

LAS BENZODIAZEPINAS: CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS Y CLINICAS

Desirée Sáenz Campos *

RESUMEN

Este artículo es una revisión sobre las benzodiazepinas (BDZ), que son los fármacos más empleados para el manejo terapéutico de la ansiedad y el insomnio, aunque tienen otras indicaciones.

Se enfatiza la existencia de BDZ con acción prolongada, intermedia y corta, debido a su vida media (T_{1/2}) y a sus mecanismos de biotransformación hepática.

Sobre su uso, destaca que cuando se utilizan por tiempo prolongado, la suspensión brusca del fármaco puede desencadenar un síndrome de abstinencia, por lo que se tiende a persistir en su consumo. También se brindan algunas indicaciones para su empleo; por ejemplo, en los pacientes ancianos deben administrarse dosis más pequeñas que las recomendadas como usuales para los adultos, especialmente al iniciar su administración. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10(3): —).

INTRODUCCION

Las benzodiazepinas (BDZ) son los fármacos más comúnmente empleados para el

alivio de la ansiedad, y ocupan uno de los primeros lugares en la prescripción a nivel general (8).

La ansiedad es una manifestación común, representa una de las sensaciones vitales más dolorosas; puede presentarse en forma aguda, apareciendo en forma repetitiva. Puede ser autolimitada, con una duración que varía desde minutos hasta una o dos horas, se caracteriza por una sensación subjetiva de terror, de algo no gratificante que va a suceder sin saber de forma precisa qué es, al mismo tiempo se asocia con una serie de manifestaciones somáticas (Cuadro 1) (2, 4).

También la ansiedad puede presentarse en forma crónica, con ataques menos intensos y de mayor duración, es decir, días, semanas o meses, con una sensación de tensión y preocupación generalizada, irritabilidad, incomodidad, fatiga crónica, cefalea, insomnio y otros síntomas vegetativos subagudos; puede no ser incapacitante, pero sí provocar incomodidad laboral persistente (2, 4).

Algunas patologías incluyen la ansiedad entre sus manifestaciones, entre las que se encuentran el síndrome de Cushing, el feocromocitoma, el hipertiroidismo, la hipoglicemia, el prolapso de válvula mitral, la hipertensión arterial, la úlcera péptica, el síndrome menopáusico, las arritmias, la hiperventilación secundaria, el angor y la

* Dpto. Farmacología. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

colitis ulcerativa. Además, la ansiedad puede deberse a la ingesta de fármacos, como cafeína, anfetaminas, simpaticomiméticos o, a situaciones de abstinencia de alcohol, opioides y sedantes (8).

El manejo no farmacológico de la ansiedad se basa en psicoterapia, técnicas de relajación y terapia de conducta, entre otros. Pero cuando el manejo sin fármacos es ineficaz o cuando se tienen altos niveles de ansiedad, es más recomendable la medicación (13).

Los fármacos más empleados, actualmente, son las benzodiazepinas (BDZ), por sus propiedades sedantes, ansiolíticas, hipnóticas y sus efectos relajante muscular y anticonvulsivante (12). De sus efectos terapéuticos se deriva su utilidad clínica en el manejo farmacológico de la ansiedad, el insomnio, algunos estados convulsivos y trastornos neuromusculares; también se emplean como parte de la medicación preanestésica y de la anestesia equilibrada. Asimismo, son de utilidad en el control de los estados de abstinencia alcohólica y de supresión de otros sedantes-hipnóticos (4, 8, 9), por lo que son prescritas por médicos generales, psiquiatras, anestesiólogos, y otros. No ofrecen efecto analgésico, ni antidepressivo; sin embargo, el alprazolam eleva el humor en pacientes con grados menores de depresión (8).

FARMACOCINETICA CLINICA

Las BDZ tienen importantes diferencias farmacocinéticas que deben considerarse en la selección del agente por utilizar. Administradas por vía oral, el diazepam, el alprazolam y el nitrazepam tienen una absorción rápida y llegan pronto al sistema nervioso central (SNC), con aparición

rápida de los efectos. El oxazepam tiene un proceso de absorción un poco más lento, por lo que sus efectos aparecen más tardíamente (7, 8).

En general, todas las BDZ se absorben bien a partir del tracto gastrointestinal (8, 9); se distribuyen bien en los tejidos, especialmente en el SNC pues son adecuadamente liposolubles. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son comparables a las plasmáticas (7).

La absorción puede ser errática y lenta para el diazepam administrado por vía intramuscular (IM), pero la aplicación rectal se puede emplear en los pacientes con vómitos o en niños epilépticos (8). El lorazepam se absorbe bien cuando se administra por vía IM (6).

El diazepam, y en menor grado el temazepam, muestran una fase de redistribución, por lo que pueden ofrecer una acción más corta cuando se administran en una sola dosis (7).

La mayor diferencia se relaciona con la vida media ($T_{1/2}$) de estos fármacos, que incide en la duración de los efectos y se deriva de los mecanismos de biotransformación hepática.

Las BDZ, diazepam, clordiazepóxido, flurazepam, prazepam, clorazepato y nitrazepam sufren biotransformación en dos pasos: a través de reacciones de Fase I (desalquilación, desmetilación, hidroxilación, reducción, etc.), con producción de metabolitos activos que poseen una $T_{1/2}$ plasmática prolongada y, luego, reacciones de Fase II (conjugación, acetilación, glucuronización, etc.) para que, ya sin una actividad farmacológica importante, sean posteriormente excretados por vía renal. Estas BDZ son de $T_{1/2}$ prolongada (mayor de 24 horas). Por ejemplo, el diazepam tiene una $T_{1/2}$ de treinta a sesenta horas, y

su principal metabolito activo, N-de-metil-diazepam, posee T1/2 hasta de 100 horas o más (7, 9).

La Fase I de la biotransformación hepática se hace más lenta con la edad, de modo que estas BDZ pueden acumularse marcadamente en los ancianos y dar muestras de toxicidad, como confusión o estupor residual. También, los inhibidores enzimáticos, como la cimetidina, pueden prolongar la T1/2 y el efecto de estos fármacos (6).

Otras BDZ son solamente conjugadas, es decir, sometidas a reacciones de Fase II para inactivarlas y ser excretados sus metabolitos inactivos por el riñón, como sucede con lorazepam y oxazepam. Estas dos, junto con flunitrazepam, clobazam y temazepam tienen una T1/2 intermedia (6 a 24 horas), es decir, el efecto tiene una duración intermedia (7). El oxazepam y el lorazepam son mejor tolerados por pacientes con posible compromiso hepático como los alcohólicos y en ancianos no se tienden a acumular, debido a que las reacciones metabólicas que requieren, aparentemente no se afectan con la edad (6).

Con menor tiempo de duración del efecto, triazolam tiene T1/2 ultracorta (1,5 -5 horas) y prácticamente no se acumula, por lo que es útil como hipnótico con mínimos efectos al día siguiente (3).

EFFECTOS SECUNDARIOS, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Una característica importante de las BDZ es su amplio índice terapéutico, por lo que la sobredosificación muestra baja mortalidad; no obstante, a los niños es necesario vigilarlos por una posible depresión respiratoria (8).

Los efectos colaterales de las BDZ están relacionados con la dosis y se consideran una extensión de sus efectos farmacológicos. Son más frecuentes los síntomas de cansancio, somnolencia, letargia y entorpecimiento; se presentan, usualmente, durante la primera semana de uso y pueden crear tolerancia (5, 9, 13). Debe iniciarse la dosificación con cuidado y recomendar al paciente no conducir u operar máquinas peligrosas durante el período de ajuste, así como evitar el consumo de alcohol o de otros depresores del SNC, pues se potencializa el efecto mediante un mecanismo aditivo. Ocasionalmente, los usuarios pueden desarrollar conductas paradójicas, desde aumento de la agresividad y hostilidad, hasta risa o llanto incontrolables (8).

Por otra parte, la suspensión brusca produce un síndrome de abstinencia, con fenómeno de rebote del insomnio, manifestándose una o dos noches de mal dormir al suspender, especialmente, las BDZ de acción corta. Se puede presentar un rebote de la ansiedad, con mayor nivel de compromiso que antes del tratamiento, acompañado de tensión, aprehensión, insomnio, anorexia, mareos, fotofobia, hiperacusia y gusto metálico. Es posible la aparición de síntomas más severos como temblores, dolor muscular, hiperalgesia, náuseas, vómito y pérdida de peso (10), ataques de pánico, distorsión de la percepción (algunas alucinaciones), despersonalización e hiperactividad (1). La suspensión, en pacientes que toman muy altas dosis, puede desencadenar contracciones musculares, convulsiones, confusión y psicosis paranoica (10).

En consecuencia, el síndrome de abstinencia a las BDZ puede ser de considerable severidad, y es similar a los síndromes de

abstinencia asociados con el alcohol, los opiáceos y los barbitúricos (1).

Las reacciones a la suspensión de las BDZ son más pronunciadas a los pocos días de haber suspendido la medicación, pero pueden presentarse también con disminuciones en la dosis. Las BDZ de acción más corta presentan los síndromes en pocos días; con las de efecto prolongado, pueden durar una semana o más en aparecer; seis semanas de ingesta de BDZ son suficientes para provocar síntomas de abstinencia y, los pacientes que las utilizan por largo tiempo tienden a sufrir la abstinencia en mayor grado, lo que dificulta más la suspensión de las mismas en caso de abuso. Debe, entonces, disminuirse su uso lenta y progresivamente a través de semanas, y es importante que el paciente cuente con un gran apoyo familiar. Deben evitarse los antipsicóticos (neurolépticos) porque disminuyen el umbral convulsivo (8).

RECOMENDACIONES

Para elegir una BDZ no hay evidencia de superioridad de una sobre otra para el alivio de la ansiedad, pero se debe seleccionar también según el patrón del estado de ansiedad; las BDZ de efecto prolongado son útiles cuando el nivel de ansiedad es alto y sostenido. En caso de niveles de ansiedad realmente altos y súbitos, el diazepam ofrece una acción rápida y sostenida. Para cuadros de ansiedad episódica, pueden emplearse las de acción corta o intermedia asociados con la situación desencadenante o, en forma intermitente (8,12).

En consideración a sus efectos secundarios, si se requiere el efecto sedante o

ansiolítico durante el día, pueden utilizarse las BDZ de acción prolongada, en una toma al acostarse o en dosis fraccionada durante el día, según la tolerancia del paciente y la naturaleza de sus labores. Tomando en cuenta que los efectos secundarios son básicamente de amplificación de los efectos terapéuticos, la dosis debe individualizarse, y debe iniciarse con cantidades pequeñas que se aumentan según los requerimientos del paciente (5,8). Un recurso que puede ser de utilidad en los pacientes ansiosos lo constituye los agentes betabloqueadores (propranolol, oxprenolol, atenolol, y otros). Pueden ayudar en el alivio de las manifestaciones cardiovasculares y en el trémor; especialmente el propranolol, que cruza más fácilmente la barrera hematoencefálica debido a que es muy liposoluble. Puede ofrecer cierto efecto ansiolítico central que merece considerarse (11); pero no debe emplearse rutinariamente con este fin (8). Para su utilización como hipnóticos, debe valorarse bien la existencia real del problema de insomnio. Se aplican esquemas de tratamiento de corta duración para restablecer el patrón normal de sueño. Son preferibles los agentes de acción intermedia o corta, para minimizar la aparición de efectos residuales a la mañana siguiente, o la acumulación; las dosis deben ser las más bajas y pueden emplearse en forma intermitente (5).

La flexibilidad de la dosis (Cuadro II) es necesaria para cubrir los requerimientos individuales (9). El tratamiento debe ser de corta duración en los pacientes con ansiedad aguda, donde se busca la remisión pronta; tener en cuenta que, con la administración de las BDZ por períodos de 7 a 14 días, es infrecuente el desarrollo de dependencia (1). Algunos pacientes con

episodios recurrentes de ansiedad pueden disponer de las BDZ para los momentos necesarios. Con cuadros de ansiedad crónica, el tratamiento será más prolongado y, en aquellos pacientes con personalidad anormalmente ansiosa, la administración sería indefinida (8, 12).

En los pacientes ancianos, debe iniciarse

con la mitad o un tercio de la dosis usual, con una estrecha vigilancia para detectar la aparición de efectos secundarios; deben preferirse las BDZ de acción intermedia o corta, con el fin de evitar su acumulación y la prolongación exagerada de los efectos terapéuticos (6, 8).

CUADRO I

MANIFESTACIONES SOMATICAS COMUNES DE ANSIEDAD (2,4)

1. Diaforesis.
2. Tensión músculoesquelética: cefalalgia tensional, constricción cervical posterior y torácica, voz temblorosa, dorsalgia, temblor, fatiga, incapacidad para relajarse.
3. Respiraciones suspirantes.
4. Síndrome de hiperventilación: disnea, mareos, parestesias.
5. Trastornos funcionales gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito, mal sabor en la boca, distensión abdominal, diarrea, constipación, malestar epigástrico.
6. Irritabilidad cardiovascular: hipertensión sistólica pasajera, contracciones prematuras, taquicardia, desfallecimiento.
7. Disfunción genitourinaria: poliuria, impotencia, dolor pélvico en mujeres, frigidez.

CUADRO II

DOSIS USUALES DE ALGUNAS BENZODIAZEPINAS PARA LA ADMINISTRACION ORAL EN ADULTOS. (9)

Dosis ansiolíticas (en mg/toma)		
Alprazolam (Xanax)*	0,5 – 1	bid – tid
Clordiazepóxido (Librium')	10	bid – tid
Clorazepato (Traxene')	7,5 – 15	bid
Diazepam (Valium')	2 – 10	bid – tid
Lorazepam (Ativan)*	2	bid – tid – qid
Clobazam (Urbadan)*	10 – 15	bid
Oxazepam (Serax)*	15 – 30	tid – qid
Prazepam (Demetrin')	10	tid

Continúa en la siguiente página

Dosis hipnóticas (en mg a la hora de acostarse)

Clorazepato (Traxene ¹)	15
Clobazam (Urbadan ¹)*	20
Diazepam (Valium ¹)	5 – 10
Flunitrazepam (Rohypnol ¹)*	1 – 2
Furazepam (Dalmane ¹)	15 – 30
Nitrazepam (Mogadon ¹)	5 – 10
Temazepam (Cerepax ¹)*	10 – 30
Triazolam (Halción ¹)**	0,25 – 0,5

* Duración intermedia.
** Duración corta.

ABSTRACT

This article is a review about benzodiazepines (BDZ), which are the most widely used drugs for the therapeutic management of anxiety and insomnia, although they have other indications.

The existence of BDZ with long, intermediate and short duration of action is emphasized, according to their half lives and their mechanisms of hepatic biotransformation. When used for a long time, a sudden interruption of the drug may produce a withdrawal syndrome, which can condition a prolonged use of BDZ. Guidelines for some of the indications are provided; for example, in geriatric patients smaller doses than those the recommended for young adults should be used, specially when starting treatment.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashton, H.: Adverse effects of prolonged benzodiazepine use. *Adv. Drug React. Bull* 1988; 118:440—443.
2. Brandon, S.: The classification of anxiety disorders. *Postgrad. Med. J.* 1988; 64 (Suppl 2): 16—21.
3. Chaves, A.: Triazolam en el insomnio. *Fármacos* (Costa Rica) 1987; 3(1): 61—70.
4. Hindmarch, I.: Information processing, psychological performance and anxiolytic drugs, *Postgrad. Med. J.* 1988; 64 (Suppl 2): 10—15.
5. Hockings, N. and Ballinger, B.R.: Hypnotics and anxiolytics. *Br. Med. J.* 1983; 268: 1949 — 1951.
6. Jenike, M.A.: Psychoactive drugs in the elderly: Antipsychotics and anxiolytics. *Geriatrics* 1988; 43 (Sep): 53—65.
7. Lader, M.: Clinical Pharmacology of Benzodiazepines. *Ann. Rev. Med.* 1987; 38:19—28.

8. Lader, M.: Rational use of Anxiolytic Drugs. *Rational Drugs Ther.* 1987; 21(9): 1 —5.
9. Martindale, *The Extra Pharmacopoeia* 28° edition. England: The Pharmaceutical Press, 1982; 792—819 y 1504—1563.
10. Owen, R. and Tyrer, P.: Benzodiazepine dependence: A review of evidence. *Drugs* 1983; 25: 385—398.
11. Peet, M.: The treatment of anxiety with beta-blocking drugs. *Postgrad. Med. J* 1988; 64 (Suppl 2):45—49.
12. Rosenbaum, J.F. : The drug treatment of anxiety. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 401—404.
13. Tyrer, P., Casey, P., et al.: A survey of treatment of anxiety disorders in general practice. *Postgrad. Med. J.* 1988; 64 (Suppl 2): 27—31.

AGRADECIMIENTO

A la Sra. M. González N. por la corrección de estilo, y a la Sra. F. E. Naranjo Carvajal por la disposición del equipo de cómputo.