

## ¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas?

José Luis Ayuso Gutiérrez<sup>1</sup>

Editorial

Las benzodiazepinas son las drogas psicotrópicas más ampliamente utilizadas en todo el mundo debido a su gran eficacia, rápido inicio del efecto terapéutico y perfil de efectos secundarios generalmente favorable, son particularmente útiles en los pacientes que precisan un alivio sintomático inmediato. Entre sus indicaciones se encuentran el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno por estrés postraumático, las reacciones agudas de estrés, el trastorno adaptativo con ánimo ansioso y el insomnio.

La seguridad de las benzodiazepinas durante el empleo prolongado ha sido objeto de intenso escrutinio y preocupación en las dos últimas décadas. Las guías terapéuticas sobre la prescripción de las benzodiazepinas recomiendan su uso restringido al alivio rápido de la ansiedad severa o el insomnio. A este respecto, la Agencia Española del Medicamento estipula que «las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o le somete a una situación de estrés importante. De forma general la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.»<sup>1</sup> Pero a pesar del consejo generalmente aceptado para mantener el tratamiento breve, las benzodiazepinas son frecuentemente prescritas y consumidas en periodos mucho más prolongados.<sup>2</sup>

En este contexto parece lógico preguntarse si está justificada la administración de las benzodiazepinas a largo plazo para los dos principales trastornos de ansiedad con mayor prevalencia en el ámbito de la atención primaria y con clara tendencia a la encronización: el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el trastorno de pánico (TP).

Las valoraciones retrospectivas y los estudios prospectivos proporcionan evidencia no sólo del curso frecuentemente crónico o recurrente de ambos tipos de trastornos de ansiedad, sino también de la insuficiencia de la terapia aguda. Así, en un grupo de pacientes con TAG tratados durante seis semanas con diazepam, se encontró una tasa de recurrencia de 50.5% a los tres meses de finalizar el tratamiento.<sup>3</sup> Respecto al trastorno de pánico, analizado con un estudio multicéntrico, el curso evolutivo de la enfermedad tras ocho semanas de tratamiento con alprazolam no resul-

tó significativamente distinto del de los pacientes tratados con placebo.<sup>4</sup> Por lo tanto, la naturaleza crónica de la ansiedad y la alta proporción de recaídas tras la terapia benzodiazepínica breve, sugiere la necesidad de instaurar un tratamiento prolongado a un porcentaje sustancial de pacientes.

La decisión de considerar el tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas debe basarse en la evaluación de la ecuación beneficio-riesgo, comparando la eficacia terapéutica y el perfil de efectos no deseados con la alternativa de tratamiento ansiolítico que ofrecen actualmente los fármacos antidepresivos.<sup>5</sup>

Respecto a la eficacia del tratamiento a largo plazo, en un estudio de seguimiento de 48 pacientes de TP tratados durante ocho meses con alprazolam, imipramina o placebo, se comprobó que, tras la supresión gradual de la medicación a lo largo de cuatro semanas, continuaron recibiendo terapia farmacológica 49% de la población total, siendo 82% de los casos tratados con alprazolam frente a sólo 18% de los pacientes que recibieron imipramina. Además, 33% de los pacientes del grupo alprazolam fue incapaz de completar la supresión del fármaco satisfactoriamente, mientras que todos los pacientes que recibieron imipramina consiguieron la supresión total.<sup>6</sup> La eficacia comparativa del tratamiento prolongado de los antidepresivos en el TAG no está suficientemente contemplada en la investigación clínica. Sin embargo, las tasas de respuesta que se obtienen con los dos antidepresivos aprobados por la FDA, 68% con paroxetina<sup>7</sup> y 70% con venlafaxina<sup>8</sup> son satisfactorias y presentan con menor frecuencia e intensidad las dificultades asociadas a la supresión del fármaco comparadas con las benzodiazepinas.

Un argumento crucial para preferir los ISRS o los IRNS en lugar de los fármacos exclusivamente ansiolíticos, es la elevada comorbilidad de los trastornos depresivos en los pacientes afectados de trastorno de ansiedad generalizada o de trastorno de pánico. Datos procedentes del *National Comorbidity Survey* muestran que se trata de una potente asociación. La prevalencia-vida de depresión mayor en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada es de

<sup>1</sup> Catedrático de Psiquiatría. Universidad Complutense. c/Alcalá 152, 28028 Madrid, España. Email: jlayuso@psiquiatria.com

62.4%<sup>9</sup> y de 55.6% en los pacientes con ataques de angustia.<sup>10</sup> Mientras las benzodiacepinas carecen de eficacia en el tratamiento de los trastornos del humor, los fármacos antidepressivos no sólo neutralizan la sintomatología afectiva sino que ejercen un papel profiláctico de posibles episodios depresivos.

La presencia de abuso/dependencia alcohólica y abuso de sustancias, situación muy común en los trastornos de ansiedad, constituye un motivo claro de exclusión del tratamiento con benzodiacepinas por el riesgo de inducir conducta de abuso en el consumo del ansiolítico. Las tasas de comorbilidad de alcoholismo son muy elevadas: 37.6% en el TAG<sup>9</sup> y 33% en el TP.<sup>11</sup> En relación al abuso de sustancias las prevalencias son 27.6% en el TAG<sup>9</sup> y 39% en el TP.<sup>12</sup> En tales casos, se impone la utilización de antidepressivos.

En los últimos años, ha crecido la preocupación en relación al perfil de efectos secundarios y al potencial de las benzodiacepinas para provocar dependencia y abuso.

Los inconvenientes de las benzodiacepinas incluyen sedación, alteraciones psicomotoras (ataxia, incoordinación, vértigo, mayor riesgo de caídas) y trastornos cognitivos que están bien documentados en un reciente meta-análisis basado en 13 estudios neuropsicológicos realizados en pacientes tratados con benzodiacepinas a largo plazo.<sup>13</sup> Estos fármacos pueden causar amnesia anterógrada, amnesia global transitoria y déficit en el razonamiento verbal y en el procesamiento sensorial, siendo este último el riesgo mayor con las moléculas de alta potencia, con dosis elevadas y en pacientes de edad avanzada. Importa reseñar que el déficit en las áreas de memoria verbal y no verbal, y en el control motor persiste tras más de seis meses de abstinencia.<sup>14</sup>

El mayor riesgo de abuso con las benzodiacepinas tiene lugar en pacientes con historia de dependencia al alcohol o a las drogas. La dependencia farmacológica que puede presentarse en pacientes que toman dosis terapéuticas de benzodiacepinas generalmente se manifiesta en síntomas de supresión tras la interrupción brusca de la medicación (ansiedad de rebote, taquicardia, sudoración, insomnio, cefalea, temblor, alteraciones perceptivas).

Las benzodiacepinas administradas regularmente a niveles terapéuticos tienen un potencial de dependencia mayor que con otros fármacos de acción ansiolítica. El síndrome de abstinencia está presente en 30% de los pacientes tras ocho semanas de tratamiento.<sup>4</sup>

Finalmente, la decisión debe también tener en cuenta que la dependencia farmacológica no es sólo un problema inherente a las benzodiacepinas —también está frecuentemente presente con la paroxetina y la venlafaxina— y que el perfil de efectos secundarios de los ISRS/IRNS puede ser perturbador (molestias digestivas, ansiedad inicial, som-

nolencia, cefalea, disfunción sexual) aunque generalmente se trata de quejas manejables y transitorias.

En resumen, las benzodiacepinas son fármacos con gran relevancia terapéutica que pueden ser muy útiles en tratamientos limitados, pero su utilización durante periodos prolongados puede aumentar la frecuencia y gravedad de la toxicidad y dependencia. Por otra parte, en tratamiento a largo plazo del TAG o del TP la acción profiláctica de nuevos episodios de ansiedad patológica, cuando se interrumpe el régimen terapéutico, es discutible y carecen de eficacia en caso de comorbilidad depresiva, posibilidad muy frecuente.

Podemos concluir que los antidepressivos son los tratamientos de primera línea en el TAG y en el TP ya que tienen mejor respuesta a largo plazo, presentan menos dificultades tras la interrupción del fármaco y son también eficaces cuando está presente la alteración del humor, lo que constituye la regla, no la excepción.

## REFERENCIAS

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Circular N° 3/2000. Disponible en <http://www.agemed.es>.
2. Neutel C. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(3):189-97.
3. Rickels K et al. Controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1983;140:82-85.
4. Pecknold JC et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(5):429-36.
5. Kapczinski F et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003592.
6. Rickels K et al. Maintenance drug treatment for panic disorder. II. Short and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(1):61-8.
7. Rickels K et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):749-57.
8. Gelenberg AJ et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in non depressed outpatients with generalized anxiety disorder. *JAMA* 2000;283(23):3082-8.
9. Wittchen HU et al. DSM-III-R Generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch General Psychiatry* 1994;51(5):519-23.
10. Roy-Byrne PP et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, course and help-seeking. *Br J Psychiatry* 2000;176:229-35.
11. Chignon JM et al. Panic disorder and alcoholism. *Encephale* 1991;17(6):519-23.
12. Katerndahl DA, Realini JP. Relationship between substance abuse and panic attacks. *Addictive Behaviors* 1999;24(5):731-6.
13. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005;66(supl. 2):9-13.
14. Baker MJ et al. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11(3):281-9.