub> receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44:475-498.
- Savic, M.M., Obradovic, D.I., Ugresic, N.D., and Bokonic, D.R. (2005a). Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural Plast.* 12:289-298.
- Schlaefper T., Lancaster E., Heidbreder R. et al. (2006). Decreased frontal white matter in chronic substance abuse. *Internal J. of Neuropsychopharmacology* 2:147-153.
- Shiloh R., Stryker R., Weizman A., Nutt D.(2007). Atlas of Neuropsychiatric Pharmacotherapy. 69-79.
- Scholey AB, Kennedy DO. (2002). Acute, dose-dependent cognitive effects of Ginkgo biloba, Panax ginseng and their combination in healthy young volunteers: differential interactions with cognitive demand. *Hum Psychopharmacol.* 17:35-44.
- Stacy A. et al. (2012). Cognitive consequences and alterations in functional circuitry induced by chronic cocaine use and the potential impact for treatment. *Biol Psychiatry*, 72:801-802.
- Stough C, Downey LA, Lloyd J, Silber B, Redman S, Hutchison C. (2008). Examining the nootropic effects of a special extract of Bacopa monnieri on human cognitive functioning: 90 days double-blind placebo-controlled randomized trial. *Phytother Res*; 22: 1629-34.
- Verster JC, Volkerts ER, Spence DW, et al. (2007). Effects of sleep medications on cognition, psychomotor skills, memory and driving performance in the elderly. *Curr Psychiatry Rev*;3(4):281-292.
- Vindenes V, Jordbru D, Knapskog AB, et al. (2012). Impairment based legislative limits for driving under the influence of non-alcohol drugs in Norway. *Forensic Sci Int.*;219(1-3):1-11.
- Volkow Nora (2014, mayo). Adicciones. Disertación presentada en Congreso de la Asociación Americana de Psiquiatras. New York, EE.UU.
- Waisman Campos M, Ale L (2014). Cap 5: Repercusiones cognitivas en usuarios de alcohol. En: Trastornos por sustancias. Serebrisky D. Ed Sciens.
- Waisman Campos M, Fonseca F (2014). Cap: Trastorno esquizoafectivo y consumo de sustancias. En: Trastorno esquizoafectivo de Benabarre A. Ed Panamericana. España.
- Waisman Campos M. (2012). Cap 14 Deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol. En: Alcoholopatías de Sackmann. Ed corpus.
- Waisman Campos M. (2012). Deterioro cognitivo asociado al consumo de sustancias psicoactivas. *Revista latinoamericana de psiquiatría*; 18: 24-31.
- Waisman Campos M. (2013). Cap 14: Trastornos neuropsicológicos en adicciones. En: Adicciones aspectos clínicos y psicosociales, tratamiento y prevención. Velásquez Elvia y cols. Fondo Editorial Medellín. Colombia.





# Problemas y tratamientos relacionados con la prescripción a largo plazo de benzodiacepinas

Adriana Sánchez Toranzo

## Introducción

A fines de la década del 50 con la introducción en el vademécum psicofarmacológico del clordiazepóxido, se iniciaba una nueva era que prometía el control de las emociones a través de un grupo de drogas con una acción a corto plazo, eficaz y seguras, las benzodiacepinas.

El correr de los años hizo que estos fármacos se convirtieran, en la década del 70/80, en el grupo de drogas más prescritas mundialmente.

El perfil seguro y la eficacia probada por millones de pacientes y profesionales estimuló el desarrollo de nuevas benzodiacepinas que lideraron los mercados, acompañadas de campañas promocionales de amplia difusión, que permitieron que al día de hoy este grupo farmacológico sea conocido e indicado por los profesionales de diferentes especialidades, no siempre de la manera correcta, más allá de los que atienden patologías relacionadas con las neurociencias.

Si bien las benzodiacepinas se perfilaban como drogas ideales, al poco tiempo del uso masivo, comenzaron a reportarse los

primeros informes de dependencia, que fueron confirmados con posteriores estudios en animales y seres humanos. Fue entonces que muchos países incluyeron directrices de recomendación para estos fármacos, que incluyen el uso a corto plazo y en dosis mínimas terapéuticas; pero la falta de conocimiento y la potencialidad de la tolerancia causados con el uso crónico, hace que las recomendaciones sean ignoradas y generen inconvenientes sobre todo en personas de edad avanzada y en personalidades con facilidad al consumo adictivo, autoadministrado e irresponsable de fármacos.

El capítulo tiene como objetivo reconocer los riesgos de la medicación a largo plazo y otorgar herramientas prácticas al profesional para llevar a cabo un tratamiento.

## Los problemas de la prescripción

La masiva prescripción de las benzodiacepinas está apollada en motivaciones diversas que debemos tener presentes.

## Motivación del médico para la prescripción

Por lo general, no es el psiquiatra el primer profesional al que consulta un paciente ante una dolencia o síntoma. Es el médico clínico o de familia quien aborda en primera instancia las quejas que el paciente, y muchas veces, el profesional interpreta como síntomas aislados a ser tratados y no como parte de un síndrome más complejo que necesita ser diagnosticado correctamente.

El insomnio y la ansiedad son considerados síntomas que deben ser resueltos de manera rápida y eficaz por un profesional, y esto se logra solo a través de la prescripción de un medicamento; es aquí donde “la benzodiacepina mágica” comienza a resolver un problema inmediato, y a generar uno mayor a largo plazo.

Son este grupo de especialistas de la medicina general, por lógica, los mayores prescriptores de benzodiacepinas, y probablemente los más visitados por los agentes de propaganda médica de la industria farmacológica.

La prescripción, de esta manera, pasa a ser irracional ya que no despeja un diagnóstico preciso de la dolencia del paciente. La depresión y los trastornos de ansiedad son cuadros psicopatológicos en los que el insomnio y la ansiedad son síntomas capitales y justamente el tratamiento de base no es el uso de benzodiacepinas.

Se establece así el concepto que “los problemas de salud” se solucionan, por lo general, con medicamentos o cirugías y que un síntoma debe ser tratado de manera individual. Esta concepción errónea implica el consecuente uso irracional de

los psicofármacos y la polifarmacia establecida que es habitual ver, sobre todo en gerentes.

Es habitual observar que la demanda de síntomas de estas características no se considera grave y la complacencia tanto del paciente como del profesional determinan las prescripciones a largo plazo de las benzodiacepinas por ser medicamentos eficaces y seguros.

## Motivación del paciente para el consumo

Es normal y necesario ante las diferentes circunstancias a resolver a lo largo de la vida, el padecimiento de ansiedad e insomnio. Estos síntomas son connotados negativamente en la sociedad occidental, con escasa disponibilidad a la tolerancia de los mismos y una búsqueda a una solución inmediata.

Es frecuente que la primera ayuda no sea profesional sino de alguien cercano que le sugiere y facilita su experiencia con las benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas son el grupo de psicofármacos mayormente aceptado por la población general y despojados de todos los prejuicios que conlleva el tener que ser medicado por un psiquiatra.

Las personas igualan el consumo de benzodiacepinas a la de los antiinflamatorios no esteroideos, muchas veces no son considerados medicaciones y es habitual que ni siquiera informen al médico que las consumen. Es más, a veces hasta el profesional tampoco indaga específicamente el uso frecuente de estos grupos de fármacos.

## Problemas a larga data

El uso masivo durante los últimos 50 años de las benzodiazepinas pudo darnos la oportunidad de observar los efectos de este eficaz grupo de psicofármacos a largo plazo.

Actualmente, los problemas relacionados con el consumo crónico e indiscriminado de los ansiolíticos plantean uno de los desafíos más frecuentes en la consulta psiquiátrica, consiste en psicoeducar al paciente y a su entorno para concientizar la problemática y poder motivarlo a comenzar una terapia de deshabituación.

Dentro de los problemas generados por el consumo crónico de las benzodiazepinas se ubican: el desarrollo de tolerancia, dependencia física, dependencia psíquica, trastornos en la memoria, entre otros (Lader M, 2014).

## Desarrollo de la tolerancia

La tolerancia es el mecanismo por el cual el efecto de un fármaco disminuye gradualmente cuando la administración se realiza de una manera continua o repetida a lo largo del tiempo. La tolerancia no es un fenómeno inmediato de ver ya que tarda, a diferencia de la taquifilaxia o desensibilización, días a semanas en manifestarse. Este es el primer motivo ignorado tanto por los profesionales no especialistas en psicofarmacología que indican una benzodiazepina para una dolencia aguda, sin dar precisión al paciente cuándo suspender, o el tiempo máximo que puede consumir el fármaco para no manifestar síntomas de discontinuación al ser retirado (Janhsen K, Roser

P, Hoffmann K. 2015).

Los mecanismos por los cuales las benzodiazepinas desarrollan tolerancia son múltiples, se van desarrollando en diferentes grados y a diferentes períodos de tiempo mientras el paciente consume con regularidad el fármaco. Es así que la tolerancia al efecto hipnótico puede desarrollarse rápidamente en función de días y el efecto anticonvulsivante lleva meses, lo que no está establecido con precisión es el tiempo sobre el efecto ansiolítico.

Si bien los mecanismos moleculares del desarrollo de la tolerancia a las benzodiazepinas está establecido que pertenece a modificaciones en el receptor GABA-A, se sugiere que los subtipos  $\alpha 2 - \alpha 3$  serían los responsables, aunque no se sabe con precisión si es así (Vinkers CH, Olivier B. 2012) (Yamamoto N, Arima H, Sugiura T, Hirate H, et al. 2015).

## Trastornos cognitivos

El uso de benzodiazepinas impacta en las funciones cognitivas de una manera negativa no solamente por el efecto al momento de la administración, sino como consecuencia cuando el uso es continuo en el tiempo.

La reducción de la posibilidad de recordar y la pobreza del rendimiento psicomotor luego de la administración aguda de algunas benzodiazepinas a predominio de otras como el lorazepam y midazolam provocan considerable deterioro sobre las funciones cognitivas, a predominio de la memoria, que se manifiesta aunque no haya un efecto-beneficio significativo. Los

trastornos revierten con el tiempo una vez que se suspenden la administración de estos fármacos.

Si bien es conocido el impacto de las benzodiacepinas sobre la cognición, que estos efectos generalmente desaparecen al suspender la administración y que el mayor inconveniente es la suspensión de las benzodiacepinas tomadas a largo plazo sobre todo en personas mayores, lo que no se tiene en cuenta es la probabilidad, cada vez más evidente, de la posibilidad que tienen estos fármacos de desencadenar la enfermedad de Alzheimer en las personas pre-dispuestas (Billioti de Gage S, et al. 2014).

## Demencia

El incremento del riesgo del desarrollo de demencia en consumidores de benzodiacepinas se basa en reportes sobre un aumento del riesgo en relación directa con las dosis acumulativas, el tiempo de consumo, y con el uso de benzodiacepinas de acción prolongada (Robles Bayón A, Gude Sampedro F. 2014).

Si bien los mecanismos por los cuales se produce este efecto no están del todo dilucidados, sí hay evidencia de la relación directa entre el consumo y la aparición de la enfermedad (Billioti de Gage S, Pariente A. 2015).

La población de adultos mayores es la que consume benzodiacepinas en mayor proporción y con antecedentes en el tiempo, también la que tiene más incidencia de demencia; el riesgo se incrementa notablemente (Pomara N, Lee SH, Bruno D, Silber T, et al. 2015).

## Trastornos respiratorios

Los trastornos respiratorios como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan alteraciones en el sueño. Es habitual la indicación de BZD en la problemática del mal dormir sin hacer diagnóstico preciso. En caso de EPOC, los pacientes llevan años de síntomas acompañados del autoconsumo de BZD como paliativo. Las BZD tienen una acción depresora en la respiración y en este caso son un factor de riesgo significativo en la posibilidad de aparición de insuficiencia respiratoria (Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, et al. 2014).

## Síndrome de discontinuación

Se denomina síndrome de discontinuación o abstinencia, en caso de sustancias que actúen en el sistema nervioso central, a la presencia de síntomas específicos debido al cese o reducción del consumo por tiempo prolongado, o por altas dosis de alguna sustancia. En el caso de las benzodiacepinas el cuadro va a presentar un conjunto de síntomas que aparecen generalmente de manera abrupta.

## Adicción

El riesgo de producir adicción de tipo física y psíquica por el consumo de las benzodiacepinas a partir de las 4 semanas de administración continua es un aspecto que se debería tener en cuenta y no es lo que considera la mayoría de los especialistas, sobre todo no psiquiatras, al momento de la indicación.

Figura 1

El cuadro de abstinencia se compone de
a) Insomnio 71 %
b) Ansiedad 56 %
c) Cambios de humor 49 %
d) Mialgia o crispación muscular 49 %
e) Temblor 38 %
f) Cefaleas 38 %
g) Náuseas, vómitos o pérdida de apetito 36 %
h) Alteraciones en el gusto 22 %
i) Visión borrosa 20 %
j) Disturbios sensoriales con hipersensibilidad a la luz, sonidos, olores o tacto. Siendo más frecuentes los primeros (38 %) y menos frecuentes los últimos (20 %). Hiposensibilidad a los olores (15 %) y sudoración 4 %
k) Sentimientos de irrealidad 24 %
l) Complicaciones graves como psicosis o convulsiones (4 a 7 %)

Las evidencias de la adicción son amplias y es un debate abierto, sobre todo el consumo en las personas mayores, con los que los psiquiatras quedamos en la diyuntiva de realizar un tratamiento de deshabituación, con todo lo que ello implica, o bien dejar las cosas como están.

La adicción a las benzodiacepinas es una trama que se va tejiendo con el pasar del tiempo, partiendo de una base fisiológica que genera los síntomas de abstinencia y tolerancia, entrelazada con las connotaciones psicológicas sobre la ayuda de estas medicaciones.

La adicción psicológica toma fuerza con

el pasar del tiempo y se sostiene en factores que se incrementan con la edad de las personas (Tveito M, Lorentzen B, Engedal K, et al. 2014). Son varios y cada uno se apoya en otro, si los nombramos en forma separada vemos que todos se relacionan:

1. Aumento de la morbilidad con el paso de la edad.
2. Impacto afectivo de los episodios dolorosos de la vida.
3. Aumento de la soledad.

4. Síntomas de depresión.

5. Síntomas de ansiedad.

6. Consolidación de hábitos basados en el reforzamiento de conductas gratificantes.

7. El incremento de la necesidad de ser cuidados.

8. La relevancia de la figura del médico y, por lo tanto, del peso de las prescripciones que este haga (Oude Voshaar RC. 2012) (Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. 2014) (Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P. et al. 2014) (Holzbach R. 2010).

Partiendo de esto es que el retiro de las benzodiacepinas se vuelve sumamente complejo. El profesional debe desarrollar una estrategia amplia y dinámica para plantear un plan de deshabituación de las benzodiacepinas, entre algunos desafíos tenemos que:

1. Lograr aumentar la motivación del paciente a realizar cambios que cada vez son más estables.

2. Proponer la necesidad de evaluar otros diagnósticos silentes como trastornos depresivos o del espectro ansioso.

3. Aceptar las condiciones adversas y de sufrimiento de las personas con el paso de los años.

4. Evaluar los recursos disponibles afectivos, familiares y económicos que permitan sostener las consultas necesarias.

5. La resistencia de otros profesionales que no consideran necesaria semejante “hazaña” terapéutica y que probablemente hayan indicado el ansiolítico.

6. Generar la empatía necesaria para fortalecer el vínculo profesional-paciente.

## Tratamiento para la deshabituación

El tratamiento para la deshabituación del consumo de las benzodiacepinas no es simplemente farmacológico, debe tener una visión integral que no solo involucra al paciente sino también a las personas de su entorno, debido a que esta problemática tiene una connotación cultural que incluye conceptos erróneos y prejuicios.

El abordaje correcto aumentará la adherencia, ayudará al paciente a sentirse contenido por su entorno. Debemos tener presente que probablemente haya otras personas cercanas que también consuman benzodiacepinas. Lograremos de esta manera hacer tomar conciencia de los alcances que ese problema tiene a nivel de la salud en general.

## Tratamiento farmacológico

Para comenzar el tratamiento de deshabituación de las benzodiacepinas hay que tener en cuenta los siguientes criterios:

a) Que la enfermedad que causó la indicación del ansiolítico no esté en una fase sintomática.

b) Que el paciente no padezca ninguna alteración psiquiátrica grave.

Figura 2

## Comparación entre benzodiacepinas: Equivalencia de dosis – Vida media

Benzodiacepina	Equivalencia de dosis en mg	Vida media	
Alprazolam	0.5	6-12	Intermedia
Bromazepam	3	8-12	Intermedia
Clordiazepóxido	25	20-50	Larga
Clonazepam	0.25	50	Larga
Diazepam	5	20-40	Larga
Lorazepam	1	8-12	Intermedia
Oxazepam	15	8-12	Intermedia
Triazolam	0.25	2-4	Corta

c) Que no haya adicción a otros fármacos o sustancias de abuso.

d) Que esté presente la motivación suficiente de parte del paciente para dejar las benzodiacepinas.

### Tácticas

Existen diferentes estrategias farmacológicas para organizar los tratamientos. Las drogas utilizadas pueden ser del mismo grupo u otros.

#### a. Con BZD

En términos generales se establece reducir 10 a 25 % de la dosis semanalmente en un período de tiempo entre 4 a 10 semanas, que puede implementarse de diferentes maneras:

- Reducir gradualmente la benzodiacepina que toma el paciente semanalmente o cada 15 días, según la presencia de síntomas de abstinencia.

- Rotar la benzodiacepina que toma el paciente por dosis equivalentes de otra con vida media larga (mayor de 24 hs). Dentro de este grupo encontramos el diazepam y el clonazepam (Denis C, Fatseas M, Lavie. 2013).

#### b. Con otras drogas

Existen muchas guías de terapéutica que se sugieren actualmente para establecer pasos en el tratamiento de deshabituación. Se proponen otros grupos de fármacos como los antiepilépticos, antidepresivos,  $\beta$ -bloqueantes, clonidina, buspirona e incluso el agonista parcial del receptor BZD, flu-



mazenil; aunque de algunos de ellos no hay evidencias que aprueben su uso clínico (Frei M, Berends L, Kenny P, et al. 2012).

- **Pregabalina:** el uso de este antiepiléptico para el control de la ansiedad es una de las posibles utilidades de esta droga para el control de los síntomas en reemplazo de las BZD con un rango de dosis entre 150-600 mg. Es necesario al momento actual estudios que confirmen este uso ya que hay reportes de posible abuso de este fármaco (Martinotti G, Lupi M, Sarchione F. 2013) (Oulis P, Konstantakopoulos G. 2012).

- **Antidepresivos:** la trazodona, antidepresivo antagonista inhibidor de la recaptación de serotonina (SARI), se utiliza para mejorar los síntomas de alteraciones en el sueño durante la abstinencia (Funk S. 2013).

- **Flumazenil:** se propuso este agonista inverso de las benzodiacepinas, como un fármaco que colaboraría en el control de la hostilidad y agresividad que puede generarse durante la abstinencia de las BZD. (Saxon L, Borg S, Hiltunen AJ. 2010) Se sugieren dosis de 1.35 mg/día por el término de 7 días en forma de infusión intravenosa o subcutánea, aunque no está establecido su uso (Hood SD, Norman A, Hince DA, et al. 2014).

La administración del flumazenil es controvertida ya que puede ejercer una acción ambigua en pacientes que consumen BZD a largo plazo. Tanto en animales como en humanos se observó que el nivel de ansiedad previo es el que determina la respuesta a esta droga. En situaciones donde la

ansiedad se presenta con mayor magnitud el flumazenil tiene efecto ansiolítico, este es el caso de la abstinencia; pero cuando los niveles de ansiedad son bajos el flumazenil tiene un efecto ansiogénico (Hood S, O'Neil G, Hulse G. 2009) (Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, et al. 2012).

En términos generales se puede establecer una guía para llevar a cabo la deshabitación que tendrá que adaptarse a la evolución de cada paciente en particular debido a que no solo influye la respuesta física de la abstinencia, sino también la adicción psíquica que es más compleja de establecer como un patrón único para todos los casos.

A modo de orientación podemos establecer que las dosis equivalentes a un consumo mayor o menor de 20 mg/día de diazepam marcan un punto de corte que presenta probables variables en los síntomas y, por lo tanto, la necesidad del uso de drogas coadyuvantes (Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, 2001).

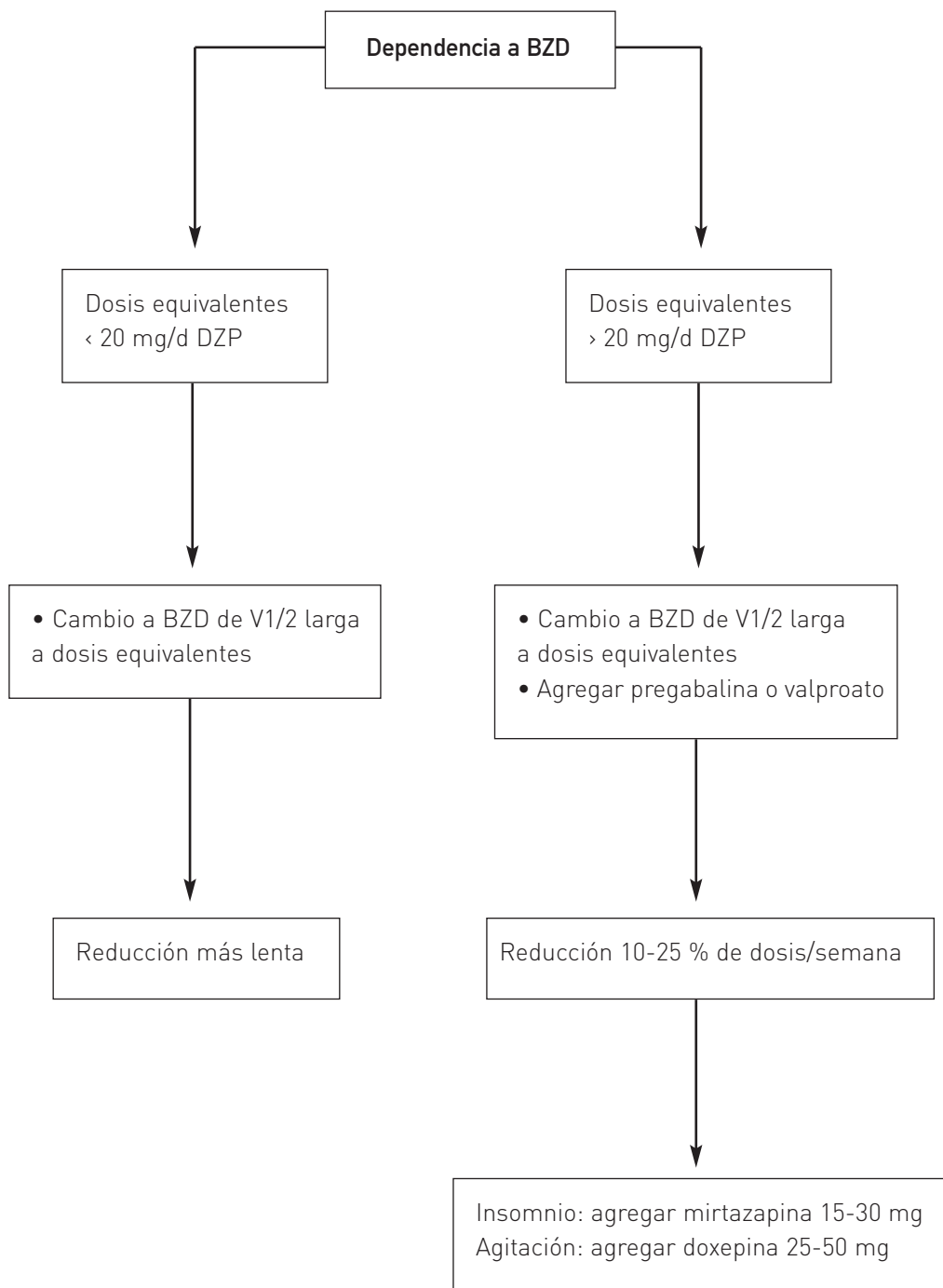
## Tratamiento psicoterapéutico

El tratamiento psicoterapéutico asociado en el período de deshabitación es particularmente necesario para mejorar la probabilidad de cumplir los objetivos propuestos.

La psicoterapia con orientación cognitivo-conductual es la más indicada, junto a un contacto cercano con el paciente.

Sin menoscabar al psicoanálisis y terapias con este tipo de orientación, no ha sido científicamente comprobada su eficacia para este tipo de situación. Se demostró que las terapias basadas en resolución de

Figura 3



problemas del tipo “aquí y ahora” con un enfoque directo y breve son las más adecuadas en el tratamiento de deshabitua-ción de las benzodiacepinas.

Las técnicas basadas en el programa de aprendizaje de habilidades y dominio del control del pensamiento que, en la situa-ción de la abstinencia es necesario domi-nar, permite el alivio del exceso de ansie-dad y preocupación que lleva asociada un respuesta física y como consecuencia el incremento de cualquier molestia que, de por sí, probablemente padecerán en mayor o menor grado estos pacientes.

El aprendizaje de técnicas de relajación proporciona ejercicios que el paciente puede utilizar para evitar las manifestacio-nes físicas como tensión muscular, hiper-ventilación, entre otras. Las respuestas corporales a la ansiedad desencadenan un círculo vicioso que retroalimenta los pen-samientos negativos y nuevamente mayor ansiedad como respuesta.

El modelo propuesto se basa en diferen-tes pasos a cumplir que pueden sistemati-zarse para no dejar al descubierto ningún aspecto. Se propone:

#### **a) Psicoeducación:**

La psicoeducación consiste, en esta cir-cunstancia, en informar a los pacientes y a las personas significativas de su entorno para que puedan ayudar a aumentar la adherencia al tratamiento y colaborar en este. Se propone para este fin:

1. Enseñar que el sentimiento de ansie-dad es un sentimiento normal, sus ventajas para garantizar la supervivencia de todo

ser vivo y así resignificar la valencia negati-va que tienen los pacientes sobre este sen-timiento.

2. Explicar el circuito de sentimiento de ansiedad – pensamiento negativo – res-puesta física, a fin de reconocer el sistema cognitivo – conductual y cómo puede ser modificado por el paciente.

3. Instruir sobre las benzodiacepinas, sus acciones farmacológicas, efectos adversos a corto y largo plazo, uso correcto y con-traindicaciones.

4. Bajar las expectativas del alivio inme-diato a fin que puedan saber que será nor-mal y necesario sentirse mal durante el proceso.

#### **b) Con el paciente de manera individual:**

1. Trabajar sobre la focalización del pro-blema específico y el reconocimiento de objetivos a corto, mediano y largo plazo a ser alcanzados que darán fe de los avances en el tratamiento.

2. Identificar las situaciones específicas que genera ansiedad, como así las que pro-ducen alivio. Está demostrado que el hecho de reconocer las situaciones particulares le permite a la persona desarrollar estrate-gias de autocontrol.

3. Aprender a detectar la respuesta física individual frente a la ansiedad, por ejemplo si tiende a generar tensión muscular, si tiene dolor en alguna zona específica de su cuerpo. Existe un amplio espectro de sínto-

mas que el paciente debe aprender a identificar para que reconozca que es una reacción frente a la ansiedad y no una enfermedad.

4. Reconocer y registrar pensamientos e ideas que generan ansiedad.

5. Racionalizar las ideas a partir del cuestionamiento. Para este fin se buscan evidencias que avalen los miedos, se cuestiona las probabilidades reales no exageradas que puedan ocurrir.

6. Plantear en un paso siguiente hipótesis de tinte catastrófico que al contrastarlas con la realidad el paciente puede reconocer como poco probables que ocurran, generar una autocrítica y pasar entonces a trabajar con el hecho real. Esta técnica permite al individuo reducir la emotividad de sus razonamientos.

7. Trabajar el reconocimiento de los recursos personales y ambientales que posee a disposición para la resolución de la situación adversa del momento.

8. Diseñar habilidades de afrontamiento frente a los problemas tangibles.

9. Diseñar ejercicios de autocontrol que el paciente deberá practicar fuera de la sesión y que se revisará en la sesión siguiente, a fin de sacar conclusiones sobre la eficacia y modificar lo que se deba corregir.

10. Realizar el seguimiento de logro de objetivos.

Al finalizar el tratamiento es interesante que el paciente se lleve un registro escrito del proceso, con la finalidad que pueda utilizarlo para la resolución de otros problemas diferentes de su vida cotidiana luego del alta (Casabianca R, Hirsch H. 2009) (Rabinovich J, Kopec D. 2010).

## Conclusiones

Las benzodiacepinas son un grupo de psicofármacos ampliamente utilizados y muy eficaces para el alivio de la ansiedad y control de situaciones agudas en los trastornos que presentan este síntoma.

Debido a la seguridad y eficacia de estos fármacos actualmente se observa un uso desmedido y poco criterioso de parte de profesionales con desconocimiento de las consecuencias que pueden generar al paciente al ser prescritas sin un criterio diagnóstico ni farmacológico precisos.

El uso durante los últimos 50 años permitió ver cuáles son los efectos sobre los pacientes a largo plazo y considerar un riesgo la prescripción indiscriminada de estos fármacos.

Los especialistas en psiquiatría tenemos el desafío de realizar tratamiento de deshabitación a estas drogas que implican un arduo trabajo tanto para el profesional como para el paciente.

## Bibliografía

- Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb 18;1-15.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep 9;349:g5205.
- Casabianca R, Hirsch H. Como equivocarse menos en terapia . Editorial Univ. Católica.
- Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen TJ, Chou P, Wang F. The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and Risk of Respiratory Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Sleep*. 2014 Dec 15.
- Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. WITHDRAWN: Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 18; 6():CD005194.
- Frei M, Berends L, Kenny P, et al. Alcohol and other drug withdrawal: practice guidelines. Fitzroy, Victoria: Turning Point Alcohol and Drug Centre. (2nd ed) 2012.
- Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, 4th revised edition, Bezchlibnyk-Butler et al. editors (Clarke Institute of Psychiatry, Toronto), Hogrefe & Huber.
- Funk S. [Pharmacological treatment in alcohol-, drug- and benzodiazepine-dependent patients - the significance of trazodone]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2013 Jun;15(2):85-93.
- Holzbach: Benzodiazepin-Langzeitgebrauch und -abhängigkeit [long term use of benzodiazepines and dependency]. *Fortsch Neurol Psychiatr* 2010; 78(7): 425-34.
- Hood S, O'Neil G, Hulse G. The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun; 23(4):401-9.
- Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):285-94.
- Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Jan 5;112(1-2):1-7.
- Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):295-301.
- Martinotti G, Lupi M, Sarchione F, Santacroce R, Salone A, De Berardis D, Serroni N, Cavuto M, Signorelli M, Aguglia E, Valchera A, Iasevoli F, Di Giannantonio M. The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19(35):6367-74.
- Mental Health and Drug and Alcohol Office. Drug and alcohol withdrawal clinical practice guidelines - NSW. [www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2008/pdf/gl2008\\_011.pdf](http://www.health.nsw.gov.au/policies/gl/2008/pdf/gl2008_011.pdf). (last accessed 24 July 2014).
- NHS West Essex. Guidelines for prescribing and withdrawing benzodiazepines and Z-drugs. A resource for general practitioners. [www.westsexccg.nhs.uk/Downloads/Your%20NHS/](http://www.westsexccg.nhs.uk/Downloads/Your%20NHS/)

Medicines%20optimisation/Prescribing%20guidance/Benzodiazepine\_Resource\_Pack.pdf. Oct, (last accessed 24 July 2014).

- Oude Voshaar RC. [Benzodiazepin addiction: a silent addiction among older people]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2012 Jun;43(3):137-47.
- Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Jul;21(7):1019-29.
- Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mathewson S, Verbanck P, Des Jarlais DC, Lugoboni F. High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry Res*. 2012 Aug 15; 198(3):457-62.
- Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jul;13(7):919-34.
- Pomara N, Lee SH, Bruno D, Silber T, Greenblatt DJ, Petkova E, Sidtis JJ. Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: pharmacokinetic and clinical predictors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Jan 2;56:129-35.
- Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, Salo P, Vahlberg T, Lyles A, Neuvonen PJ, Partinen M, Rähä I, Kivelä SL. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;70(3):319-29.
- Rabinovich J, Kopec D. Que y como (Prácticas de psicoterapia estratégica). Editorial Dunken.
- Robles Bayón A, Gude Sampedro F. Inappropriate treatments for patients with cognitive decline. *Neurologia*. 2014 Nov-Dec;29(9):523-32.
- Saxon L, Borg S, Hiltunen AJ. Reduction of aggression during benzodiazepine withdrawal: effects of flumazenil. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Aug; 96(2):148-51.
- Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2013 Dec 13;14:191.
- Tveito M, Lorentzen B, Engedal K, Tanum L, Bramness JG, Refsum H, Høiseth G. Changes in cognitive function during psychogeriatric treatment in relation to benzodiazepine cessation. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Jul;47(4-5):145-50.
- Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharm Sci*. 2012. epub ahead of print.doi: 10.1155/2012/416864.
- Yamamoto N, Arima H, Sugiura T, Hirate H, Kusama N, Suzuki K, Sobue K. Midazolam inhibits the formation of amyloid fibrils and GM1 ganglioside-rich microdomains in presynaptic membranes through the gamma-aminobutyric acid A receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Feb 20;457(4):547-53.



# Benzodiacepinas en la vejez

Alicia B Kabanchik

## Introducción

En la entrevista psicopatológica con un adulto mayor, al indagar acerca de medicaciones que usa es frecuente que mencione una o más benzodiacepinas, sin tener conciencia del abuso y dependencia, ya que las recetas se las suelen pedir al médico de cabecera o se las vende el farmacéutico de manera clandestina.

La tarea para el profesional es psicoeducar a nuestro paciente y no perder la esperanza de realizar un *wash out*.

La prevalencia del consumo de benzodiacepinas (BDZ) entre los pacientes de edad avanzada es siempre alta en los países desarrollados y oscila entre el 7 % y 43 % (Billioti de Gage, et al., 2012).

Semejante uso inadecuado del medicamento debería considerarse una mala administración ya que puede producir numerosas reacciones adversas y constituirse en un problema de toxicidad farmacológica.

La conferencia de expertos sobre uso racional de los medicamentos, convocada

Tabla 1

La problemática del abuso y dependencia se subdiagnostica por diferentes motivos, los más frecuentes son:
• Negación u ocultamiento del paciente.
• Negación de la familia del paciente.
• Negación del profesional.
• Comorbilidades médicas.
• Deterioro cognitivo.
• Déficits sensoriales.
• Uso crónico de fármacos sin control médico.
• Déficits funcionales.



por la Organización Mundial de la Salud, en Nairobi 1985, definió el uso racional de la siguiente manera: usar racionalmente los medicamentos significa que “los pacientes reciban fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un período adecuado de tiempo y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad” (Minaya O, Ugalde O., 2009).

### Uso inapropiado de fármacos en adultos mayores

El uso clínicamente inapropiado o económicamente ineficiente de los medicamentos supone un problema muy grave a nivel mundial.

Los factores asociados al abuso de drogas en los adultos mayores incluyen: sexo femenino, aislamiento social, historia de uso de la sustancia o trastorno de salud mental y exposición médica para medicamentos con potencial de abuso. No hay instrumentos validados de proyección o evaluación disponibles para identificar o diagnosticar el abuso de drogas en la población adulta mayor.

Los medicamentos psicoactivos con potencial de abuso son utilizados, por al menos, 1 de cada 4 adultos mayores, y es probable que se incremente a medida que la población envejezca. El tratamiento de los trastornos de consumo de drogas de prescripción en los adultos mayores puede involucrar a familiares y cuidadores y debe tener en cuenta los factores físicos, emocionales y cognitivos únicos del envejecimiento (Simoni-Wastila, et al., 2006).

Según la Encuesta Nacional de Salud en España (2012), el 28,7 % de la población

con 65 años o más ha consumido en las dos últimas semanas medicamentos de tipo tranquilizantes, relajantes o pastillas para dormir. La prevalencia de este consumo en las mujeres de este rango de edad alcanza el 36,6 %, frente al 17,4 % de los hombres. Esta alta tasa de consumo de tranquilizantes en la mujer mayor está asociada a un incremento de la probabilidad de caídas y fracturas de cadera, así como a una disminución de la esperanza de vida de unos 7 años (Requena ML, Perez O y col., 2013).

El *National Institute on Drug Abuse* en su informe del 2011 sobre abuso de sustancias entre los adultos mayores plantea que el abuso de alcohol, de medicamentos recetados y de venta libre, se ha denominado “epidemia invisible” (Widlitz M, Marin DB, 2002).

La adicción a las drogas es subestimada entre las personas de edad, en Francia del 39 % al 55 % de las personas mayores de 65 años consumen BZD, ocupando el lugar siguiente al consumo de analgésicos. Algunos autores sugieren que el uso continuo y prolongado se debe considerar como el criterio principal para la adicción a esta edad, con o sin aumento de dosis. La prescripción aumenta después de la jubilación y se asocia al incremento del sentimiento de soledad que muchas veces se experimenta al reducir la vida social que el trabajo facilita (Nubukpo et al., 2013) (Hofmann, 2013).

Las altas tasas de enfermedades comórbidas en las poblaciones mayores, los cambios metabólicos relacionados con la edad y el potencial de interacciones con otros medicamentos pueden hacer que cualquiera de estas prácticas sea más peligrosa que en las poblaciones más jóvenes.

## Clasificación de los consumidores

Es posible clasificar a los adultos mayores consumidores de sustancias en: consumidores de iniciación temprana (supervivientes), o consumidores de iniciación tardía (reactivos).

Los consumidores de iniciación temprana suelen tener una larga historia de consumo de sustancias que persiste en la vejez, y los de iniciación tardía suelen iniciar el consumo de sustancias debido a algún acontecimiento estresante de la vida, viudez, jubilación, depresión, dolor, otros.

Los adultos mayores que terminan abusando de los medicamentos prescritos se diferencian de los que consumen drogas ilícitas en que el abuso puede ser intencional o involuntario. Este tipo de incidentes varía en gravedad, desde casos aislados de abuso, uso indebido como cuando se «pide prestado» un medicamento a un amigo o familiar, uso recreativo periódico, hasta abuso persistente. Pueden desarrollar tolerancia y dependencia física cuando se consumen durante largos períodos de tiempo, aunque sea en dosis adecuadas, y pueden aparecer síntomas de abstinencia al suspender la administración del fármaco. Los factores de riesgo para el desarrollo de dependencia están sujetos a la interacción entre fármaco, individuo y medio ambiente.

Los adultos mayores son consumidores frecuentes de medicamentos con y sin receta médica, siendo las mujeres las de mayor riesgo de consumo de BZD y analgésicos opiáceos. El abuso de medicamentos recetados entre las personas mayores puede ser iatrogénico si no se hace una

vigilancia periódica del consumo de medicación y de la respuesta al tratamiento, o si se prescriben diferentes medicamentos que produzcan interacciones adversas (polifarmacia).

## Comparación entre usuarios de BZD adultos jóvenes vs. mayores

En comparación con los usuarios de BZD adultos jóvenes, las personas de edad son frecuentemente mujeres; quienes toman estos medicamentos durante períodos importantes a lo largo del ciclo de su vida presentando a menudo comorbilidades como enfermedad cardiovascular, reumatólogica o trastornos mentales, de los cuales los más frecuentes son depresión o trastorno de pánico (Bourin, M, 2010).

El aumento de la sensibilidad a las BZD en las personas mayores es, en parte, debido a la farmacocinética y farmacodinamia. Con la misma concentración en sangre, los efectos depresores son mayores en los ancianos, posiblemente debido a que tienen menor número de neuronas y menos capacidad cerebral de reserva que los jóvenes.

El envejecimiento cerebral es un proceso complejo y heterogéneo relacionado con una gran variedad de cambios moleculares que involucran múltiples redes neuronales, afectando especialmente a regiones estratégicamente importantes, como el hipocampo y las áreas prefrontales (Jellinger KA, Attems J, 2013).

La investigación reciente ha fortalecido el concepto de reserva cerebral, basada en la neuroplasticidad o la capacidad del cerebro para controlar o contrarrestar los cambios

relacionados con la edad o patologías por la reorganización de su estructura, las conexiones y funciones a través de las vías moleculares. Parte de la neuroplasticidad es la neurogénesis adulta en áreas específicas del cerebro, en particular la formación hipocámpica importante para la función de memoria (Jellinger KA, Attems J, 2013).

Los ancianos son considerados una población especial, que se diferencian de los adultos más jóvenes en términos de comorbilidad, polifarmacia, farmacocinética y mayor vulnerabilidad a reacciones adversas medicamentosas (Davies EA O'Mahony MS, 2015).

## Efectos adversos en personas mayores

La mayoría de los efectos adversos en las personas mayores son tipo A, potencialmente evitables y se asocian a los medicamentos recetados con mayores consecuencias adversas. Su reducción es, por lo tanto, una prioridad clínica (Bourin M, 2010).

En la población de personas mayores se observan ciertos efectos adversos que no se manifiestan en adultos jóvenes. Las cataratas y las caídas están fuertemente asociadas con BZD, neurolépticos, antidepresivos y antihipertensivos. Múltiples medicamentos también contribuyen al *delirium* sobre todo en las personas mayores frágiles con el consecuente incremento de la mortalidad (Davies EA, O'Mahony MS, 2015).

La administración crónica de BZD induce una regulación descendente del receptor

GABA-A y su retirada brusca del consumo puede desencadenar un síndrome de abstinencia con diversas reacciones de ansiedad, tales como una disminución de la interacción social y un aumento de las conductas agresivas.

La intoxicación aguda por BZD puede estar asociada a conductas agresivas, (reacciones paradójales) sobre todo cuando el consumo va asociado al de alcohol. Las sobredosis de BZD más el alcohol pueden producir la muerte por paro cardiorespiratorio (Roncero C, Fusté G, Egido A, et al., 2010).

## Reacciones paradójales

Este tipo de reacciones parecen observarse frecuentemente en ancianos y personas con daño cerebral orgánico. Pueden manifestarse como una desinhibición de conductas agresivas o un aumento de la ansiedad o el insomnio. También pueden aparecer pesadillas, alucinaciones y euforia.

## Consecuencias del uso a largo plazo en ancianos

Las personas de edad avanzada constituyen una población de riesgo para el uso de BZD, por lo que se deben extremar los cuidados a la hora de su prescripción. La presencia de patologías asociadas, uso de numerosos medicamentos muchas veces injustificados, problemas de índole psicosocial que llevan a un mayor descuido en la monitorización de los tratamientos, afectación de memoria para recordar indicaciones realizadas, ser más sensibles al efecto depresor de las BZD.

Como síntomas de preocupación no difiere

de los que se presentan en jóvenes como la tolerancia, abstinencia, dependencia física, dependencia psíquica y trastornos de memoria que empeoran los síntomas que de por sí presentan los gerontes.

## Variables farmacocinéticas en ancianos

Los principales parámetros farmacocinéticos se modifican con el envejecimiento, alterando la respuesta a las drogas prescriptas.

Como un concepto general puede afirmarse que los problemas fármaco terapéuticos originados ocurren, en general, porque las dosis utilizadas resultan muy altas para los ancianos

## Absorción

La capacidad de absorción en el aparato gastrointestinal de los gerontes está afectada por:

- Atrofia gástrica que favorece menor secreción de ácido clorhídrico.
- Lentificación del vaciado gástrico.
- Menor motilidad intestinal.
- Disminución de los transportadores activos.

## Distribución

La composición orgánica es un factor muy importante en la distribución de las drogas,

y en los ancianos se observa que:

- La cantidad total de agua corporal disminuye.
- La masa corporal magra también disminuye.

- La grasa o lípidos corporales se incrementa.

- Los transportadores plasmáticos sufren algunos cambios.

- Con frecuencia el estado nutricional de los ancianos no es óptimo, pueden padecer deshidratación, hipoproteïnemia.

- La disminución de la albúmina plasmática disminuye la fracción de droga circulante unidas a proteínas quedando una mayor cantidad de droga libre.

## Metabolismo

Factores que afectan el metabolismo:

- Disminución del flujo hepático es del 45 % y menor irrigación sanguínea del hígado afecta principalmente a las drogas muy metabolizadas en el primer paso hepático.

- El avance de la edad disminuye las reacciones enzimáticas, de fase I pero no las de fase II. La mayoría de las BDZ deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, fase I) y luego conjugadas (metabolitos inactivos, fase II).

- Disminución de la permeabilidad de la membrana celular del hepatocito al pasaje de moléculas.

- Alteraciones en la concentración de enzimas.

- Disminución de la concentración del citocromo P450 y del sistema de NADPH.

- Disminución de la citocromo P450 reductasa.

Las BZD se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 (alprazolam, clonazepam, diazepam, midazolam, flunitrazepam), generando metabolitos intermedios activos, que

en general prolongan la duración del efecto de la droga madre. El metabolito activo luego se conjuga con ácido glucorónico para así eliminarse por orina. Otras BZD, requieren únicamente glucorono conjugación para ser eliminadas, tal es el caso de lorazepam y oxazepam.

Las benzodiazepinas que utilizan vías oxidativas y son de vida media más larga, como clordiazepóxido, diazepam, fluraze-

pam, probablemente se acumulan en el cuerpo y causan sedación prolongada (Cook P J, 1986).

## Excreción

La excreción renal declina también con la edad. El *clearance* de creatinina puede reducirse a consecuencias que la función renal disminuye en el anciano, la vida

Figura 1

### Interacciones farmacocinéticas

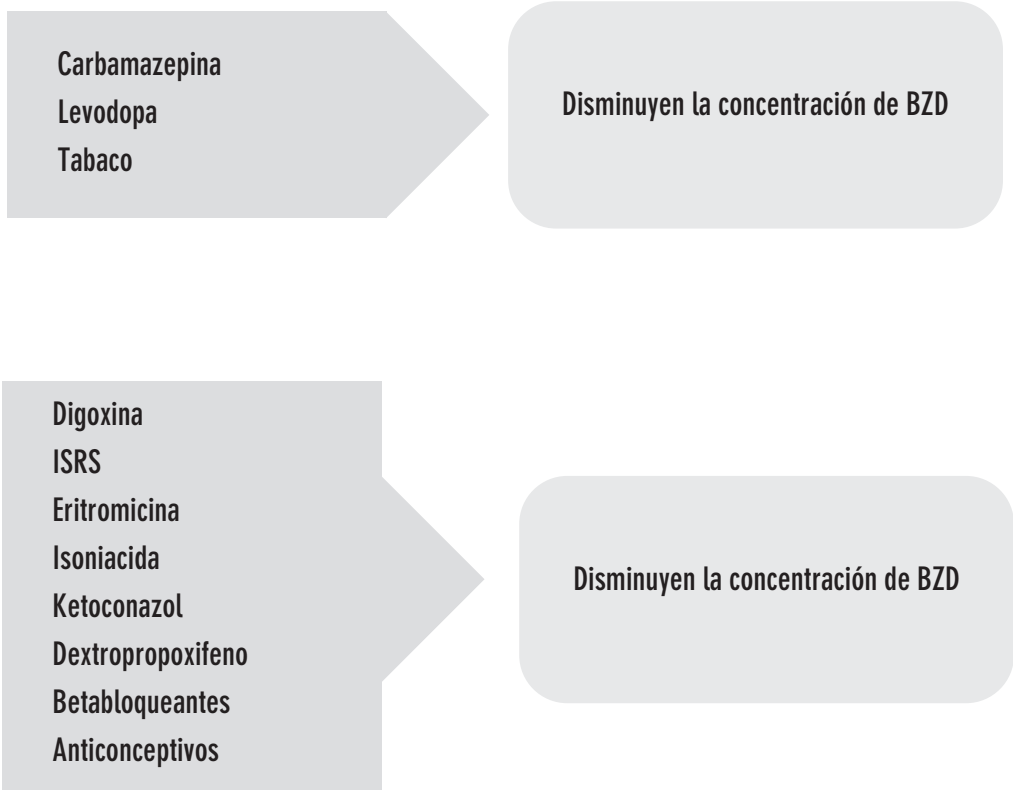
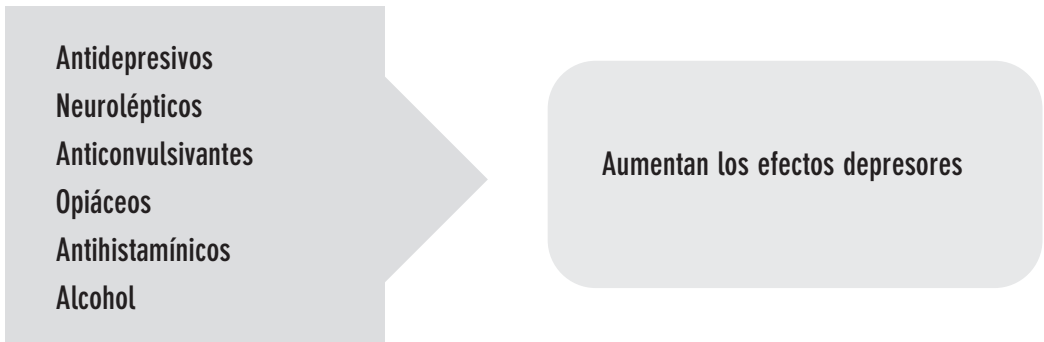


Figura 2

## Interacciones farmacodinámicas



media plasmática de las drogas se incrementa y en algunos casos marcadamente; como consecuencia los ansiolíticos producen en los ancianos mayores signos de sobredosis, confusión mental, amnesia, sedación excesiva y dependencia.

### Interacciones

La población de ancianos recibe múltiples fármacos, por lo que las interacciones son frecuentes y se debe distinguir los distintos mecanismos posibles diferenciando las de causa farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las consecuencias de las interacciones incluyen alteraciones de la memoria, riesgo de accidentes, mareos, convulsiones, cefaleas, negligencia, incontinencia, aislamiento social, desnutrición, ansiedad,

depresión, riesgo de caídas, síndrome de abstinencia, daño cerebral, insomnio, sobredosis; cuando se combinan con alcohol u otras drogas puede producir coma, sobredosis y muerte [Griffiths et al., 1997].

### Particularidades en las indicaciones

Si bien al medicar a un anciano se deben considerar las medidas de seguridad que implican el uso de BZD en jóvenes, la edad lleva aparejada a su vez otros cuidados como:

Debe evitarse el uso crónico de benzodicepinas para prolongar la supervivencia libre de discapacidad debido a la cantidad de estudios que dan fe de que el número de caídas se incrementaron significativamente con la edad [Rossat A, Fantino B, Bongue B,

et al., 2011). El género femenino, el uso de clobazam o prazepam y una baja puntuación de la prueba del balance de una pierna (OBL) están relacionados con la recurrencia de caídas (Ham et al., 2014). El dosaje de BZD en suero podría realizarse rutinariamente cuando el paciente anciano es admitido al hospital debido a una caída o en caso de fractura de cadera. Es de buena praxis informar al paciente sobre los riesgos del uso de las BDZ y el potencial asociado de fracturas y caídas (Nurmi-Lüthje I, Kaukonen JP, Lüthje P, et al., 2006).

Evaluar las funciones cognitivas del paciente y establecer costos/beneficios de la indicación. Entre los pacientes psiquiátricos de edad avanzada, la función cognitiva mejora ligeramente durante las 4 semanas de tratamiento en el hospital, pero solamente para una de las pruebas de memoria, la mejora se relaciona con el cese del tratamiento de las BZD (Tveito M, Lorentzen B, Engedal K, 2014).

El consumo a largo plazo de BZD puede causar problemas cognitivos generalizados, incluyendo dificultades con la atención sostenida, aprendizaje verbal, memoria, habilidad psicomotriz, coordinación motora y razonamiento. El deterioro cognitivo es un problema creciente y la demencia se está convirtiendo en epidemia (Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B, et al., 2015). Las medicaciones representan una importante contribución a los déficits cognoscitivos reversibles (Wehling M, 2012).

Tener presente la posibilidad de que el paciente presente un cuadro confusional.

El *delirium* fue observado en el 12-50 % de los pacientes ancianos internados en el hospital. Un tercio fue atribuido a las drogas, la comorbilidad relacionada con la edad y la polifarmacia en particular la BZD, opiáceos, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos típicos y antihistamínicos como más prevalentes en la inducción de este síndrome. Se encontró una asociación entre varios criterios de Beers sobre medicaciones de acción sedativa y *delirium* en pacientes hospitalizados con patología médica (Rothberg MB, Herzog SJ, Pekow PS, et al., 2013) (Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, et al., 2006).

Considerar el incremento del riesgo de provocar demencias y desencadenar cuadros de alzhéimer. De 10 estudios de campo, 9 reportaron un aumento del riesgo de demencia en los usuarios de las BZD. Este riesgo aumenta con la duración de tratamiento, las dosis acumulativas y la utilización de moléculas de acción prolongada (Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B, 2015).

Valorar el aumento de la frecuencia de muertes en pacientes con ventilación mecánica. Es interesante ver la confirmación de estos datos en el estudio que se realizó de manera retrospectiva con una cohorte de 243 pacientes ingresados vía urgencias en el Hospital General Universitario «Reina Sofía», Murcia, durante 2011. Fueron seleccionados por haber sido tratados con ventilación mecánica no invasiva (VNI) durante su ingreso. En general la mortalidad fue del 20,6 %. En pacientes con consumo crónico de BZD fue 22,45 %

y 19,4 % en los pacientes que no usaron estos fármacos (Piñero-Zapata M, Cinesi-Gómez C, Luna-Maldonado A 2013).

## Particularidades al momento de la discontinuación

El médico debe plantearse la discontinuación de las BZD en los ancianos usuarios de largo plazo debido a que está demostrada la mejoría en el funcionamiento cognitivo y psicomotor.

Las estrategias para la discontinuación comienzan con los profesionales de atención primaria. Intervenciones simples que incluyan la monitorización básica con una exhaustiva anamnesis, evaluaciones completas posteriores y la no repetición automática de recetas.

Gorgels WJ y col. realizaron en el 2005 un estudio interesante sobre este tema, evaluaron los efectos de una carta que recibían pacientes consumidores de larga data de BZD con el objetivo de proponerles la discontinuación de estos fármacos seguida por una oferta de consulta de evaluación. Unos 1.707 usuarios de BZD a largo plazo recibieron la carta. El grupo control fue de 1.821 usuarios de BZD a largo plazo. En 21 meses se observó una reducción del consumo de benzodiazepinas del 26 % en el grupo que recibió la carta en comparación con 9 % en el grupo control. Los resultados arrojaron que esta estrategia de intervención redujo de forma constante el uso prolongado de BZD (Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, et al., 2005).

Algunos autores plantean un lento retiro de la medicación (alrededor de 6 meses) y no la cesación abrupta. La carbamazepina

fue la única droga que parecía tener propiedades útiles para ayudar en la discontinuación de las benzodiazepinas, pero los datos disponibles son insuficientes para las recomendaciones para hacerse con respecto a su uso, así como la utilidad de los antiepilépticos (Lader M, Tylee A, Donoghue J, 2009).

## Intervenciones psicológicas

En el tratamiento de la discontinuación se sugiere:

- Terapia cognitivo-conductual (TCC).
- Terapia psicodinámica individual o grupal.

En las personas mayores es considerado el retiro de las BZD aumentando la psicoterapia (Gould RL, Coulson MC, Patel N, et al., 2014).

## Psicofármacos e instituciones geriátricas

En muchas oportunidades el profesional concurre a ver pacientes institucionalizados y se puede encontrar con 2 tipos de situaciones: ancianos activos, locuaces participando en talleres, multiestimulados o ancianos tranquilos, dormitando, o frente al televisor sin audio, parece ser una "institución sin problemas, ideal", pero en este último caso si hacemos diagnóstico institucional será posible encontrar prácticas de "enchalecamiento químico".

Lamentablemente, el uso y abuso de psicofármacos a nivel institucional continúa, ya que requiere menos atención del paciente, menos personal, poca o escasa estimulación cognitiva o actividades de multiestimulación.



Es de rigor revisar las historias clínicas y verificar que medicaciones que recibió y si fueron registradas. En oportunidades los “tranquilizan” y no queda asentado en ningún lugar.

Otra situación es el subdiagnóstico de *delirium* hipovigilante asociado a polifarmacia como “no molesta y duerme todo el día”, no se pide la interconsulta con el con-siguiente riesgo de morbilidad (Velert VilaJ, Velert Vila M, Salar Ibáñez L, et al., 2012).

La prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados para las personas mayores es altamente prevalente en los Estados Unidos y Europa, va desde un 12 % a 40 % en los residentes de hogares de ancianos que viven en la comunidad (Gallagher P , Barry P , O'Mahony D, 2007).

Ponson I, Pechu A, en un estudio descriptivo realizado en 2013 en 221 pacientes hospitalizados en 4 salas de geriatría de Lyon, durante un período de 2 meses. Entre las drogas suspendidas con mayor frecuencia, se hallan los: IRSS (Inhibidores de la recaptación de serotonina), inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la absorción, antiinflamatorios no esteroides, medicamentos contra la artritis, y los vasodilatadores cerebrales. Los motivos de la suspensión fueron: ninguna indicación 37 %, efectos adversos 13,2 %, medicación inapropiada 7,7 %, eficacia no demostrada 5,9 %. El uso excesivo de drogas era predominante (Ponson I, Pechu A, 2013).

La población de pacientes que viven en instituciones es cada vez mayor por lo que trabajar con gerontes requiere una educa-

ción médica continua, psicoeducación de la sociedad, los pacientes, y los profesionales con respecto al uso de tranquilizantes, realizar campañas educativas específicas sobre las diferencias que padecen los adultos mayores con el uso de BZD que no son las mismas que los adultos jóvenes y desarrollar el trabajo interdisciplinario farmacéutico – médico (Patterson SM, Hughes CM, Crealey G, et al., 2011).

## Conclusiones

Con el paso de los años las personas van experimentando circunstancias en donde los cambios físicos y ambientales conllevan la probabilidad de padecer insomnio y ansiedad.

La problemática del uso y abuso de la prescripción de BZD en la población de gerontes es muy significativa tanto en pacientes ambulatorios como en los que viven en instituciones.

A modo de conclusión se sugiere:

1) **Con el paciente:** tener en cuenta que es de suma importancia recabar información durante las entrevistas psicopatológicas acerca del consumo de benzodiacepinas, si toma, si se controla, si compra con receta, desde cuando las usa, para poder abordar luego una estrategia de concientización del abuso / dependencia y la posible deshabituación.

2) **Con los profesionales médicos:** instruir a los profesionales sobre la no conveniencia del uso de benzodiacepinas en adultos mayores, de ser necesario utilizarlas por un periodo no mayor a 3 meses y que sean

fármacos de vida media corta. La mayoría de los problemas con las BZD están relacionados con su consumo a largo plazo.

3) **Con los profesionales farmacéuticos:** concientizar sobre los riesgos del consumo de BZD en los adultos mayores para evitar la venta sin receta de estos fármacos y apostar a un trabajo interdisciplinario médico-farmacéutico.

---

## Bibliografía

- Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep 27;345:e6231.
- Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Feb 18:1-15.
- Bourin M. The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients. *Encephale*. 2010 Sep; 36(4):340-7.
- Comité de expertos de la OMS en farmacodependencia - informe técnico, No. 915 33-200.
- Cook PJ: Benzodiazepine hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1986; 332:149-158.
- Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jan 24. doi: 10.1111/bcp.12596.
- Egger SS, Bachmann A, Hubmann N, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially inappropriate medication use in elderly patients: comparison between general medical and geriatric wards. *Drugs Aging*. 2006;23(10):823-37.
- Gallagher P, Barry P, O'Mahony D Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007 Apr;32(2):113-21.
- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, van den Hoogen HJ, et al Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Apr 4;78(1):49-56.

- Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014 Feb;204(2):98-107.
- Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals--implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Nov; 134(1):1-37.
- Ham AC, Swart KM, Enneman AW, van Dijk SC, Oliai Araghi S, van Wijngaarden JP, et al .Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study *Drugs Aging*. 2014 Dec;31(12):917-27.
- Jellinger KA, Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Mar; 5(1):29-43.
- Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. 2009;23(1):19-34.
- Minaya O, Ugalde O, Fresán A Uso inapropiado de fármacos de prescripción: dependencia a benzodiacepinas en adultos mayores. *Salud Mental*. 2009;32(5)405-11.
- Nubukpo P, Clément JP Medical drug abuse and aging *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013 Sep;11(3):305-15.
- Nurmi-Lüthje I, Kaukonen JP, Lüthje P, Naboulsi H, Tanninen S, Kataja M, Kallio ML, Leppilampi M. Use of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs among 223 patients with an acute hip fracture in Finland: Comparison of benzodiazepine findings in medical records and laboratory assays. *Drugs Aging*. 2006; 23(1):27-37.
- Patterson SM, Hughes CM, Crealey G, Cardwell C, Lapane KL *J Am Geriatr Soc*. 2011 Apr;59(4):586-93. A cluster randomized controlled trial of an adapted US model of pharmaceutical care for nursing home residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland study): a cost-effectiveness analysis *J Am Geriatr Soc*. 2011 Apr;59(4):586-93.
- Piñero-Zapata M1, Cinesi-Gómez C, Luna-Maldonado A. [Mortality in patients with acute respiratory failure on chronic treatment with benzodiazepines] *Enferm Clin*. 2013 May-Jun;23(3):89-95.
- Ponson I, Pechu A Prescription drug in the elderly. Study of changes in treatment during a stay in 221 geriatric patients in the Lyon region. *Rev Prat*. 2013 Nov;63(9):1215-21.
- Roncero, C., Fusté, G., Egido, A., Rodríguez-Pascual, M., & Casas, M. (2010).
- Rossat A, Fantino B, Bongue B, Colvez A, Nitenberg C, Annweiler C, Beauchet O Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study *Nutr Health Aging*. 2011;15(1):72-7.
- Rothberg MB, Herzig SJ, Pekow PS, Avrunin J, Lagu T, Lindenauer PK. Association between sedating medications and delirium in older inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jun;61(6):923-30.
- Simoni-Wastila, L. y Yang, H.K., 'Psychoactive drug abuse in older adults'. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2006;4:380-394 .
- Tveito M, Lorentzen B, Engedal K, Tanum L, Bramness JG, Refsum H, Høise G. Changes in

cognitive function during psychogeriatric treatment in relation to benzodiazepine cessation Pharmacopsychiatry. 2014 Jul; 47(4-5):145-50.

- Velert Vila J, Velert Vila M, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. Atención Primaria. 2012;44(7):402-410.

- Wehling M Medication in the elderly: cognitive impairment by drugs Internist (Berl). 2012 Oct.; 53(10):1240-7.

- Widlitz M, Marin DB. Substance abuse in older adults. An overview. Geriatrics. 2002 Dec; 57(12):29-34.

---



# Grupo Z: hipnóticos no benzodiacepínicos

Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen, Scolari Mariano

## Introducción

El insomnio, definido como dificultad para conciliar o mantener el sueño, o bien para lograr un sueño reparador es la alteración del sueño más frecuente. Es un disturbio psiconeurológico que altera de forma significativa la calidad del sueño y el desempeño diario de la persona que lo padece. Tiene una prevalencia que oscila entre un 6 % y un 48 % en la población general. La prevalencia es mayor en mujeres, ancianos y en personas con alteraciones psiquiátricas.

Dicha patología se instaura clínicamente cuando confluyen tres condiciones:

- Dificultad para conciliar o mantener el sueño, despertar prematuro.
- Las condiciones antes mencionadas ocurren a pesar de que las circunstancias para el sueño son apropiadas.
- Alteración de las funciones de la vida diurna.

El insomnio puede considerarse de corta duración, crónico, o de otras características (Darien, IL, 2014).

El insomnio de corta duración, también conocido como agudo o relacionado al estrés, tiene una duración máxima de tres meses. Este tipo se presenta, en líneas

generales, por la ocurrencia de algún estresor, ya sea, dolor, hospitalización, o una circunstancia personal adversa. Es decir, el insomnio transitorio puede producirse en personas que normalmente duermen bien y puede deberse a una alteración de las condiciones del entorno. El insomnio de corta duración puede ser recurrente y se relaciona con algún problema emocional o un síntoma más importante como el dolor agudo. El insomnio crónico puede atribuirse a un trastorno psiquiátrico subyacente (especialmente la depresión), así como a un consumo excesivo de cafeína, abuso de alcohol o drogas, o como efecto adverso de otros fármacos con los que se esté en tratamiento. Ocurre alrededor de tres veces a la semana por tres meses o más a pesar de disponer de oportunidad y de un ambiente adecuado para favorecer el sueño. También puede presentarse durante algunas semanas al año con recidivas anuales.

El tipo restante es un tipo de insomnio que reúne cualidades de los tipos anteriores pero que no puede clasificarse como ninguno de ellos.

El insomnio debe entenderse como una patología. Sin embargo, en el caso de los ancianos puede presentarse como un trastorno más relacionado con el envejeci-

miento. En casos leves puede abordarse de manera no farmacológica mediante la higiene del sueño. Esto es, el favorecimiento de las condiciones adecuadas para la conciliación del sueño, técnicas relajación entre otras medidas.

Como se menciona en otra parte de la obra, las benzodiazepinas además de ser ansiolíticas poseen acción hipnótica. Sin embargo, a la hora de considerar la población geriátrica, debe mencionarse que las BDZ son consideradas como drogas potencialmente inapropiadas puesto que está facilitada la hipersedación y el riesgo de caídas (Leiderman EA, Mugnolo JF, Bruscoli N, Maíz J, 2006; Pacia JL, García Alfarob M, Redondo FJ, et al., 2015).

El desarrollo de fármacos con actividad hipnótica pero que no están químicamente relacionados con las BDZ son los llamados hipnóticos no benzodiazepínicos o drogas Z, que han sentado un punto de clivaje en el tratamiento del insomnio. Aunque carecen del perfil de sedación no deben ser considerados como drogas inocuas, por lo que su empleo debe estar vigilado por los profesionales de la salud. Estas drogas eran la promesa de la “molécula ideal” por su farmacocinética, su acción específica sobre el sueño y la garantía de no padecer efectos diurnos. Con el paso de los años y su uso cada vez mayor comenzaron los reportes de efectos adversos.

El grupo drogas Z: zolpidem, zopiclona y zaleplon o “hipnóticos del nuevo milenio” reemplazan los efectos de las benzodiacepinas en cuanto a su acción hipnótica sin tener las consecuencias a largo plazo de adicción y trastornos en la memoria que este grupo tiene demostrado de

manera indiscutida al día de hoy (Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al, 2012).

## Farmacología de los hipnóticos no benzodiazepínicos

Es importante considerar algunos conceptos neuroquímicos para comprender el funcionamiento de estos fármacos. La conciliación del sueño es el resultado de la puesta en marcha de un complejo andamiaje de fenómenos neurales. Sin embargo, se ha demostrado que la promoción de las acciones del ácido  $\gamma$  - amino butírico (GABA) reduce el período de la latencia del sueño y favorece su mantenimiento. Esto se debe a que la estimulación del receptor GABA A (el principal receptor GABAérgico) produce, entre otros efectos, hipnosis.

Estructuralmente, el receptor GABA A es un pentámero que conforma en su centro un canal iónico que permite el paso de cloruro a favor de gradiente electroquímico cuando es estimulado. Esto produce la hiperpolarización de la neurona llevando a un descenso en su actividad y en la frecuencia de disparo. Los ligandos exógenos por excelencia y mayormente estudiados son las BDZ. En presencia de GABA, la unión de estas drogas a su sitio en el receptor, conocido como sitio de BDZ, favorece la fijación de las dos moléculas de GABA necesarias para activar el receptor. De esta manera, aparecen los efectos farmacológicos clásicos de estos fármacos: ansiolisis, hipnosis, miorelajación, sedación, efecto anticonvulsivante y, la no siempre deseada, amnesia.

Si bien se han clonado varias subunida-

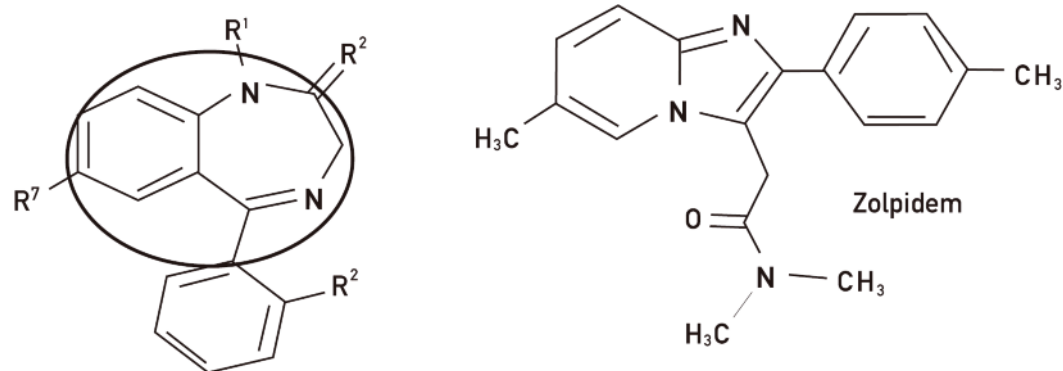
des del receptor, está bien establecido que la configuración más abundante en el cerebro es la  $2\alpha$ ;  $2\beta$ ;  $\gamma$ . Las BDZ se fijan a la interfase  $\alpha$   $\gamma$  del receptor. Debe tenerse en cuenta que no todos los receptores GABA A median exactamente las mismas acciones. Esta circunstancia está condicionada por el tipo de subunidad  $\alpha$ . Así se han caracterizado farmacológicamente dos tipos de receptores con subunidades  $\alpha$  diferentes que median efectos diferenciales. De este modo los receptores que contienen la interfase  $\alpha 1\gamma$  poseen el sitio de fijación a BDZ 1 y los que poseen la interfase  $\alpha 2/3/5\gamma$  poseen el sitio de fijación BDZ 2. En tanto que el sitio BDZ 1 media la sedación, la amnesia, el efecto anticonvulsivante y la hipnosis, el BDZ 2 tiene a su cargo el efecto ansiolítico y la miorelajación.

Una característica de las BDZ es la falta de selectividad por ambos receptores, lo que conlleva a que, en mayor o menor

medida, produzcan todos efectos farmacológicos antes mencionados. De ahí que es razonable concebir que las BDZ pueden ser útiles en el tratamiento del insomnio y así lo ha sido por mucho tiempo. Sin embargo, la aparición de tolerancia al efecto hipnótico, el “acostumbramiento” al uso de las drogas por parte del paciente, la producción de efectos farmacológicos sinérgicos pero no indispensables para tratar el insomnio y el aumento del riesgo de caídas y fallas mnésicas en los adultos mayores, planteó la necesidad de drogas que mostraran un perfil farmacológico más selectivo pero no menos eficaz.

A partir de esta concepción se han desarrollado los ya mencionados hipnóticos no benzodiazepínicos, también conocidos como drogas Z. Los mayores representantes del grupo son el zolpidem, el zaleplon y la zoplicona. Ninguno de los tres guarda relación química con las BDZ. En la figura

Figura 1





se da cuenta de ello mostrando el núcleo básico de las BDZ (izquierda) y la estructura del zolpidem (derecha).

Si bien las drogas Z tienen como blanco farmacológico el receptor GABA A, no mimetizan los efectos de las BDZ. Quizás el más interesante de los tres, y cabeza de serie, sea el zolpidem. Dicho fármaco pertenece a la familia de las imidazopiridinas. Ejerce su acción como hipnótico tras mostrar selectividad por el sitio BDZ 1 del receptor GABA A que lo contiene. De esta manera la hiperpolarización causada por el zolpidem lleva a la sedación y la hipnosis favoreciendo la instauración del sueño con mínimos efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y miorelajantes. El zaleplon muestra un perfil farmacológico similar al del zolpidem. La zoplicona muestra menor selectividad que sus congéneres de grupo mostrando un perfil más parecido al de las BDZ. La eszopiclona es la droga más moderna

del grupo Z. Es el isómero S de la zopiclona, forma parte del grupo de las ciclopirrolonas, y su mecanismo de acción es similar a la zopiclona, interactúa con varios subtipos de receptores GABA A, con una selectividad para los subtipos  $\alpha$  1 2 3 y 5.

### Farmacocinética

Desde el punto de vista farmacocinético poseen un tiempo de vida media similar a las BDZ de ultracorta duración (Ver tabla) y son metabolizados parcialmente por el CYP3A4 (CYP 2C8 también metaboliza zoplicona) dando metabolitos mayormente inactivos que se excretan por vía renal (Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA, 2010).

El zaleplon sufre un importante primer paso hepático por lo que es el fármaco que menor biodisponibilidad presenta de los tres (30 %). En el caso del zolpidem y la zoplicona, la biodisponibilidad supera el 70 %.

La eszopiclona es metabolizada por

Tabla 1

Comparación química y del tiempo de vida media de los hipnóticos no benzodiazepínicos con el midazolam.

Fármaco	Estructura química	Vida media aproximada (horas)
Midazolam	Benzodiazepina	4-6
Zolpidem	Imidazopiridina	1.5-8
Zaleplon	Pirazolopirimidina	1
Zoplicona	Ciclopirrolona	5-7
Eszopiclona	Ciclopirrolona	6-8

CYP3A y CYP2E1. La vida media es prolongada con respecto a las otras drogas-Z, llega a 6,1hs en individuos jóvenes sanos y se prolonga más tiempo en gerontes, en casos de insuficiencia hepática o cuando se la administra con algún inhibidor del CYP3A. Estas características farmacocinéticas hacen que la eszopiclona mantenga el tiempo total del sueño, pero también pueda mantener somnolencia matinal (Greenblatt DJ, Zammit GK, 2012).

## Efectos adversos

De los efectos adversos reportados al momento actual se observan algunos comunes a todo el grupo Z, otros son característicos de cada fármaco en particular.

### Efectos adversos en general

Los hipnóticos no benzodiazepínicos presentan, por lo que se observa con el paso del tiempo de utilizarlas como fármacos para el insomnio, algunos efectos adversos semejantes a las benzodiazepinas como:

#### Tolerancia

Hay evidencias de tolerancia con todas las drogas Z, semejante a triazolam.

#### Dependencia

La dependencia de las drogas Z es semejante a la que presentan las benzodiazepinas en cuanto a que se asocia con la cantidad y tiempo de administración de estos fármacos.

Es interesante ver que el riesgo de des-

arrollar adicción no solamente se basa en la tolerancia y plazo de los tratamientos, sino también influye como factor de riesgo la preocupación por el tratamiento y las consecuencias somáticas por parte del paciente al momento de consumirlas. Este factor es necesario considerarlo al momento de proponerse un plan de deshabitación ya que estos perfiles clínicos impactan en la evolución (Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, et al., 2015).

## Infecciones

Reportes de metaanálisis aportan datos significativos que sugieren la probabilidad del aumento de riesgo de contraer infecciones cuando se toman hipnóticos es de 44 % en relación a grupos placebo en un tiempo de exposición media de 36 días. Los datos se confirman con el uso de zolpidem, zopiclona y eszopiclona.

La literatura actual no aporta explicación certera de las causas del exceso de reportes de infecciones en los pacientes que reciben estos hipnóticos. Se deben realizar estudios de mayor especificidad para confirmar datos (Montenarh D, Hopf M, Maurer HH et al., 2014). Se proponen diferentes hipótesis al respecto como que los hipnóticos perjudican la vigilancia inmune, que deterioran la limpieza oral por las secreciones durante el sueño sobre todo durante las horas de concentraciones máximas de la droga en sangre, se observó una disminución en la deglución de saliva. Este proceso también podría afectar la limpieza esofágica de reflujo.

Hay datos que las benzodiazepinas producen aumento de la acidez durante el

sueño a causa de la relajación del esfínter esofágico que también pueden influir en el aumento de la probabilidad de aspiración e irritación de la mucosa nasal y paranasal. Todos estos datos hasta ahora tienen una evidencia limitada.

## Mortalidad

El aumento de la mortalidad se asocia de manera directa al aumento del número de accidentes que padecen las personas que consumen este grupo de fármacos (Weich S, Pearce HL, Croft P et al., 2014). El riesgo es mayor en personas de edad avanzada (Berry SD, Lee Y, Cai S, 2013).

El uso en exceso con fines criminales de este grupo de drogas se observó sedación y coma para lo cual el tratamiento de sostén fue suficiente para la recuperación del paciente. La muerte por el uso único de estas drogas no es frecuente; si ocurre, generalmente es porque el individuo la asoció a otras sustancias o fármacos, especialmente depresores del sistema nervioso central. En los estudios forenses el consumo de las drogas Z se detectan en fluidos (sangre, orina, saliva) por medio de la técnica de espectometría de masa de cromatografía-líquidos. Zaleplon y zolpidem tienen una amplia redistribución en los tejidos luego de la muerte (Gunja N, 2013).

## Zolpidem

Sus acciones sobre el sueño son (Jufe G, 2012):

- Disminución de la latencia del inicio del sueño.

- Aumento del tiempo total de sueño, a expensas de un aumento de la etapa II del sueño no-REM.

- En dosis de hasta 10 mg/día no afecta las etapas III y IV del sueño no-REM. En dosis mayores prolonga las etapas II, III y IV del sueño no-REM, disminuye la latencia para el sueño REM y su duración.

## Prescripción e indicaciones

La indicación es como hipnótico para el tratamiento a corto plazo del insomnio. Dado que su vida media es corta, es eficaz en el insomnio de conciliación o de despertares en la primera mitad de la noche (Pergolizzi, Jr. JV, Taylor, Jr. R, 2014).

La dosis promedio es de 10 mg, aunque el rango de dosis es de 5 a 20 mg por noche.

En pacientes menores de 65 años con insomnio agudo se comienza con 5 o 10 mg, que se pueden aumentar si es necesario. En mayores de 65 años se recomienda comenzar con 5 mg, llegando a un máximo de 10 mg.

El zolpidem de liberación prolongada (CR) fue aprobado por la FDA para el manejo del insomnio de mantenimiento sin restricción de tiempo.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general, la duración puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del tratamiento (Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. et al., 2012).

## Precauciones

a. Debe tomarse justo antes de acostarse ya que el efecto hipnótico aparece a los 30 minutos.

b. Advertirle al paciente acerca del riesgo en el uso de vehículos o maquinarias en el inicio del tratamiento. Los datos muestran que los niveles en sangre de zolpidem pueden permanecer lo suficientemente altos a la mañana siguiente a su uso nocturno como para afectar las actividades que requieran atención, incluyendo la conducción. Esta característica está más presente en la formulación de liberación prolongada y es más frecuente en las mujeres por su metabolismo más lento que los hombres (Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, 1999).

c. Historial de drogodependencia.

d. Insuficiencia renal: dado que se elimina mayoritariamente por vía urinaria, debe ajustarse la dosis al grado de incapacidad funcional renal.

e. Porfiria: su metabolización hepática puede potenciar la síntesis de determinadas enzimas como la sintetasa del ácido delta-aminolevulínico, que puede dar lugar a aumento de porfirias, lo que provoca la exacerbación de la enfermedad.

f. Reacciones de fotosensibilidad: no es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de que puedan producirse manifestaciones de fotosensibilidad.

g. Se han reportado casos de reacciones anafilácticas como angioedema, por lo que se recomienda no volver utilizarlo si se producen tales reacciones.

h. Embarazo y lactancia: zolpidem está clasificado en categoría C (utilizar con precaución si los beneficios superan a los ries-

gos). Respecto de la lactancia, el zolpidem pasa a leche materna en cantidades muy bajas (Wang LH, Lin HC, Lin CC et al., 2010).

## Contraindicaciones

- Absolutas:
  - insuficiencia hepática grave.
  - hipersensibilidad al fármaco.
- Relativas:
  - alteraciones respiratorias.
  - miastenia gravis.

## Efectos adversos

Los efectos adversos específicos del zolpidem son:

### Funciones cognitivas

Amnesia, empeoramiento de la concentración y en eficacia en la toma de decisiones. Como consecuencias con el zolpidem se observó mayor incidencia de amnesia anterógrada, accidentes automovilísticos y discapacidad por esta causa (Stranks EK, Crowe SF, 2014).

### Alucinaciones

Los reportes de efectos adversos del zolpidem incluyen alucinaciones, amnesia (Andrade C, 2002).

### Alteraciones en el sueño

Episodios de parasomnias, sonambulismo acompañado de incoherencias en el habla y posterior amnesia (Singh H, Thangaraju P, Natt NK, et al., 2015).

## Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de la droga.

## Dependencia

Se reporta una dependencia más severa de los usuarios de zolpidem y un bajo nivel de necesidad del uso y de preocupación sobre el abuso, como creencia asociada al consumo de este hipnótico. Puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol. Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, mareos, ataques de pánico. En los casos graves se puede llegar a síntomas tales como despersonalización, hiperacusia, calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Para evitar el insomnio de rebote por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote si se finaliza bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta la supresión definitiva.

## Glaucoma

Hay reportes sobre posibles efectos adversos vasculares con el uso de zolpidem. En patologías como glaucoma en la que los pacientes tienen mayor dificultad fisiológica en la conciliación del sueño por incapacidad de generar vasodilatación distal y riesgo de isquemia vascular en las que existe una deficiencia vascular el uso de zolpidem se asoció con el aumento del riesgo (Mozaffarieh M, Flammer J, 2013).

Debido al uso cada vez más extendido del zolpidem y los reportes de esta nueva gama de efectos adversos la comunidad de Taiwan estableció un control estricto de la prescripción en los que los profesionales deben reportar a la *Taiwan Consumer Drug Safety platform de la Taiwan Food Drug Administration*, la cantidad de zolpidem prescrito a cada paciente en los tres meses anteriores a la consulta. Si bien no se confirma la asociación directa por la complejidad de la enfermedad, los datos al día de hoy plantean la necesidad de monitorear este efecto adverso (Yi-Hao Ho, Yue-Cune Chang, Wei-Cheng Huang et al., 2015).

## Riesgo durante el embarazo

Con el uso de zolpidem el riesgo de complicaciones en el embarazo aumenta. Las dificultades que se observan son recién nacidos con bajo peso, partos prematuros, niños con anomalías congénitas y aumento de nacimientos por cesárea (Piotrowski P, Bocian S, Sliwka K et al., 2015).

Existen reportes de malformaciones en el tubo neural en mujeres que consumieron altas dosis de zolpidem durante la gestación

temprana (Sharma A, Sayeed N, Khees CR et al., 2011; Wikner BN, Källén B, 2011).

## Zaleplon

Es una droga hipnótica del grupo de las pirazolopirimidinas, única disponible en nuestro país.

Sus acciones sobre el sueño son (Jufe G, 2012):

- Disminución de la latencia del inicio del sueño.
- Disminución del sueño de ondas rápidas.

## Prescripción e indicaciones

Dada su corta vida media está indicado en el insomnio de conciliación.

La dosis habitual es de 10 mg/día, y se puede aumentar hasta 20 mg. En mayores de 65 años se disminuye la dosis a 5 mg.

## Precauciones

a) Advertirle al paciente acerca del riesgo en el uso de vehículos o maquinarias en el inicio del tratamiento.

b) Debe ser administrado con cuidado en pacientes con enfermedades respiratorias.

c) Por su rápido comienzo de acción se debe tomar antes de acostarse a dormir.

d) Ante enfermedades hepáticas leve a moderadas se debe reducir la dosis a la mitad; si es severa se recomienda no indicarlo.

## Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

## Efectos adversos

Los efectos adversos característicos del zaleplon son:

### Efecto residual diurno

Muestra menos efectos residuales diurnos incluso si se toma una dosis durante la noche cuando hay dificultad para reconciliar el sueño. A dosis de 20 mg no se presentan los mismos efectos que con zolpidem a esta misma dosis.

### Tolerancia y dependencia

Luego del uso prolongado se ha reportado la aparición de dependencia, síntomas de discontinuación e insomnio de rebote ante la suspensión brusca. Tiene un potencial de abuso moderado (Stone BM, Turner C, Mills SL et al., 2002).

## Zopiclona

Esta droga se incluye junto con la eszopiclona dentro del grupo de las ciclopirrolo-nas. Acciones sobre el sueño (Jufe G, 2012):

- Acortamiento de la latencia del sueño.
- Acortamiento de la etapa I del sueño no-REM.
- Efecto nulo o prolongación de la etapa II del sueño no-REM.
- Aumento discreto de la duración de las etapas III y IV del sueño no-REM.
- No altera la duración del sueño REM, pero lo retrasa.
- Aumento del tiempo total de sueño (a expensas del sueño no-REM).

## Prescripción e indicaciones

La dosis varía en un rango que va desde los 3,75 mg a 15 mg por noche. Se debe advertir al paciente que realice la toma del fármaco unos 30 minutos antes de acostarse ya que la acción hipnótica aparece a los 30 minutos.

La zopiclona está indicada en el insomnio de conciliación debido a su corta vida media.

## Precauciones

a) Advertirle al paciente acerca del riesgo en el uso de vehículos o maquinarias en el inicio del tratamiento.

b) No se recomienda utilizarla durante el primer trimestre de embarazo. Está ubicada como droga de categoría C por lo que habría que evaluar riesgos/beneficios antes de utilizarla en los otros trimestres. Se han reportado recién nacidos con bajo peso y prematurez. No se recomienda durante la lactancia ya que se excreta por leche materna.

## Contraindicaciones

La zopiclona está contraindicada en insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, mistenia gravis, e hipersensibilidad a la droga.

## Efectos adversos

La zopiclona en particular presenta alteraciones adversas del siguiente orden:

## Funciones cognitivas

Se observa empeoramiento de las funciones cognitivas, sobre todo en la memoria. Hay alteración manifiestas en test de comprensión de lectura, de sustitución de dígitos y en *Sternberg memory scanning test* (Mets MA, de Vries JM, de Senerpont Domis LM et al., 2013).

Con el uso de zopiclona en dosis reiteradas se observaron niveles de compromiso en la memoria verbal y del trabajo semejante a la que se produce con zolpidem pero con mayor efecto residual diurno debido a su vida media mas prolongada. Este efecto es semejante al que producen las benzodiacepias de vida media corta (Stranks EK, Crowe SF, 2014).

## Tolerancia y dependencia

No existen datos que den cuenta acerca del desarrollo de tolerancia con esta droga ni de generar un alto potencial de dependencia, al menos en pacientes sin adicción a sustancias. Pareciera tener escaso insomnio de rebote. En cuanto al síndrome de abstinencia luego de la suspensión brusca del tratamiento luego de un tiempo prolongado de uso hay reportes que describen un cuadro de ansiedad, insomnio con disminución de la cantidad y calidad del sueño, y un aumento del período de latencia (Yen CF, Yen CN, Ko CH, Hwang TJ, 2015).

## Eszopiclona

Es el isómero S de la zopiclona.  
Sus acciones sobre el sueño son:

- Acortamiento de la latencia de sueño.
- Disminución de la cantidad de despertares nocturnos.
- Aumento del tiempo total de sueño.

## Prescripción e indicaciones

Las dosis varían de 1 a 3 mg por noche.

La eszopiclona está indicada en el insomnio de conciliación debido a su corta vida media (Rosenberg R, Caron J, Roth T et al., 2005), tanto en el insomnio primario como en el asociado a otras enfermedades médicas incluyendo los trastornos psiquiátricos (Goforth HW, Preud'homme XA, Krystal AD, 2014).

## Precauciones

a) Advertirle al paciente acerca del riesgo en el uso de vehículos o maquinarias al inicio del tratamiento.

b) Administrarla con cuidado en pacientes con alteraciones respiratorias.

c) Se debe reducir la dosis en pacientes con enfermedad hepática. No se requiere modificar la dosis si existe enfermedad renal.

## Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga.

## Efectos adversos

La eszopiclona presenta:

## Tolerancia y dependencia

No existen datos relevantes acerca del desarrollo de tolerancia. Sí se han descrito síntomas de discontinuación como el insomnio de rebote, por lo que es conveniente retirarla gradualmente (Boyle J, Groeger JA, Paska W, 2012).

## Funciones cognitivas

Se observó alteración manifiestas en test de comprensión de lectura, de sustitución de dígitos y en *Sternberg memory scanning test* (Boyle J, Trick L, Johnsen S et al., 2008).

## Efecto residual diurno

Si bien algunos estudios refieren efecto residual diurno es menor comparando eszopiclona 3 mg con zopiclona a 3,75 mg.

## Disgeusia

El sabor amargo y metálico es característico con la toma de esta droga. En reiteradas ocasiones este efecto se mantiene de una manera permanente, genera intolerancia y requiere un cambio de medicación.

## Conclusiones

Los hipnóticos no benzodicepinicos, conocidos como drogas Z, son los hipnóticos de nueva generación. Si bien surgen en el mercado como la solución saludable para el tratamiento del insomnio en reemplazo de las benzodicepinas, con el paso de los años y la amplia prescripción, se comenzó a reportar efectos adversos



semejantes a las antiguas drogas en un número significativo de pacientes, por lo que hay que estar atentos de no usar a las

drogas Z como una alternativa inocua al momento de tratar el insomnio.

---

## Bibliografía

1. Andrade C. Zolpidem, vascular headache, and hallucinations in an adolescent. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002 Jun; 36(3):425-6.
2. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):754-61.
3. Boyle J, Groeger JA, Paska W, Cooper JA, Rockett C, Jones S, Gandhi P, Scott J, Atzori G, Dijk DJ. A method to assess the dissipation of the [corrected] residual effects of [corrected] hypnotics: eszopiclone versus zopiclone. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct; 32(5):704-9.
4. Boyle J, Trick L, Johnsen S, Roach J, Rubens R. Next-day cognition, psychomotor function, and driving-related skills following nighttime administration of eszopiclone. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jul; 23(5):385-97
5. Darien, ILInternational Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine. 2014.
6. Goforth HW, Preud'homme XA, Krystal AD. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eszopiclone for the treatment of insomnia in patients with chronic low back pain. 2014.*Sleep* Jun 1;37(6):1053-60.
7. Greenblatt DJ, Zammit GK. Pharmacokinetic evaluation of eszopiclone: clinical and therapeutic implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Dec;8(12):1609-18.
8. Guerlais M1, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Subst Use Misuse*. 2015 Feb;50(3):320-7
9. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*. 2013 Jun;9(2):155-62.
10. Jufe G. Cap.2: Ansiolíticos e hipnóticos, en *Psicofarmacología Práctica*. 2012. Ed. Polemos. p242-254.
11. Haji Seyed Javadi SA, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Zolpidem dependency and withdrawal seizure: a case report study. *Iran Red Crescent Med J*. 2014. Nov 11; 16(11).
12. Huang RS, Lu YP Evaluation of Taiwan Consumer Drug Safety from National Taiwan Health Insurance Bureau. *Taiwan Med J*. 2013;56:8-10 (<http://www.tma.tw/ltk/102560102.pdf>)
13. Huang WS, Tsai CH, Lin CC, Muo CH, Sung FC, Chang YJ, Kao CH. Relationship between zolpidem use and stroke risk: a Taiwanese population-based case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2013

May; 74(5):e433-8.

14. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012;17;345:e8343.

15. Joya FL, Kripke DF, Loving RT, Dawson A, Kline LE. Meta-analyses of hypnotics and infections: eszopiclone, ramelteon, zaleplon, and zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2009 Aug 15;5(4):377-83.

16. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, et al. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*. 1999;401:36-7.

17. Krystal AD, McCall WV, Fava M, Joffe H, Soares CN, Huang H, Grinell T, Zummo J, Spalding W, Marshall R. Eszopiclone treatment for insomnia: effect size comparisons in patients with primary insomnia and insomnia with medical and psychiatric comorbidity. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012; 14(4). 2012.

18. Leiderman EA, Mugnolo JF, Bruscoli N, Maíz J. Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. *Vertex Rev. Arg. de Psiquiat*. 2006; 17:85-91.

19. Lin FY, Chen PC, Liao CH, Hsieh YW, Sung FC. Retrospective population cohort study on hip fracture risk associated with zolpidem medication. *Sleep*. 2014 Apr 1;37(4):673-9.

20. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*. 2014; Nov 1;36(11).

21. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Curr Drug Metab*. 2010;11(9):815-29.

22. Mets MA, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *Sleep*. 2011 Oct 1;34(10):1327-34.

23. Montenarh D, Hopf M, Maurer HH, Schmidt P, Ewald AH. Detection and quantification of benzodiazepines and Z-drugs in human whole blood, plasma, and serum samples as part of a comprehensive multi-analyte LC-MS/MS approach. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Jan;406(3):803-18.

24. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Feb; 13(1):43-9.

25. Neuman MD, Silber JH, Magaziner JS, Passarella MA, Mehta S, Werner RM. Survival and functional outcomes after hip fracture among nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug; 174(8):1273-80.

26. Pacia JL, García Alfarob M, Redondo FJ, Fernández MI. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47(1):38-47.

27. Pergolizzi, Jr. JV, Taylor, Jr. R, Raffa RB, Nalamachu S, Chopra M. Fast-Acting Sublingual Zolpidem for Middle-of-the-Night Wakefulness. *Sleep Disord*. 2014; 2014: 527109.

28. Piotrowski P, Bocian S, Sliwka K, Buszewski B. Simultaneous analysis of zolpidem and its metabolite in whole blood and oral fluid samples by SPE-LC/MS for clinical and forensic purpo-

ses. *Adv Med Sci*. 2015 Mar;60(1):167-72.

29. Rosenberg R, Caron J, Roth T, Amato D. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med*. 2005 Jan;6(1):15-22.

30. Sharma A, Sayeed N, Khees CR, Akhtar S. High dose zolpidem induced fetal neural tube defects. *Curr Drug Saf*. 2011 Apr;6(2):128-9.

31. Singh H, Thangaraju P, Natt NK. Sleep-walking a rarest side effect of zolpidem. *Indian J Psychol Med*. 2015 Jan-Mar;37(1):105-6.

32. Stone BM, Turner C, Mills SL, Paty I, Patat A, Darwish M, Danjou P. Noise-induced sleep maintenance insomnia: hypnotic and residual effects of zaleplon. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Feb;53(2):196-202.

33. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(7):691-700.

34. Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):369-74.

35. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, Frisher M. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996.

36. Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):356-9.

37. Yen CF, Yen CN, Ko CH, Hwang TJ, Chen CS, Chen TT, Su PW, Chen ST, Lin JJ. Correlates of dependence and beliefs about the use of hypnotics among zolpidem and zopiclone users. *Subst Use Misuse*. 2015 Feb;50(3):350-7.

38. Yi-Hao Ho, Yue-Cune Chang, Wei-Cheng Huang, Hsin-Yi Chen, Che-Chen Lin, Fung-Chang Sung. Association Between Zolpidem Use and Glaucoma Risk: A Taiwanese Population-Based Case-Control Study *J Epidemiol*. 2015; 25(1): 15-19.

---







Esta edición de 3.050 ejemplares  
se terminó de imprimir en  
New Press Grupo Impresor S.A.  
Paraguay 264, Avellaneda, Bs. As. Argentina  
en el mes de Mayo de 2015.

