



Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas

ANA AZPARREN ANDÍA
ISABEL GARCÍA ROMERO

Farmacéuticas. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

resumen

Objetivo. Establecer recomendaciones para un uso adecuado de las benzodiazepinas, incluyendo pautas de retirada, estrategias de deshabitación y alternativas en el tratamiento del insomnio. **Métodos.** Se realizó una búsqueda en PubMed, biblioteca Cochrane, Tripdatabase y UptoDate, actualizada a fecha marzo 2014. Los datos de consumo se obtuvieron del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud. **Resultados.** Se identifican varias áreas de mejora en la prescripción de las benzodiazepinas: número de personas tratadas, uso de más de un principio activo y duración del tratamiento. Se han utilizado y evaluado diferentes estrategias para deprescribir benzodiazepinas. Una actuación sencilla, sin visitas de seguimiento y dando por escrito la pauta de retirada al paciente, consiguió que, al cabo de 12 meses, el 45% de los participantes abandonaran el consumo de benzodiazepinas comparado con el 15% del grupo control. **Conclusiones.** Para la deprescripción de benzodiazepinas, una estrategia sencilla en la que se informe al paciente de la necesidad de reducir el consumo, dándole por escrito la pauta de retirada, señalando los posibles efectos de la retirada y su solución, resulta eficaz y duradera.



Introducción

Las benzodiazepinas (incluyendo también fármacos Z) son uno de los fármacos más prescritos en los países desarrollados. En Navarra el consumo se mantiene estable desde hace varios años (figura 1). En el año 2013 se dispensaron 840.327 envases, lo que representó un 8% del total de medicamentos. Los principios activos más prescritos fueron lormetazepan (25%), lorazepam (24%) y alprazolam (19%). Un 15% de la población navarra estuvo tratada con alguna benzodiazepina, siendo el 66% mujeres. A cerca de 2.000 pacientes se les prescribieron 25 o más envases y a 604 pacientes se les prescribió 4 o más principios activos diferentes durante el año.

Fijándonos en la edad, al menos la mitad de los pacientes a partir de los 85 años y el 2% de los adolescentes de 15-19 años, han estado tratados con alguna benzodiazepina (figura 2).

En relación a la duración, el 48% de los pacientes estuvieron tratados durante ≥ 4 meses.

Entre octubre y diciembre 2013, la mayor parte de los pacientes (86%) tomaban un solo principio activo, mientras que un 13% estuvo tratado con dos benzodiazepinas distintas.

A pesar de que en Navarra permanece constante la prescripción de benzodiazepinas a lo largo de los últimos 6 años, se podría mejorar su utilización en aspectos como la duración prolongada de los tratamientos, la prescripción de más de un principio activo y el número de pacientes tratados. Las benzodiazepinas tienen también efectos adversos como tolerancia, dependencia, adicción o deterioro cognitivo. Incluso un estudio observacional reciente los relaciona con un aumento de la mortalidad¹.

Con estos datos de utilización de benzodiazepinas, ¿está justificada su popularidad?, ¿cometemos un error al infravalorar sus efectos adversos, al mismo tiempo que sobrealoramos su eficacia?

Características generales de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas actúan potenciando la acción inhibitoria del GABA. Se utilizan principalmente en el tratamiento del insomnio y la ansiedad. Son eficaces también como anticonvulsivantes, relajantes musculares o en la desintoxicación alcohólica. No tienen indicación como antidepresivo. El antagonista de la acción de las benzodiazepinas es el flumazenilo.

En tratamientos a corto plazo resultan eficaces, seguras y con una acción rápida. Pero en tratamientos prolongados pueden aparecer problemas de tolerancia (incluso al cabo de pocas semanas de tratamiento), dependencia, abuso y síndrome de abstinencia.

Son fármacos adictivos. Según algunos autores, el abuso de las benzodiazepinas es un problema silente². La deshabitación se debe realizar de forma progresiva, estableciendo con el paciente el protocolo de retirada a seguir y valorando, cuando sea necesario, otras alternativas (tratamientos psicológicos y/o farmacológicos).

Diversos factores favorecen la continuidad del tratamiento. Uno fundamental es la resistencia al abandono por parte del paciente. Otros factores son la escasez de tiempo en la consulta y las dificultades para manejar la retirada.

Duración del tratamiento según las fichas técnicas

Las benzodiazepinas deben utilizarse a la dosis mínima que sea eficaz, en monoterapia y sólo en tratamientos cortos de trastornos agudos. La duración del tratamiento indicada en ficha técnica es de 2 a 4 semanas en el insomnio y de 8 a 12 semanas en la ansiedad, incluyendo en ambos casos la retirada gradual. Si la duración es más larga será necesario un seguimiento estrecho del paciente.

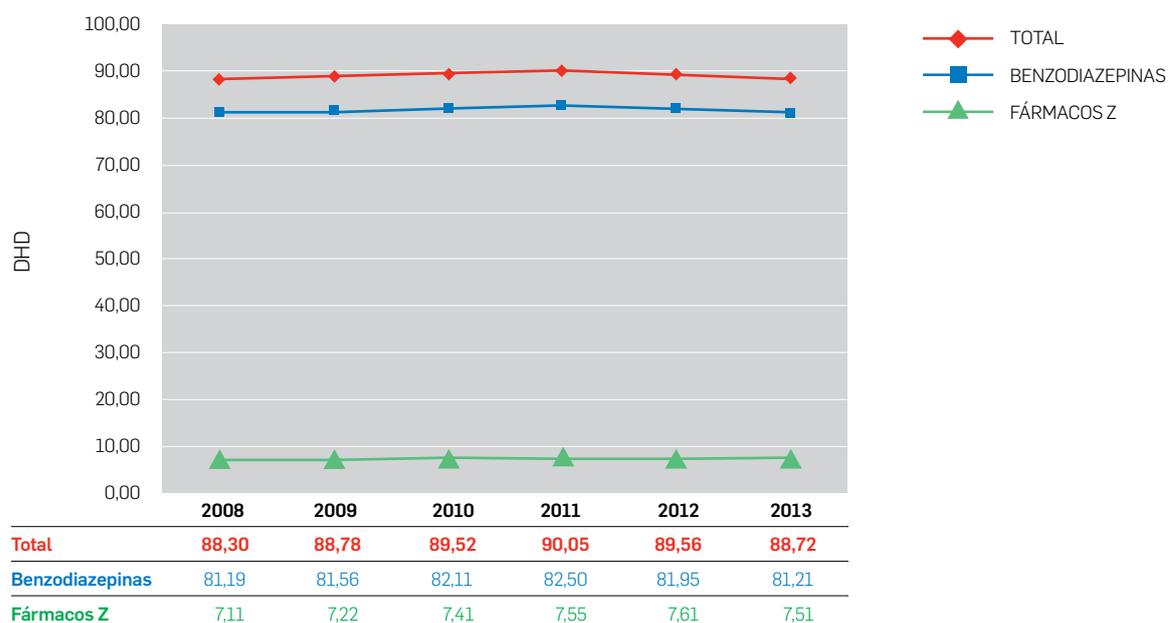
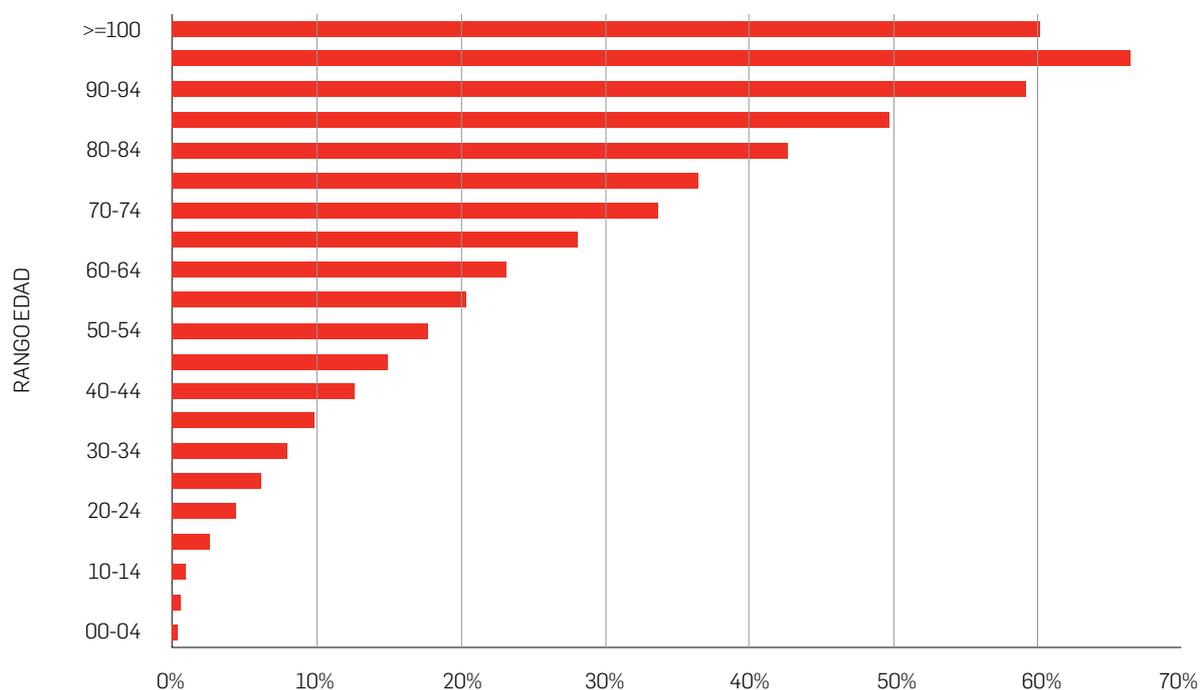
El comité para la seguridad de los medicamentos (*Committee on Safety of Medicines*)³, de la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios, es todavía más restrictivo en el uso de las benzodiazepinas. La recomendación es que "las benzodiazepinas como tratamiento del insomnio o la ansiedad deben utilizarse solo en el alivio sintomático, con una duración de tratamiento de entre 2 y 4 semanas (incluyendo la retirada gradual) y únicamente cuando se trate de procesos graves, incapacitantes o que sometan al paciente a una tensión inaceptable. En ansiedad leve a pasajera su uso es inadecuado. En trastornos mixtos ansioso-depresivos el tratamiento no debe superar las 2 semanas".

Un estudio observacional en el que participaron 43.915 veteranos americanos mostró que, entre los pacientes que iniciaban tratamiento combinado para la depresión, el 14,1% seguían tomando la benzodiazepina al menos 1 año después y que el 0,7% fueron diagnosticados de abuso de ansiolíticos o dependencia⁴.

Efectos de las benzodiazepinas en el cerebro y en el comportamiento

Las benzodiazepinas provocan a corto y largo plazo sedación, deterioro psicomotor, accidentes y caídas, deterioro en las habilidades complejas y de la conducción y comportamientos paradójicos².

Un problema de especial importancia es la aparición de deterioro cognitivo grave, que en ancianos puede confundirse con un comienzo de demencia. Por ello, actualmente se considera que las benzodiazepinas de-

Figura 1. Evolución del consumo de benzodiazepinas y fármacos Z en Navarra (dosis/1000 habitantes/día).**Figura 2.** Porcentaje de pacientes tratados con benzodiazepinas según rangos de edad (año 2013).

ben evitarse en ancianos siempre que sea posible. Este problema puede ocurrir también con otros fármacos que inducen fallos cognitivos².

Los efectos secundarios son más frecuentes si se utilizan fármacos de vida media larga (más de 24 horas), cuando las dosis son mayores a las recomendadas, si la duración del tratamiento es prolongada y si se combinan

con otras sustancias psicoactivas como el alcohol. Las benzodiazepinas de vida media más corta (menos de 8 horas) tienen mayor poder adictivo (tablas 1 y 2).

Quedan todavía dos aspectos en los que hay que seguir investigando: si se producen cambios anatómicos y bioquímicos en el cerebro de consumidores de benzodiazepinas a largo plazo y la posibilidad de utilizar flumazenilo

Tabla 1. Hipnóticos: vida media y dosis equipotentes a Diazepam 5 mg.

Principio activo	Nombre comercial	Vida media (h)	Dosis aproximada (mg)
Acción corta (menos de 8 horas)			
Brotizolam	Sintonal®	3 - 8	0,25
Midazolam	Dormicum®	1 - 5	7,5
Triazolam	Halcion®	3 - 5	0,125 - 0,25
Zolpidem	Dalparan®, Stilnox®	1,5 - 2, 4	10
Zopiclona	Datolan®, Limovan®, Siaten®, Zopiclona®	5	7,5
Acción media (8 - 24 horas)			
Flunitrazepam	Rohipnol®	15 - 30	0,5 - 1
Loprazolam	Somnovit®	4 - 15	0,5 - 1
Lormetazepam	Noctamid®, Loramet®	11 - 30	0,5 - 1
Acción larga (más de 24 horas)			
Flurazepam	Dormodor®	24 - 100	15
Quazepam	Quiedorm®	40 - 55	10

Tabla 2. Ansiolíticos: vida media y dosis equipotentes a Diazepam 5 mg.

Principio activo	Nombre comercial	Vida media (h)	Dosis aproximada (mg)
Acción corta (menos de 8 horas)			
Benzazepam	Tiadipona®	2 - 5	25
Clotiazepam	Distensan®	5,8 - 6,3	5
Acción media (8 - 24 horas)			
Alprazolam	Trankimazin®	12-15	0,25 - 0,5
Bromazepam	Lexatin®	10 - 20	3 - 6
Clobazam	Noiafren®	18	10
Ketazolam	Sedotime®	6 - 25	7,5
Lorazepam	Orfidal®, Idalprem®	11 - 30	0,5 - 1
Acción larga (más de 24 horas)			
Clorazepato	Tranxilim®	30 - 48	7,5
Clordiazepóxido	Huberplex®	1,5 - 4	15
DIAZEPAM	Valium®, Diazepam®	20 - 100	5
Halazepam	Alapryl®	30 - 100	10

en la deshabitación, para disminuir el malestar de los síntomas de retirada².

Precaución especial en ancianos

Riesgo de demencia

Los ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de las benzodiazepinas. La Sociedad Americana de Geriátrica señala cinco cosas que hay que evitar en ancianos, siendo una de ellas la utilización de benzo-

diazepinas como primera opción de tratamiento del insomnio, agitación o delirio⁵. Cuando se prescriba una benzodiazepina a un anciano, habrá que estar alerta a la posible aparición de problemas cognitivos. La relación entre benzodiazepinas y deterioro cognitivo parece más resuelta, mientras que la evidencia en demencia es más limitada. Un estudio poblacional realizado en Francia mostró que el riesgo de demencia se incrementaba en aproximadamente un 60% al iniciar el consumo de benzodiazepinas, HR = 1,60 (IC95% 1,08-2,38). En este estudio, con un seguimiento de 15 años, participaron 1.603 pacientes sin demencia (edad media 78,2 años),

que comenzaban a tomar benzodiazepinas al menos tres años después de iniciarse el estudio⁶. No obstante, los autores señalan que no se puede confirmar una relación causa-efecto ya que se trata de un estudio ecológico.

Riesgo de caídas y fracturas de cadera

Diversos estudios señalan el aumento del riesgo de caídas en ancianos tratados con benzodiazepinas. Un metanálisis mostró que el riesgo de caídas en mayores de 60 años aumenta un 41% en los individuos que las toman, OR = 1,41 (IC95% 1,20-1,71)⁷.

Se evaluó el impacto del uso de benzodiazepinas en la tasa de fracturas de cadera en cinco países europeos (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) y en Estados Unidos. La mayor utilización de benzodiazepinas se daba en España (22,3% de la población estaba tratada con benzodiazepinas en un año) y la más baja en Alemania (4,7%). El riesgo de fracturas de cadera asociado al uso de benzodiazepinas variaba entre 1,8% en Alemania y 8,2% en España. El riesgo de caídas se valoró en un 40%, RR = 1,40 (IC95% 1,24-1,58)⁸.

El hecho de que una benzodiazepina tenga una vida media de eliminación corta no se asocia con un menor riesgo de caídas al compararla con las de vida media larga, por lo que unas y otras deben desaconsejarse en ancianos⁹.

Aumento de la mortalidad

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes utilizando datos de prescripción de atención primaria en pacientes mayores de 16 años y seguidos durante una media de 7,6 años (0,1-13,4 años). La utilización de hipnóticos y ansiolíticos se asoció con un aumento significativo de la mortalidad durante el primer año, una vez ajustados los datos por edad y otros factores de confusión, HR = 3,32 (IC 95% 3,19-3,45)¹.

¿Son los fármacos Z mejores que las benzodiazepinas?

Los fármacos Z, zolpidem, zopiclona, zaleplon y eszopiclona (los dos últimos no comercializados en España) se promocionaron como hipnóticos con un perfil farmacocinético mejor que el de las benzodiazepinas. Los principales argumentos a favor fueron su inicio de acción rápido, la vida media corta, una reducción de la latencia del sueño sin modificar la arquitectura del sueño y la disminución de los efectos residuales durante el día. Sin embargo, los fármacos Z han resultado ser similares a las benzodiazepinas en los efectos secundarios, en los problemas cognitivos, de comportamiento, psicomotor y conducción de vehículos. Todo ello hace que el balance beneficio-riesgo, sobre todo en ancianos, sea similar

Solo se debería prescribir una benzodiazepina para el insomnio cuando las medidas de higiene del sueño han fracasado.

al de las benzodiazepinas, por lo que se recomienda cautela a la hora de prescribir estos fármacos¹⁰. El NICE clasificó estos medicamentos como "Sin ventajas frente a las benzodiazepinas"¹¹.

La zopiclona y eszopiclona tienen una acción más larga que el zolpidem, mientras que el zaleplon es de acción más corta (vida media de 1 hora). Están indicados en el insomnio de inicio pero tienen el problema de que el efecto va disminuyendo a lo largo de la noche. Actualmente hay un interés creciente en promocionarlos en trabajadores a turnos, pilotos o personal militar¹⁰.

En enero de 2013, la FDA recomendó como dosis inicial de zolpidem 5 mg para mujeres y la dosis de 5 mg ó 10 mg para hombres. Si la dosis de 5 mg no es eficaz, se puede aumentar a 10 mg. Advierte también que el uso de la dosis alta puede aumentar el riesgo de aletargamiento al día siguiente, importante si se va a conducir y/o a realizar actividades que requieren una gran atención¹².

Esta misma cautela la ha propuesto recientemente el Comité de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC) tras una revisión del zolpidem y el riesgo de problemas en la conducción y disminución de la alerta mental al día siguiente. Concluye que, para disminuir este riesgo, los pacientes deben tomar la menor dosis que sea eficaz (nunca más de 10 mg/d) justo antes de irse a la cama y no tomar otro hipnótico la misma noche. En ancianos y pacientes con insuficiencia hepática, la dosis recomendada es de 5 mg. Además, no se recomienda conducir o utilizar maquinaria que requiera estar alerta hasta 8 horas después de tomar zolpidem¹³.

Recomendaciones para realizar la retirada

La retirada de benzodiazepinas hace que los pacientes mejoren. En un grupo de pacientes mayores de 65 años en el que el 60% habían tomado benzodiazepinas durante más de 10 años (27% durante más de 20 años), se comprobó que la deshabitación mejoraba los aspectos cognitivos y psicomotores, con pocas molestias debidas

a síntomas de retirada. También se vio una falta de eficacia de la benzodiazepina como hipnótico, debido a problemas de tolerancia. El 80% de los pacientes consiguieron dejar las benzodiazepinas a los 6 meses¹⁴.

La pauta de retirada consiste en una disminución de la dosis total diaria que tome el paciente, de entre un 10% y un 25%, según el grado de dependencia. La dosis resultante se mantendrá unas 2-3 semanas. La retirada se realiza con la misma benzodiazepina o sustituyéndola por una dosis equivalente de diazepam, que tiene una vida media larga y que está comercializado en varias dosis, lo que permite disponer de dosis distintas. El cambio a diazepam es también ventajoso en aquellos pacientes que presentan una fuerte dependencia psicológica a "la pastilla de dormir". Aunque debemos evitar las benzodiazepinas de vida media larga, el objetivo de esta sustitución es la retirada del fármaco y no el cambio de una benzodiazepina por otra¹⁵.

Siempre que sea posible, hay que dar por escrito la pauta de descenso al paciente.

Si aparecen síntomas de abstinencia y/o de retirada, habrá que mantener la dosis unas semanas más, o hasta que desaparezcan los síntomas, antes de bajar al siguiente escalón y evitando subir la dosis. Es más conveniente realizar la retirada con una lentitud excesiva que hacerlo demasiado rápido. La retirada completa puede durar desde 4-6 semanas hasta un año o más.

Si se fracasa, se recomienda la utilización intermitente y no continua de la benzodiazepina. Diversos estudios han mostrado el beneficio de un tratamiento intermitente, tanto en pauta fija como "a demanda"¹⁵.

En 1993 se publicó un test de predicción de dependencia a hipnóticos que puede ayudar a la hora de establecer el grado de dependencia (tabla 3).

Al comenzar la prescripción, debe limitarse la duración del tratamiento.

Estrategias utilizadas en la deshabitación

Una revisión no sistemática publicada en 2010 señaló las intervenciones utilizadas en la retirada de las benzodiazepinas¹⁶. Las más utilizadas son: el envío de una carta al paciente, una entrevista o charla estructurada con personal sanitario y la entrevista-charla estructurada junto con apoyo de psicoterapia o de fármacos. En algunos casos, estas estrategias se utilizan de forma combinada.

Intervención "mínima". Carta al paciente

Es el propio paciente quien realiza la retirada gradual sin más apoyo ni contacto con personal sanitario. La estrategia consiste en identificar los pacientes susceptibles y enviarles una carta, en la que se les informa de la necesidad de reducir la benzodiazepina, de los efectos desfavorables del consumo a largo plazo y se les indica la pauta de descenso¹⁷⁻¹⁸. Un ejemplo de carta la podemos encontrar en Cormack MA¹⁹ o en la utilizada en una campaña del Ministerio de Salud francés sobre los problemas del sueño en ancianos (anexo 1)²⁰. De esta campaña existen posters, videos en Youtube con pacientes, médicos y farmacéuticos, y material de apoyo colgado en la web del ministerio francés.

Tabla 3. Test de predicción de dependencia a hipnóticos*.

	Puntos
Benzodiazepina	3
Dosis superiores a la dosis media	2
Duración > 3 meses	2
Personalidad dependiente o antecedentes de dependencia a drogas o alcohol	2
Vida media corta (< 8 h)	2
Evidencia de tolerancia o aumento de dosis	2

Resultados

1 - 4 =	Cierto riesgo de dependencia. Retirada gradual mínimo 2 semanas
5 - 8 =	Elevado riesgo de dependencia. Retirada gradual entre 4 - 12 semanas
8 - 13 =	Dependencia presente. Programa de retirada individualizado

*Tyrer P. ABC of sleep disorders: Withdrawal from hypnotic drugs. BMJ 1993;(306):706-8.

Esta estrategia "mínima" ha dado lugar a una tasa de abandono, medida como no consumo a los 12 meses, que oscila entre el 18% y 22%¹⁵.

Intervención "estructurada". Entrevista con el médico o personal sanitario

La entrevista debe tener un contenido estandarizado donde se aborden aspectos como la temporalidad de los beneficios a corto plazo, los conceptos de dependencia y tolerancia, síndrome de abstinencia y síntomas de retirada, las consecuencias del consumo crónico (disminución de reflejos, caídas, fracturas, alteraciones de memoria), la necesidad de una retirada, siempre gradual, para "ir adaptando de nuevo el organismo" y evitar los síntomas secundarios a la interrupción del tratamiento, la conveniencia de pautar visitas de seguimiento y garantizar apoyo durante todo el proceso.

La tasa de abandono, medida también como no consumo a los 12 meses, varía entre un 24% y un 62%¹⁵.

En las distintas experiencias no siempre se han realizado visitas de seguimiento, lo que simplifica la intervención. En Finlandia se realizó un ensayo controlado y aleatorizado en el que participaron 591 ancianos mayores de 65 años a los que se les dio una única charla, sin plantear visitas posteriores. Al cabo de 12 meses, la utilización de benzodiazepinas descendió un 35% en el grupo intervención mientras que en el grupo control aumentó un 4%²¹.

Intervención "reforzada". Entrevista estructurada y apoyo psicológico y/o de fármacos

Psicoterapia

Consiste en añadir a una estrategia de retirada un apoyo basado en terapia cognitivo-conductual. Se trata de identificar y corregir patrones de conducta inadecuados y aprender habilidades relativas a la higiene del sueño (anexo 2), control de estímulos o técnicas de relajación²². Varios estudios avalan la eficacia de la terapia cognitivo-conductual añadida a una pauta de retirada gradual de benzodiazepinas. En dos de ellos^{23,24} se observó que esta intervención resultaba adecuada en pacientes ancianos que sufren de insomnio crónico, aunque la eficacia puede empezar a constatarse a los meses de iniciada la retirada.

Fármacos

Apenas hay estudios que avalen la eficacia de los tratamientos farmacológicos como coadyuvantes en programas de deshabitación de benzodiazepinas y su eficacia resulta dudosa. Los más utilizados son la melatonina e hidroxicina.

El uso de benzodiazepinas en ancianos aumenta el riesgo de deterioro cognitivo, caídas y fracturas.

Melatonina. Dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en atención primaria trataron de evaluar si la melatonina facilita la retirada de benzodiazepinas, junto a un programa de deprescripción, en pacientes con insomnio^{25,26}. El bajo número de participantes y la baja potencia y dosis de las benzodiazepinas utilizadas no permitieron extraer conclusiones del papel mediador de la melatonina en la deshabitación de las benzodiazepinas.

Hidroxicina. Un estudio de retirada de benzodiazepinas llevado a cabo en 154 pacientes ambulatorios con ansiedad generalizada y consumidores durante al menos 3 meses de lorazepam 2 mg, concluyó que el tratamiento durante la deshabitación con hidroxicina 25 ó 50 mg no mejoraba significativamente los síntomas de ansiedad o de abstinencia respecto a placebo²⁷.

Eficacia comparada de las intervenciones de retirada

Varios metanálisis han comparado la efectividad de distintas estrategias de retirada de benzodiazepinas^{28,29}. Se observa que cualquier tipo de intervención, hasta la más sencilla de implementar (carta, charla o entrevista), mejoran los resultados que se obtienen con una actuación de rutina. En general, los mejores resultados se obtienen con una intervención a la que se añaden técnicas de psicoterapia, OR = 5,06 (IC 95% 2,68–9,57). Las intervenciones mínimas resultaron también eficaces, OR = 1,43 (IC 95% 1,02–2,02), mientras que la utilización de fármacos no mostró diferencias significativas con las intervenciones rutinarias, OR = 1,31 (IC 95% 0,68–2,53)³⁰.

El éxito o fracaso de las distintas estrategias depende del número de fármacos distintos que tome el paciente, uso de antidepresivos, tipo de benzodiazepina, dosis utilizada y duración del tratamiento.

Se ha visto que, tras 10 años de realizar un programa de deprescripción mediante una intervención simple (carta), el 59% nunca más volvieron a consumirlas y un 14% las utilizaron a dosis mínimas, lo que muestra que el uso era intermitente y no crónico³¹.

Algunas experiencias de deshabituación realizadas en España

En 2012 se realizó un programa de deshabituación en dos centros de atención primaria de Barcelona. Lo llevaron a cabo enfermeras que citaban a los pacientes y mantenían con ellos una entrevista estandarizada. Se comentaba y aclaraba la idea que tenían del sueño y de las benzodiazepinas, se les informaba de los riesgos y beneficios de su consumo a largo plazo, los efectos adversos y la posibilidad de desarrollar dependencia.

En la entrevista se fijaba la fecha para comenzar la retirada y las visitas de control, cada 4 semanas en los primeros 3 meses. El paciente podía continuar con la misma benzodiazepina o cambiar a una dosis equivalente de diazepam. Cada 2-4 semanas se iba reduciendo la dosis un 25%. Si era necesario se añadía hidroxizina o valeriana. La variable principal fue "la ausencia de consumo de benzodiazepinas a los 6 y a los 12 meses". Se consideró clínicamente relevante un descenso del 20%.

Al cabo de un año, el 64,7% mantenía la abstinencia. Este resultado es similar al obtenido cuando la entrevista la realizan médicos o psicólogos. Todos los participantes contestaron un cuestionario validado de salud, SF-12, al inicio y a las 24 semanas de la intervención. Se mostró una mejora en el componente mental, pero no en el físico, en el grupo que consiguió la deshabituación. También se mostró una mejora estadísticamente significativa en la ansiedad y la depresión de los pacientes, valorado según la escala Goldberg (GADS)³².

Otra experiencia reciente comparó dos intervenciones realizadas en AP. Se trata de un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado en el que participaron 532 pacientes que llevaban tomando benzodiazepinas al menos 6 meses. Una vez incluidos los pacientes se aleatorizaron a tres grupos:

- Entrevista estructurada y visitas de seguimiento
- Entrevista estructurada e instrucciones escritas, sin visitas de seguimiento
- Grupo control con el manejo habitual

La variable principal fue la "tasa de abstinencia al cabo de 12 meses". La eficacia en los dos grupos de intervención fue similar: un 45% de abandonos de la benzodiazepina comparado con un 15% en el grupo control. Los efectos adversos más frecuentes durante la retirada fueron insomnio, ansiedad e irritabilidad³³. Los autores concluyen que una intervención sencilla, dando información escrita sobre la retirada gradual, es mucho más fácil de implementar que una intervención con visitas de seguimiento, consume menos tiempo y consigue los mismos resultados.

Ante tratamientos que excedan los tres meses debe plantearse la deprescripción.

Fármacos utilizados en el tratamiento del insomnio

Melatonina

Está indicada en pacientes mayores de 55 años con insomnio primario, caracterizado por un sueño de mala calidad y durante un periodo máximo de 13 semanas³⁴. Puede mejorar los síntomas de jet-lag, pero no resulta eficaz en trabajadores a turnos³⁵ ni en el insomnio secundario a otros problemas. En cuanto a su uso en pediatría, diferentes guías^{36,37} reconocen sus posibles beneficios en trastornos del sueño, especialmente en niños con otras patologías asociadas como autismo, epilepsia, TDAH o con trastornos del desarrollo neurológico. No obstante, un informe de la Sociedad Española de Pediatría³⁸, junto con otras sociedades científicas, desaconseja la generalización del uso de melatonina en niños sin una supervisión médica, insistiendo en la importancia de su uso a dosis bajas.

El empleo de la melatonina en el insomnio sigue siendo controvertido, ya que su eficacia es, a lo sumo, modesta. Puede modificar a corto plazo la latencia, la duración total del sueño y la calidad del descanso, pero en ningún caso con relevancia clínica significativa³⁹. No obstante, puede considerarse su uso ante el fracaso de otras alternativas terapéuticas y bajo monitorización de los pacientes.

Antidepresivos

Es frecuente el uso fuera de indicación de los antidepresivos en el insomnio. Se utilizan dosis subterapéuticas aprovechando su acción antihistamínica. Los antidepresivos más utilizados son doxepina, mirtazapina, amitriptilina, trimipramina y trazodona. En general, pueden mejorar a corto plazo alguna característica del insomnio asociado a depresión, pero la evidencia en insomnio primario o su utilización a largo plazo es muy limitada⁴⁰.

Antihistamínicos AH1

El efecto secundario de somnolencia que presentan los antihistamínicos de primera generación ha llevado a su utilización en el tratamiento del insomnio, incluso como especialidades farmacéuticas publicitarias. Los más utilizados son difenhidramina, clorfeniramina, prometazina, hidroxizina y doxilamina.

Una limitación de estos fármacos es el rápido desarrollo de tolerancia hipnótica, que puede llegar a ser completa a los tres días de tratamiento⁴¹, ocasionando una retirada brusca del fármaco y originando, a su vez, un insomnio de rebote⁴².

En definitiva, sus numerosos efectos secundarios anticolinérgicos, la posibilidad de alteraciones cognitivas, la somnolencia diurna, el riesgo de acumulación debido a su vida media larga, así como el desconocimiento del rango de dosis efectivo para el tratamiento del insomnio, hacen que su balance beneficio-riesgo sea desfavorable. Este riesgo se incrementa especialmente en ancianos, en los que el uso de antihistamínicos y otros fármacos utilizados como alternativas para el insomnio, están descritos como potencialmente inadecuados para su uso en ancianos según los "criterios Beers"^{43,44}.

Clometiazol

Se indica como alternativa a las benzodiazepinas en ancianos que sufren de estados de confusión y alteraciones del sueño propias de la vejez. Algunos estudios realizados en ancianos lo han comparado con distintas benzodiazepinas, sin encontrar diferencias significativas en eficacia y tolerancia^{45,46}. La tolerancia y dependencia psíquica y física que puede provocar con tratamientos superiores a los 7-10 días limitan su uso a dosis mínimas y breves periodos de tiempo⁴⁷.

Valeriana

Ha sido el producto más estudiado por sus efectos hipnóticos y sus propiedades para mejorar el descanso, jaquecas nerviosas y depresión. Sin embargo, la evidencia que la sustenta es muy variada y actualmente no justifica su uso en el tratamiento del insomnio. Un metanálisis⁴⁸ que evaluó la eficacia de la valeriana frente a placebo, mostró un aumento no significativo del tiempo de latencia del sueño favorable a la valeriana (0,70 minutos) y una mejora de la calidad subjetiva del sueño.

Una mínima intervención, sin visitas de seguimiento, ha mostrado ser eficaz en la deprescripción de benzodiazepinas.

Pese a esta modesta eficacia, la evidencia existente es insuficiente para recomendar su uso en insomnio, así como el empleo de otro tipo de hierbas sedantes. Quizás ayude la ingesta de una infusión nocturna, ya que puede aportar un momento de tranquilidad antes de acostarse y favorecer así la transición al adormecimiento⁴⁹.

Reflexiones finales

Dejar de prescribir tratamientos a los pacientes cuando ya no los necesitan es una parte esencial de una buena prescripción. Existe mucha evidencia científica acerca de cómo comenzar un tratamiento, pero es muy escasa la relativa a cuál es la mejor forma de dejar de prescribir. Esto no tendría mayor importancia si la retirada de medicamentos, cuando resultan innecesarios, fuera una actividad rutinaria. La inercia de la prescripción establece un marco perfecto para entender por qué algunas prescripciones llegan a cronificarse, a pesar de estar recomendadas sólo en tratamientos cortos. Algunos ejemplos clásicos de esta realidad son la prescripción de benzodiazepinas, AINE (incluyendo los COX-2), IBP y analgésicos⁵⁰.

Para la deprescripción de benzodiazepinas se ha visto cómo una intervención sencilla, en la que se señala la necesidad de reducir el consumo, dando la pauta de retirada al paciente e informando de los posibles efectos de la retirada y su solución, resulta eficaz y duradera. Un ejemplo de estrategia mínima utilizada con otros fármacos es la retirada de los corticoides orales: los pacientes salen de la consulta con la información sobre la pauta de retirada.

Conclusiones

La prescripción de una benzodiazepina o su continuación nunca debe ser sistemática. La asociación de dos benzodiazepinas no se recomienda.

La duración del tratamiento con benzodiazepinas deberá ser de 2-4 semanas en caso de insomnio y de 8-12 semanas en la ansiedad, incluyendo, en ambos casos, la retirada gradual, que deberá ser progresiva y nunca brusca.

El uso prolongado de benzodiazepinas provoca problemas de tolerancia y dependencia, síndrome de abstinencia, abuso y comportamientos paradójicos.

Actualmente se considera que las benzodiazepinas deben evitarse en ancianos siempre que sea posible, por ser más sensibles a sus efectos adversos. Cuando sea necesario prescribirlas, habrá que estar alerta a la posible aparición de deterioro cognitivo y a las caídas y fracturas.

Una 'estrategia mínima' en la que se informe al paciente de los problemas del consumo de benzodiazepinas a largo plazo y dando la pauta de retirada gradual, ha mostrado ser útil en la deprescripción de benzodiazepinas.

Anexo 1. Carta dirigida a los pacientes utilizada en la campaña francesa.

Estimado señor/señora:

Uno de los medicamentos que usted toma es (nombre comercial de la BZ) a una dosis de (comprimidos/día). Este medicamento pertenece al grupo de las benzodiazepinas y medicamentos relacionados.

El estudio de su historia clínica muestra que usted podría dejar de tomar este medicamento sin alterar su salud o su bienestar. De hecho, hoy se sabe que la eficacia de las benzodiazepinas, disminuye mucho a medida que se utilizan, como es su caso.

Además, estos fármacos pueden tener efectos perjudiciales, especialmente en los ancianos: pueden causar caídas y problemas de memoria y aumentar el riesgo de accidentes entre los conductores que los toman.

Le propongo que juntos vayamos reduciendo poco a poco el consumo de este medicamento, para dejarlo, si todo va bien, en algunas semanas. Para evitar problemas, es muy importante que esta retirada se haga progresivamente bajo supervisión médica.

Para ayudarle, le envié un calendario de retirada del medicamento que rellenaremos juntos en una próxima consulta, si a usted le parece bien.

Por supuesto, estoy a su disposición para responder a todas sus preguntas.

Un cordial saludo

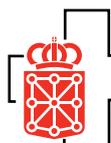
Anexo 2. Medidas de higiene del sueño.



BIBLIOGRAFIA

1. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J and Frisher M. effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014; 348:g1996
2. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086-2109
3. MHRA. Benzodiazepines learning module. Prescribing points. <http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/Medicineslearningmodules/Reducingmedicinerisk/Benzodiazepineslearningmodule/CON234573>
4. Pfeiffer P. Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol* 2001;31:360-4
5. AGS choosing wisely workgroup. American geriatrics society identifies five things that healthcare providers and patients should question. *JAGS* 2013;61:622-31
6. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T and Pariente A. *BMJ* 2012;345:e6231 doi: 10.1136/bmj.es6231
7. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM and Marra CA. Metaanalysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169(21):1952-60
8. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L and Petri H. Potencial impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large european countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012;91:24-31
9. de Vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M Deeg DJH and Lips P. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies. *Age and Ageing* 2013;42:764-70
10. Gunja Naren. In the Zzz Zone: The Effects of Z-Drugs on Human Performance and Driving. *J. Med. Toxicol* 2013;9:163-171
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Technology Appaisal 77. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; April 2004
12. FDA <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352777.htm>
13. EMA. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness. *EMA/129598/2014*.
14. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B and Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychological medicine* 2003;33:1223-7
15. Vicens C y Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 52-57
16. Smith AJ and Tett SE. Improving the use of benzodiazepines –Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Services Research* 2010;10:321
17. Gorgels et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug and Alcohol dependence* 2005;78:49-56
18. Mugunthan K, McGuire T and Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice* 2011;DOI: 10.3399/bjgp11X593857
19. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H and Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *British Journal of General Practice* 1994;44:5-8
20. Haute Autorité de santé. Ministère des Affaires sociales et de la santé. Troubles du sommeil: stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées
21. Salonoja M, Salminen M, Aarnio P, Vahlberg Tand Kivela SL. *Age and Ageing* 2010;39:313-9
22. Bonnet M and Arand DL. *Treatment of insomnia*. Upto-Date 2013
23. Baillargeon L1, Landreville P, Verreault R, Beauchemin JP, Grégoire JP, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ*. 2003 Nov 11;169(10):1015-20
24. Morin CM1, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):332-42
25. Cardinali DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, Fainstein I, Shifis HA, Perez Lloret S, Albornoz L, Negri A. A double blind-placebo controlled study on melatonin to reduce anxiolytic/benzodiazepine use in the elderly. *Neuro Endocrin Lett* 2002;23(1):55-60
26. Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the longterm use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharmacy World & Science* 2007;29(6):641-6
27. Lemoine P, Touchon J, Billardon M. Comparison of 6 different methods for lorazepam withdrawal. A controlled study, hydroxyzine versus placebo. *Encephale* 1997;23(4):290-9
28. Oude Voshaar RC, Couvée JE, Van Balkom AJLM, Mulder PGH and Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta-analysis. *BJP* 2006;189:213-20

29. Parr JM1, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*. 2009 Jan;104(1):13-24. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x.
30. Gould RL1, 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;204:98-107. doi: 10.1192/bjp.bp.113.126003
31. de Gier NAH, Gorgels WJMJ, Lucassen PLBJ, Oude Voshaar R, Mulder J and Zitmans F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Family Practice* 2011;28:253-259
32. Lopez-Peig C, Mundet X, Casabella B del Val JL, Lacasta D y Diogene E. Analysis of benzodiazepine withdrawal program managed by primary care nurse in Spain. *BMC Research Notes* 2012;5:684
33. C. Vicens, F. Bejarano, E. Sempere, C. Mateu, F. Fiol, I. Socias, E. Aragonés, V. Palop, J.L. Beltran, J.L. Piñol, G. Lera, S. Folch, M. Mengual, J. Basora, M. Esteva, J. Llobera, M. Roca, M. Gili and A. Leiva. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br JPsich* 2014;204:471-479.
34. Ficha técnica Circadin (melatonina). RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited. Jun 2012.
35. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001520
36. Cummings C. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2012;17:331-6
37. Oliveiro B., Luana N. Sleep disorders in children. *Clin Evid (Online)* 2010:2304
38. Asociación Española de Pediatría. Uso de melatonina oral en la edad pediátrica. http://www.aeped.es/sites/default/files/melatonina_en_la_edad_pediatica_informe.pdf
39. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005; 9:41-50
40. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insomnio_Lain_Entr_compl.pdf
41. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002; 22(5):511-515
42. Morin C., Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* 2012; 379: 1129-41. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60750-2
43. Ringdahl E., Pereira S., MD and Delzell J. Treatment of Primary Insomnia. *J Am Board Fam Med* 2004;17(3): 212-219 <http://jabfm.org/content/17/3/212.full>
44. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163:2716-2724
45. Overstall PW, Oldman PN. A comparative study of lormetazepam and chlormethiazole in elderly in-patients. *Age Ageing*. 1987 Jan;16(1):45-51
46. Bayer AJ, Bayer EM, Pathy MS, Stoker MJ. A double-blind controlled study of chlormethiazole and triazolam as hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1986;329:104-11
47. Ficha técnica Distraneurine. Base de datos Bot PLUS 2.0 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
48. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2010;11(6):505-11
49. Prescrire Rédaction. Plaintes d'insomnie chez les adultes: traitement non médicamenteux et phytothérapie. *Rev. Prescrire* 2012; n° 343
50. Ostini R, Hegney D, Jacson C and Tett S. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2012;18(1):68-72



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA

Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE

Ignacio Yurss Arruga

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

COORDINADOR

Juan Erviti López