

Benzodiazepinas: Riesgos en su Uso Prolongado

Benzodiazepines: Risks of Sustained Use

Ana Pagoaga*, Dennis Maldonado**, Jessica Barahona***

*Residente de Tercer año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

** Residente de Segundo año del Postgrado de Psiquiatría de Honduras

*** Médico Psiquiatra Infantil

Resumen

Las benzodiazepinas son medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la ansiedad, trastornos sueño, terapia coadyuvante en pacientes con depresión y relajantes musculares. Estos fármacos son considerados eficaces y seguros en su utilización a corto plazo, sin embargo su uso a largo plazo se asocia con los resultados de salud adversos, incluida la tolerancia y dependencia, aumento del riesgo de accidentes de vehiculares, caídas y fracturas de cadera, deterioro cognitivo y cáncer, muchos de los cuales no se tiene en cuenta al indicar estos medicamentos, por lo cual se realiza una revisión bibliográfica, sobre artículos publicados en los últimos 5 años, relacionados sobre los riesgos del uso prolongado de benzodiazepinas.

Palabras claves: *Benzodiazepinas y uso prolongado, demencia, cáncer, tolerancia y dependencia, fracturas de cadera.*

Summary

Benzodiazepines are widely used drugs for the treatment of anxiety and sleep disorders, as adjunctive therapy in patients with depression and as muscle relaxants. These drugs are considered effective and safe in use in the short term, but its long-term use is associated with adverse health outcomes, including tolerance and dependence, increased risk of accidents vehicular, falls and hip fractures, in cognitive impairment and cancer, many of which are not taken into account when using these drugs, so a literature review of articles published in the last 5 years, the risk related prolonged use of benzodiazepines is performed.

Keyword: *Benzodiazepines and prolonged use, dementia, cancer, tolerance and dependence, hip fractures.*

INTRODUCCIÓN

La primer benzodiazepina, el *clordiazepóxido*, fue sintetizada en el año 1949, por el científico Leo Sternbach, posteriormente en 1955 por los laboratorios Roche en Nutley, Nueva Jersey. Los

benzodiazepinas (BDZ) son medicamentos usados ampliamente, al considerárseles con un amplio rango de seguridad y efectos farmacológicos. Su principal mecanismo de acción se da en el complejo de receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA). Los

efectos terapéuticos que se consiguen con estos medicamentos son cuatro: ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante y relajante muscular. Las BDZ se diferencian entre sí por su vida media y su potencia, siendo estas las características que se tienen en cuenta a la hora de escoger cuál de ellas utilizar.^{1,2}

El consumo de BZD a lo largo del tiempo ha ido aumentando, en España pasó de aproximadamente 33, dosis diaria definida en 1992 a 89 en 2012. En Taiwán la prevalencia de su uso en el 2012 fue aproximadamente 43%, en Latino América se han realizado investigaciones que muestran que los psicofármacos son el tercer grupo de medicamentos más comercializados. Se estima que los más usados son los antidepresivos (35%) y los ansiolíticos (5%), entre los que destacan alprazolam, bromazepam y lorazepam.^{1,4}

En el 2010 en Estados Unidos, aproximadamente un 6% - 10% de la población adulta utilizó benzodiazepinas, en Colombia se realizó un estudio descriptivo observacional sobre el uso de ansiolíticos e hipnóticos en el Instituto de Seguridad Social, en los años 2008 y 2013, con una población de 1,7 millones y 3,5 millones de afiliados respectivamente, el número de pacientes que recibieron los medicamentos estudiados varió de 11,097 a 19,231 aproximadamente, entre dichos años, lo cual representa un crecimiento del 73,3%, mientras que las prescripciones aumentaron de 14,377 a 33,807 en los seis años del estudio, lo que representa un crecimiento del 135,1%.^{1,3,4} Estos medicamentos los podemos usar como:

Hipnóticos: están indicados para el tratamiento del insomnio a corto plazo, sólo si

el trastorno del sueño es agudo, incapacitante o causa agotamiento extremo.

Ansiolíticos: las BZD están indicadas para tratar la ansiedad, sola o asociada a otros síntomas como los estados depresivos o psicosis.^{1,5,6}

RIESGOS EN USO PROLONGADO

Tolerancia y Dependencia

El abuso y dependencia a las benzodiazepinas ha sido reconocido ampliamente discutido por más de 40 años.¹

En Estados Unidos de Norte América el porcentaje de personas dependientes a estos medicamentos no es conocido, sin embargo, la Encuesta Nacional sobre El Uso de Drogas y Salud del año 2014, indicó que 1.5 millones de estadounidenses empiezan a utilizar tranquilizantes e hipnóticos, sin propósitos médicos cada año.⁷

En Alemania, la información obtenida en el estudio Epidemiológico sobre el Abuso de Sustancias, del 2012, reportó que 1.1 millón de personas entre las edades de 18 y 64 años, eran dependientes a hipnóticos o tranquilizantes.⁵ Se ha estimado que tras 3-12 meses de uso, un 10-20% de los pacientes se hacen dependientes de las BZD, elevándose hasta un 45% cuando se supera el año. El empleo continuado de BZD a dosis bajas durante más de 6 meses, se asocia a tolerancia y síntomas de abstinencia en un 15-50% de los pacientes afectando prácticamente al 100% de los tratados con dosis elevadas.¹

El mecanismo o los factores de riesgo que determinan si un paciente desarrollara dependencia a altas dosis o bajas, actualmente son desconocidas.⁵

Tabla 1. Recomendaciones sobre uso de hipnóticos/ansiolíticos

Hipnóticos	Ansiolíticos
Duración: máximo 4 semanas, con la dosis más baja posible y, si se prolonga más de lo recomendado, establecer seguimiento.	Duración: No superar 2-4 semanas, por la posibilidad de inducir tolerancia y dependencia.
EL flurazepam, triazolam, quazepam, loprazolam, midazolam, flunitrazepam, brotizolam, diazepam, lorazepam, nitrazepam y temazepam han demostrado ser eficaces en la duración del sueño.	Utilizar sólo de forma extraordinaria y a corto plazo durante las crisis de un trastorno de ansiedad generalizada y como tratamiento de urgencia de las crisis de pánico.
Ausencia de respuesta: no se recomienda cambiar a otro, salvo que se deba a los efectos adversos de un fármaco concreto.	En el trastorno de ansiedad generalizada se recomienda emplear alprazolam, lorazepam, diazepam y bromazepam, para el control rápido de los síntomas o durante la espera al efecto de los antidepresivos o terapia cognitivo-conductual.
Pacientes geriátricos: usar dosis muy bajas (sobre la mitad de la dosis de mantenimiento)	

Martínez-Cano y colegas, en un estudio, publicado en 1996, que incluía 153 pacientes con dependencia a las benzodiazepinas, encontraron un riesgo elevado para dosis altas

de lorazepam y triazolam. Sin embargo, la dependencia a altas dosis ha sido documentada para todas las benzodiazepinas, incluyendo los medicamentos Z. En personas con dependencia a altas dosis, la comorbilidad específica con adicciones, aparenta ser menos común que en los usuarios de dosis bajas de benzodiazepinas.^{1,5} Dichos efectos se consideran más probables con los con los fármacos de mayor potencia, duración de acción corta; y cuando concurren: dependencia a otros medicamentos, trastornos de la personalidad y uso sin supervisión médica.⁵

Deterioro cognitivo y Demencia

Los efectos a corto plazo de las benzodiazepinas sobre la cognición son bien conocidos. Sin embargo, los efectos a largo plazo aún son debatidos, resultados de estudios enfocados sobre este tema, son controversiales, algunos reportan un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo, en cambio otros no son concluyentes.⁸

Mura y col. en el año 2012, publicaron un estudio de corte transversal y longitudinal, para evaluar el efecto del uso crónico de benzodiazepinas en el declive cognitivo, en personas mayores de 65 años, en Francia, un total de 5195 personas fueron incluidas en el estudio, de las cuales 969 eran usuarias crónicas de BDZ, los resultados demuestran una asociación de corte transversal entre el declive cognitivo y el uso de BDZ, el cual fue más significativo en las áreas de memoria visual inmediata, la atención y velocidad de procesamiento visomotor, que en el funcionamiento cognitivo global, medio mediante el test de Mini Estado Mental. En cuanto al efecto a lo largo del tiempo, no se encontró ninguna asociación entre el uso

crónico de las BDZ y el declive cognitivo. Estos resultados difieren de los reportados en el 2002 en el estudio EVA, publicado por Paterniti et al. el cual reporta un declive cognitivo acelerado en los usuarios de BDZ.⁹

Demencia

A diferencia de la documentación de la asociación entre el uso de BDZ y las alteraciones en la memoria y cognición, la asociación entre estas y la demencia todavía está en debate. La prevalencia de uso de estos medicamentos entre la población adulta mayor es del 7 al 43%. La frecuencia de los síntomas altamente correlacionados con la prescripción de BDZ (ansiedad, insomnio, trastornos depresivos) aumenta en los años previos al diagnóstico de demencia. Por lo tanto, las BDZ podrían no causar la enfermedad, sino más bien estar prescrita para tratar sus pródromos.⁸

En el 2014, Billioti y col. publican un estudio caso - control que evalúa la asociación entre el uso previo de BDZ y el riesgo de enfermedad de Alzheimer, el 49.8% de los casos y el 40% de los controles habían usado alguna vez benzodiazepinas; el tratamiento era todavía activo en la fecha del diagnóstico de la demencia en 64.8 % de los casos y 60,6 % de los controles. El uso a largo plazo, fue notablemente más común entre las personas con enfermedad de Alzheimer (32,9 %) que los controles (21,8 %), concluyendo que el uso de benzodiazepinas se asocia significativamente, con un mayor riesgo de la enfermedad de Alzheimer. El uso prolongado, aumenta el riesgo con la exposición acumulativa: 1,32 para tres a seis meses y 1,84 para más de seis meses. La

asociación con la enfermedad de Alzheimer fue más fuerte para las benzodiazepinas de acción prolongada frente a las de acción corta.⁹

Datos que coinciden con otros estudios entre ellos, el estudio prospectivo, publicado en el año 2012 por Billioti y col. de 15 años de seguimiento, durante este periodo se confirmaron 253 casos nuevos de demencia. El inicio reciente del uso de benzodiazepinas se asoció con un mayor riesgo de demencia (AOR 1.60).¹⁰

Y el estudio prospectivo Caerphilly, publicado en el año 2012, también evidencia la relación entre el uso de BDZ y el aumento en el riesgo de desarrollar demencia tanto vascular como no vascular. Siendo este más significativo para la demencia no vascular, entre más temprano es el uso de BDZ.¹¹

Cáncer

La asociación entre las BDZ y el riesgo de cáncer permanece incierta. Sin embargo, estudios realizados en animales han reportado una asociación entre el uso del clonazepam y el riesgo de cáncer de tiroides, el diazepam y el riesgo de cáncer de mama y el oxazepam con cáncer de hígado.¹⁻³

La farmacovigilancia de su relación con el riesgo de desarrollar cáncer ha sido controversial, Pottegga y col. no encontraron asociación alguna, pero Krikpe y col. encontraron un riesgo tres veces mayor; recientemente Kao y col. estudiaron la relación entre el uso de las benzodiazepinas y el riesgo de cáncer en la población taiwanesa, cuyo resultados indican que el riesgo total para desarrollar cáncer es 19% mayor en el grupo

expuesto a BDZ que en el control, en cuanto al tipo de cáncer el riesgo para desarrollar cáncer de hígado, próstata, vejiga y riñón fue significativamente mayor en el corte de benzodiazepinas (riesgo de daño de 1.45, 1.72, y 1.76, respectivamente)^{3,12}

Iqbal y col. realizaron un estudio longitudinal, caso control basado en la población, utilizando los datos estadísticos de un periodo de tiempo de 20 años, del Instituto Nacional de Salud de Taiwán, con el objetivo de identificar BDZ seguras e inseguras para el riesgo de cáncer, en población mayor de 20 años, sus resultados demuestran que la exposición a BDZ es un factor de riesgo para desarrollar cáncer con un OR ajustado de 1.14, así mismo que el clordiazepóxido, diazepam, lormetazepam, medazepam, nitrazepam y oxazepam, no son estadísticamente significativos para el riesgo de cáncer, por lo cual se consideran seguras, en comparación al clonazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, zolpidem, y zopiclona, que tiene un mayor riesgo para cáncer, los usuarios de clonazepam tuvieron un riesgo de desarrollar cáncer 15% mayor sobre todas las BDZ. También observaron que la exposición a BDZ, aumenta el riesgo de cáncer en un 21%, y si se habla de tipos específicos: 25% para el colorectal, 10% pulmonar, 59% esófago, 36% de próstata, 39% de vejiga, 18% de hígado, 41% de páncreas y otros 27%. Sin embargo, no hay asociación estadísticamente significativa para los cánceres de ovario y estómago.³

A pesar de los resultados de estos estudios, no se puede concluir que el uso de BDZ son un factor de riesgo para cáncer, dado que son muy pocos los estudios realizados.

Riesgo de caídas y fracturas

La asociación entre fracturas de cadera y el uso de BDZ, igual a los otros tópicos ha sido controversial.

La fractura de cadera es un problema mayor de salud pública, afectando principalmente a las personas más añosas, asociándose a una elevada morbilidad y mortalidad. Se describe hasta 20% de mortalidad en el año posterior a la fractura y se estima que solo un 30% de las personas mayores de 65 años recuperan su nivel previo de movilidad.^{1,13}

Datos de diversos estudios y metanálisis muestran que el uso de BZD e hipnóticos-Z se asocia a un mayor riesgo de fracturas, especialmente en mayores de 65 años de edad. Este efecto puede deberse a varios factores como: debilidad muscular, incoordinación motora, retraso en la respuesta a los estímulos o alteraciones en la atención que estos medicamentos determinan.^{1,13}

La literatura reporta un aumento del riesgo de fractura de cadera en los usuarios de BDZ, riesgo relativo de 1.4%, El riesgo atribuible según algunas regiones varía entre 1.8% y 8.2%. Así mismo este riesgo es mayor con el uso de BDZ de vida corta comparada a las de vida larga. Al hacer uso de los estudios observacionales se ve que este riesgo está asociado a las caídas que sufren los usuarios de estos medicamentos.¹⁴

En el año 2014, Xing D, y col. Publicaron un meta-análisis, que valora el riesgo de fractura de cadera en asociación al uso de BDZ, cuyo resultado demuestra que el uso de BDZ, sobre todo las de vida corta, está asociado con un aumento moderado en el riesgo de fractura.¹⁵

En Latino América, en Uruguay se realizó un estudio observacional y analítico caso-control, con el objetivo de determinar esta asociación, El OR de fractura de cadera en pacientes que consumían BZD fue de 4.5, la discriminación entre sexos demuestra que para el sexo masculino el OR fue 1.44 y en pacientes de sexo femenino OR fue de 6.1, evidentemente mayor para estas últimas.¹³

CONCLUSIONES

Las benzodiacepinas son medicamentos ampliamente indicados por personal médico, por su amplio espectro de acción, así mismo su utilización sin propósitos médicos ha aumentado durante los últimos años, sin tener en cuenta los riesgos para la salud que conlleva su uso prolongado, principalmente la dependencia y alteraciones cognitivas. Su asociación con el riesgo de cáncer es un efecto que requiere la realización de más estudios. Son estos efectos los que se deben tener en cuenta antes de indicar este tipo de fármacos, como ser parte de la psicoeducación brindada al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Benzodiazepinas: riesgos y estrategias para su retirada. Bol Ter Andal 2014; 29(2).
2. Rojas Juan RY. Uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia: una revisión sistemática de la literatura. Universidad del Rosario, Colombia; 2013.
3. Iqbal U, Nguyen P, Syed-Abdul S, Yang H, Huang C, Jian W et al. Is long-term use of benzodiazepine a risk for cancer? Medicine 2015; 94(6):e483.
4. Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Jimenez-Canizales CE. Trends in the consumption of anxiolytic and hypnotic drugs in a Colombian population. Revista colombiana de psiquiatria 2015; 44(2):93-9
5. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. Deutsches Arzteblatt international 2015; 112(1-2):1-7
6. NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. CG113. 2011.
7. Dawson George. Long-Term Use of Benzodiazepines: Issues and Challenges: Psychiatric News; 2016
8. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ (Clinical research ed.) 2014; 349:g5205
9. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2013; 23(3):212-2
10. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ (Clinical research ed.) 2014; 349:g5205

11. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Journal of epidemiology and community health* 2012; 66(10):869-73
12. Kao C, Sun L, Su K, Chang S, Sung F, Muo C et al. Benzodiazepine use possibly increases cancer risk: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *The Journal of clinical psychiatry* 2012; 73(4):e555-60
13. Danza Álvaro, Rodríguez Branco Marcos, López Pampín Maynés, Agorio Diego, Caleri Alfonso, Patiño Inés y col. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev. Méd. Urug* 2015; 31(2):120-7
14. Khong TP, Vries F de, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibanez L et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcified tissue international* 2012; 91(1):24-31
15. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014; 25(1):105-20