



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

USO Y ABUSO DE BENZODIAZEPINAS
TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

PRESENTA

SONIA LILIANA LÓPEZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, D. F.

AÑO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá y mi papá por creer en mí y apoyarme siempre durante toda mi vida y en especial en la etapa de estudiante.

A mis hermanos por estar conmigo siempre, en la carrera que elegí de principio a fin, y así mismo por apoyarme en mis crisis existenciales.

Al Q. Mario Alberto Maldonado Tapia (Q.E.P.D) por confiar en mi y por apoyarme en la etapa final de mis estudios.

CONTENIDO

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. GENERALIDADES	2
2.1 Absorción, biotransformación y eliminación	3
2.2 Efectos adversos causados por las benzodiazepinas	5
III. USO MÉDICO DE BENZODIAZEPINAS	8
3.1 Generalidades	8
3.1.1 Efecto en personas de edad avanzada	11
3.1.2 Efecto en infantes	13
3.2 Casos específicos	14
IV. ABUSO DE BENZODIAZEPINAS	18
V. CONCLUSIONES	22
VI. GLOSARIO	23
VII. BIBLIOGRAFÍA	25

I. INTRODUCCIÓN

Mediante este trabajo se pretende hacer una recopilación de la información publicada en artículos de divulgación científica, y con ello lograr el acceso a ésta de manera sintetizada para las personas que deseen conocer acerca de las benzodiazepinas.

En este trabajo se toman en cuenta aspectos que van desde conocimientos básicos de dichos fármacos como farmacocinética y farmacodinamia hasta usos médicos y abuso de las benzodiazepinas, debido a que un manejo inadecuado de éstas puede provocar efectos contrarios a la salud para las personas que necesitan de un medicamento para su bienestar.

A pesar de que tanto el uso como el abuso de estos fármacos es bien conocido por la comunidad científica siempre es bueno estar actualizado sobre la información publicada recientemente para poder ayudar a las personas que sufren de enfermedades relacionadas con el uso de benzodiazepinas y con ello lograr su bienestar con el uso de éstos fármacos.

Las benzodiazepinas son fármacos de gran utilidad en el ámbito médico debido a sus características farmacológicas en el tratamiento de la ansiedad, sedación, anticonvulsivo, etc., y por ello se debe conocer a fondo tanto los beneficios como los efectos adversos para evitar que las benzodiazepinas se puedan convertir en una adicción.

II. GENERALIDADES

Las benzodiazepinas producen efectos como son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva.

Dichos efectos se clasifican en:

- Efectos agonistas completos
- Efectos agonistas parciales

Los agonistas completos imitan las acciones de medicamentos mientras que los efectos agonistas parciales producen menos efectos máximos.

El término benzodiazepina se refiere a la estructura compuesta por un anillo de benceno (A) fusionado con un anillo heterocíclico de diazepina de siete miembros (B).

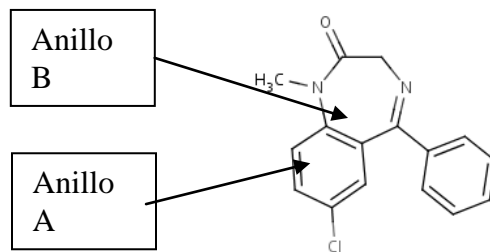


Fig1Diazepam

<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00829.html>

Dichos compuestos difieren en su selectividad y por lo tanto, varía en grado considerable la utilidad clínica de cada uno en comparación con los barbitúricos y anestésicos volátiles.

Se cree que las benzodiazepinas ejercen la mayor parte de sus efectos al interactuar con receptores, neurotransmisores e inhibidores activados de manera directa por GABA. Así como también, las benzodiazepinas aumentan esta acción natural del GABA, ejerciendo de esta forma una acción adicional (frecuentemente excesiva) de inhibición en las neuronas. GABA tiene un efecto general tranquilizante en el cerebro: de cierta forma, es el hipnótico y tranquilizante natural con que cuenta el organismo. Los receptores GABA son proteínas unidas a membrana que pueden dividirse en dos subtipos principales: receptores GABA_A y

GABA_B. Los receptores GABA_A causan la mayor parte de la neurotransmisión inhibitoria del SNC, mientras que los receptores GABA_B están acoplados a sus mecanismos de transducción de señal por medio de proteínas G.

Las benzodiazepinas actúan en receptores GABA_A al unirse de manera directa a un sitio específico diferente del que se utiliza para unión de GABA sobre el complejo de receptor/canal de ion (Goodman, 2003).

2.1 Absorción, biotransformación y eliminación

Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las benzodiazepinas afectan en gran medida su utilidad clínica. En la forma no ionizada, todas tienen coeficientes altos de distribución en lípidos y agua; así mismo, su lipofilidad varía más de 50 veces, según la polaridad y la electronegatividad de los diferentes sustituyentes.

La clasificación de los fármacos activos a nivel del receptor de las benzodiazepinas están asociados al receptor GABA-A, los cuales se encuentran en la corteza adrenal, hígado, riñón, corazón y la glia; y se basan en la vida media ($t_{1/2}$), la cual representa el tiempo que necesita la concentración plasmática del medicamento en el cuerpo para disminuir a la mitad, para ser clasificados en cuatro categorías:

- 1) Benzodiazepinas de acción ultrabreve $t_{1/2}$ 1.9 +/- 0.6 horas
- 2) Agentes de acción breve con $t_{1/2}$ menor de 6 horas
- 3) Agentes de acción intermedia con $t_{1/2}$ de 6 a 24 horas
- 4) Agentes de acción prolongada con $t_{1/2}$ mayor de 24 horas

Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas, el grado de unión se relaciona con la solubilidad que presentan en los lípidos (log P). La concentración del líquido cefalorraquídeo (LCR) es aproximadamente igual a la que tiene el fármaco libre en el plasma. Aunque puede haber competencia con otros medicamentos que se unen a proteínas (Goodman, 2003).

La distribución concuerda con modelos de dos compartimientos, sin embargo son más apropiados los modelos de tres compartimientos para los compuestos más liposolubles. Por lo tanto, ocurre una captación rápida de las benzodiazepinas en el encéfalo y otros órganos después de la administración intravenosa (o del suministro oral de un compuesto de absorción rápida); la captación rápida va seguida de la fase de redistribución a tejidos bien vascularizados, en especial músculo y tejido adiposo. La redistribución es más rápida para fármacos más liposolubles.

En ocasiones, en los regímenes de tratamiento empleados programas para la sedación durante la noche, la velocidad de redistribución puede influir más que la biotransformación en la duración de los efectos en el SNC. El volumen de distribución puede variar con base en el grado de unión a las proteínas plasmáticas y titulares y el coeficiente de reparto, entre otros. (Goodman, 2003).

Durante el embarazo estos fármacos pueden cruzar la barrera placentaria, así mismo las benzodiazepinas son capaces de secretarse a través de la leche materna.

Las benzodiazepinas se metabolizan de manera extensa por enzimas de la familia del citocromo P450, en particular CYP 3 A4 y CYP 2C19.

Dado que los metabolitos activos de algunas benzodiazepinas se biotransforman con mayor lentitud que el compuesto original, el tiempo de acción de muchas benzodiazepinas guarda poca relación con la vida media del fármaco que se administró. En el caso de las benzodiazepinas que tienen un sustituyente en la posición 1 (o en la 2) del anillo diazepina, la fase inicial y más rápida del metabolismo consiste en modificación del sustituyente, eliminación del mismo o ambas cosas. (Goodman, 2003).

Como al parecer las benzodiazepinas no inducen de modo importante la síntesis de enzimas microsómicas hepáticas, su administración crónica no suele dar por resultado metabolismo acelerado de otras sustancias ni de las propias benzodiazepinas (Goodman, 2003).

De manera ideal, un agente hipnótico debería tener una acción que se inicia con rapidez al tomarse a la hora de dormir, una acción lo bastante sostenida para facilitar el sueño durante toda la noche, y ninguna acción residual a la mañana siguiente.

El sueño consta de diversas etapas como son:

1. Somnolencia
2. Sueño ligero
3. Sueño profundo
4. Sueño profundo de ondas lentas
5. Movimientos Oculares Rápidos (MOR)

Casi el 50% del tiempo que la gente pasa dormida tiene sueño ligero, aproximadamente 20% tiene MOR y el 30% restante está repartido en las demás etapas. Así pues se puede decir que un ciclo de sueño completo dura entre 90 y 110 minutos.

Durante la etapa de sueño ligero los ojos se mueven lentamente y es fácil despertarse. Cuando el sueño es profundo (etapas 3 y4) el movimiento muscular se detiene y las ondas cerebrales son muy lentas, por lo que es muy difícil despertar. Si una persona se despierta durante esta etapa es probable que se sienta desorientada y le cueste trabajo despertar por completo, así mismo el sonambulismo y los terrores nocturnos suelen suceder durante la etapa de sueño profundo.

Durante el MOR se acelera la respiración, la actividad cardiaca y la tensión arterial. Los hombres pueden tener erecciones. Si una persona se despierta durante esta etapa, recordará sueños extraños e ilógicos. Cuando el ciclo de MOR se interrumpe se rompe el ciclo del sueño.

2.2 Efectos adversos causados por las benzodiazepinas

Una vez que alcanzan su concentración plasmática máxima, las dosis hipnóticas de benzodiazepinas producen grados variables de aturdimiento, laxitud, incremento del tiempo de reacción, incoordinación motora, trastorno de las funciones mentales y motoras, confusión y amnesia anterógrada. La cognición se afecta en menor grado que el rendimiento motor. Todos estos efectos pueden trastornar en gran medida las habilidades para conducir vehículos y efectuar otras tareas psicomotoras. (Goodman, 2003).

Los efectos mencionados anteriormente causados por las benzodiazepinas persisten aun en estado de vigilia cuando son administradas antes de dormir. Dichos efectos están relacionados con la dosis y estos pueden ser frecuentes, debido a que la mayoría de las personas no están concientes del grado de trastorno que presentan.

Puede existir también somnolencia residual durante el día como efecto adverso, aunque el tratamiento farmacológico eficaz, puede reducir somnolencia diurna resultante del insomnio crónico (Dement, et al 1991).

La intensidad y la incidencia de la toxicidad del SNC suelen incrementarse al avanzar la edad; participan factores tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos (Meyer 1982, Monane et al 1992).

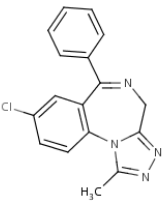
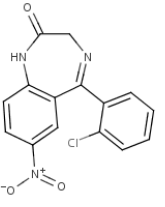
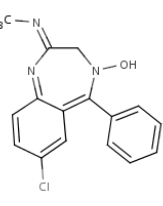
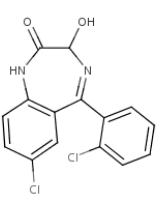
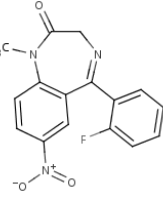
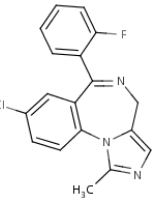
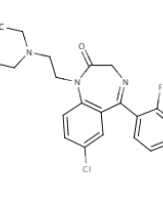
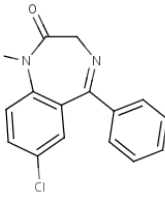
Otros efectos adversos relativamente frecuentes son debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigos, náuseas y vómitos, malestar epigástrico y diarrea; en algunos de los individuos que reciben estos medicamentos pueden presentarse artralgias, dolor precordial e incontinencia. Las benzodiazepinas anticonvulsivas incrementan, en ocasiones, la frecuencia de las convulsiones en pacientes epilépticos. (Goodman, 2003).

Las benzodiazepinas fueron definidas por el sistema de clasificación para fármacos, de acuerdo al sistema anatómico-terapéutico-químico (ATC-coded), como grupos N05BA, CD, CF y CG. (Zandstra et al, 2004).

Donde A= Tracto digestivo y metabolismo, B= Sangre y órganos encargados de su formación, C= Sistema cardiovascular, D= Agentes dermatológicos, N= sistema nervioso, N05= tics psicolépticos, N05B= ansiolíticos, N05BA, N05CD, N05CF, N05CG= Derivados de benzodiazepinas, N05C=hipnóticos y sedantes, N06= psicoanalépticos. (Zandstra et al, 2002).

Las benzodiazepinas fueron los medicamentos más prescritos de acuerdo a los registros de la práctica familiar (Zandstra et al, 2004) y siguen siendo los más prescritos en el mundo. Éstas tienen alta efectividad para tratamientos de enfermedades bipolares y desordenes de sueño, entre otros. (Soumerai et al, 2003).

Tabla 1.- Aplicaciones terapéuticas de algunas benzodiazepinas*

Benzodiazepina	Estructura	Benzodiazepina	Estructura
Alprazolam ^a (Desorden de pánico)		Clonazepam ^e (Anticonvulsivo)	
Clordiazepoxido ^b (Ansiolítico)		Lorazepam ^f (Ansiolítico)	
Flunitrazepam ^c (Amnesia anterógrada)		Midazolam ^g (Medicación preanestésica)	
Flurazepam ^d (Insomnio)		Diazepam ^h (Ansiolítico anticonvulsivo)	

* Wishart DS. *DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets*. *Nucleic Acids Res.* 2007 Dec 11. (1 Marzo.2008)

^a <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00404.html>

^b <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00475.html>

^c <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB01544.html>

^d <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00690.html>

^e <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB01068.html>

^f <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00186.html>

^g <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00683.html>

^h <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00829.html>

III. USO MÉDICO DE BENZODIAZEPINAS

3.1 Generalidades

Los efectos de las benzodiazepinas en el SNC son: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, actividad anticonvulsiva. Las benzodiazepinas actúan a nivel de diversas funciones del organismo como son la respiración, aparato cardiovascular y en el tubo digestivo. (Goodman, 2003).

Debido a su efecto sobre la ansiedad, es tomado en cuenta por los gastroenterólogos ya que consideran que éstas mejoran diversos trastornos gastrointestinales, los cuales están relacionados con dicha ansiedad, así como también son útiles en el síndrome de abstinencia producido por suspender el uso de benzodiazepinas, (Pimlott et al, 2003), en pacientes con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia y desorden bipolar (Bruce et al, 2003).

Son útiles también en inducir hipotonía muscular sin alterar la locomoción normal, y pueden disminuir la rigidez en víctimas de parálisis cerebral. Las benzodiazepinas han sido usadas como tratamiento para el desorden de pánico durante los últimos 15 años. Estas tienen una ventaja sobre MAOI (Inhibidores de monoamino oxidasa) y los antidepresivos tricíclicos debido a que las benzodiazepinas tienen un inicio rápido de acción en comparación con el comienzo más lento de éstos. (Bruce et al, 2003).

Aunque rara vez se recomienda el uso de las benzodiazepinas por más de cuatro meses, el uso por un periodo largo puede ser autorizado en algunas situaciones, como por ejemplo puede mejorar el resultado entre pacientes con desorden de pánico. (Soumerai et al, 2003).

La eficiencia de las benzodiazepinas en el tratamiento seguro para desorden de pánico es debida a su alta potencia, así mismo la duración corta del efecto terapéutico de los agentes disponibles y la rápida acción, alientan su uso repetido.

(Susman et al, 2005). Debido a que las benzodiazepinas con tiempo de vida media corta son consideradas más seguras que aquellas con tiempo de vida media larga son usadas con mayor frecuencia. (Wagner et al, 2003).

Además estos fármacos son menos tóxicos que otros sedantes- hipnóticos y a pesar de ello pueden causar numerosos de efectos secundarios, incluyendo posibilidad de caídas y fracturas de cadera, además de dependencia física y psicológica (Soumerai et al, 2003).

El incremento en la incidencia de fractura de cadera esta asociado con la exposición a benzodiazepinas de alta y baja potencia, con el tiempo de vida media corta, además de la exposición y duración de esta a más de un tipo de estos fármacos tiene relación con la alta incidencia de fractura de cadera (Wagner et al, 2004).

Wagner y colaboradores reportaron que los diferentes tipos de benzodiazepinas, la exposición a dichos fármacos de alta potencia y el tiempo de vida media corta estaban relacionados con el alto índice de personas que presentaron fractura de cadera las cuales estuvieron expuestas a benzodiazepinas, comparado con aquellas que no lo estuvieron, aunque la incidencia de fractura de cadera fue similar cuando se coadministraron diferentes tipos de benzodiazepinas, ésta fue particularmente alta con la administración de una benzodiazepina diferente y disminuyó con el uso continuo de la misma.

Así mismo se encontró que el riesgo de fracturas de cadera se presenta durante las primeras semanas después de empezar a tomar las benzodiazepinas (Wagner et al, 2004).

Las benzodiazepinas suprimen también las convulsiones producidas por el síndrome de abstinencia por etanol. Sin embargo, la tolerancia a los efectos anticonvulsivos ha limitado la utilidad de las benzodiazepinas para el tratamiento de los trastornos convulsivos recurrentes en el ser humano. (Goodman, 2003).

Aunque las benzodiazepinas son efectivas y seguras para el tratamiento de ansiedad e insomnio por un periodo corto de tratamiento, su uso por periodos

largos se ha asociado con el incremento en el riesgo de generar dependencia y Síndrome de abstinencia cuando se suprime la administración de benzodiazepinas (Wagner et al, 2003).

Las benzodiazepinas no producen anestesia general verdadera, puesto que sigue habiendo percepción por parte del paciente, y por lo tanto no se puede lograr una relajación suficiente para permitir la intervención quirúrgica. A dosis preanestésicas sobreviene amnesia de los sucesos subsecuentes a la administración del fármaco, lo cual puede crear la ilusión de amnesia previa. (Goodman, 2003).

La mayor parte de las benzodiazepinas reduce la tolerancia del sueño, en especial cuando se utiliza por primera vez, y disminuyen el número de veces que despierta el receptor y el tiempo dedicado a la etapa 0 (etapa de vigilia). El tiempo en la etapa 1 (somnolencia descendente) suele reducirse, y hay disminución relevante en el tiempo dedicado al sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4).

Muchas benzodiazepinas incrementan el tiempo desde el inicio del huso del sueño hasta la primera descarga de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), y el tiempo dedicado al sueño MOR suele acortarse también.

Sin embargo, el número de ciclos de sueño MOR suele incrementarse, sobre todo durante la parte tardía del periodo que duerme el individuo.

A pesar del acortamiento del sueño de la etapa 4 y el sueño MOR, el efecto neto de la administración de benzodiazepinas consiste de manera característica en un incremento del tiempo que duerme el paciente, principalmente por aumento del tiempo dedicado a la etapa 2 (que es la fracción principal del sueño no MOR).

El efecto es máximo en los sujetos con tiempo de sueño total basal más corto. Además, a pesar del incremento en el número de ciclos MOR, disminuyen el número de cambios hacia las etapas de sueño más ligero (1 y 0) y la cantidad de movimientos corporales. No se ven afectadas las concentraciones máximas

nocturnas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante en el plasma. Durante la administración nocturna crónica de benzodiazepinas suelen disminuir los efectos en las diversas etapas del sueño en el transcurso de unas cuantas noches. (Goodman, 2003).

Cuando se interrumpe la administración de éstos fármacos, el perfil de los cambios inducidos por ellos en los parámetros del sueño puede “rebotar”, y hacerse especialmente notable un incremento en la cantidad y la densidad del sueño MOR.

Sin embargo, si la dosificación es mayor a la recomendada por el médico, los pacientes sólo duermen un poco menos de lo habitual, en vez de experimentar exacerbación del insomnio.

Aunque se han observado algunas diferencias en el perfil de los efectos que ejercen las diversas benzodiazepinas, su uso suele impartir una sensación de sueño profundo o reparador, no está claro a cual efecto ejercido en los aspectos del sueño se puede atribuir esta sensación.

Por eso, las variaciones en las propiedades farmacocinéticas de dichos fármacos individuales, más que cualquier otra diferencia potencial en sus propiedades farmacodinámicas, parecen ser aspectos determinantes mucho más importantes en la utilidad de los fármacos disponibles por sus efectos del sueño.

En la respiración a dosis hipnóticas de benzodiazepinas, dichos fármacos carecen de efecto en los sujetos normales, pero es necesario tener especial cuidado en el tratamiento de niños (Kriel et al, 2000) y en individuos con alteraciones de la función hepática, como los alcohólicos (Guglielminotti et al, 1999).

3.1.1 Efecto en personas de edad avanzada

Las benzodiazepinas son comúnmente prescritas en personas de edad avanzada ya que generalmente padecen de insomnio. Hay preocupación acerca de la prescripción de benzodiazepinas a causa de efectos adversos potenciales. Sin

embargo, no hay estudios que demuestren claramente efectos adversos por uso prolongado de benzodiazepinas en una población de adultos mayores tratados por insomnio. El incremento de riesgo por el uso de dichos fármacos es atribuido a que éstos frecuentemente han estado asociados con un periodo prolongado de uso o dosis altas. (Mah et al, 2002).

Las benzodiazepinas afectan la actividad a todos los niveles del neuroeje, ciertas estructuras se afectan en un grado mucho mayor que otras, lo cual va a depender de su estructura y de las condiciones a las que sean expuestas. (Goodman, 2003). La frecuencia de uso de las benzodiazepinas es mayor entre las personas de 65 años o más (Bogunovic et al, 2004).

El uso de benzodiazepinas en personas de edad avanzada (tercera edad) se asocia con el incremento de riesgos de caídas, fracturas de cadera y accidentes de vehículos especialmente en personas que tienen otras enfermedades al mismo tiempo (Pimlott et al, 2003), como insomnio (Mah et al, 2002), A pesar de ello las benzodiazepinas se prescriben a adultos mayores debido al tiempo de vida media corto que presentan ya que no se acumulan en la sangre, son rápidamente eliminados de la circulación y ofrecen flexibilidad de dosis grandes. (Bogunovic et al, 2004, Zhang et al, 2004).

En personas de la tercera edad se experimentan a dosis más bajas tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales. Todos estos factores contribuyen a que los receptores de benzodiazepinas en el cerebro se vuelven más sensibles, provocando con ello un incremento de la sedación, pérdida de memoria, inestabilidad y desinhibición.

El volumen de distribución aumenta con la edad para los fármacos lipofílicos, ya que disminuye la masa muscular y aumenta la proporción de tejido adiposo y también presentan deficiencias en la biotransformación hepática las cuales provocan la acumulación de las benzodiazepinas. Así como también la vida media de algunas benzodiazepinas se puede llegar a duplicar.

Estudios psicomotores en pacientes mayores que usan benzodiazepinas indican que este grupo de pacientes, especialmente aquellos con demencia, hipoalbuminemia o falla renal crónica, tienen un mayor riesgo de sedación. Además, el uso simultáneo de múltiples medicamentos incrementa el riesgo de reacciones adversas a fármacos. (Bogunovic et al, 2004).

3.1.2 Efecto en infantes

Las benzodiazepinas son los fármacos más frecuentemente prescritos a mujeres en edad reproductiva y mujeres embarazadas para reducir la ansiedad y manejar la preclampsia o eclampsia en la última parte del embarazo.

Todas las benzodiazepinas pueden ser excretadas en la leche o difundidas al feto a través de la placenta. La cantidad de fármaco excretado va a depender de las características particulares del fármaco, de la unión a proteínas plasmáticas, grado de ionización, grado de lipofilia, peso molecular, tiempo de vida media, concentraciones de sangre materna y farmacocinética (Iqbal et al, 2002).

La liposolubilidad y peso molecular del fármaco son los determinantes más importantes de exposición durante embarazo y lactancia. Hay muchos riesgos posibles para el feto cada vez que medicamentos ansiolíticos son prescritos a mujeres embarazadas; tales como: abortos espontáneos, malformación, retraso en el crecimiento intrauterino, deficiencias funcionales, carcinogénesis y mutagénesis. El riesgo de la malformación es mayor cuando el embrión es expuesto entre las dos y ocho semanas después de la concepción. Si los fármacos son administrados en o cerca del término del embarazo las benzodiazepinas pueden causar dependencia fetal y síntomas eventuales de abstinencia. (Iqbal et al, 2002).

(Cerqueira y colaboradores reportaron que no ocurrieron efectos adversos permanentes entre la descendencia de cinco mujeres embarazadas quienes recibieron dosis tóxicas de benzodiazepinas en la parte intermedia medio del

embarazo). Por otra parte, Laegried y colaboradores reportaron el “Síndrome de benzodiazepina” de un estudio realizado con infantes que presentaban dimorfismo como consecuencia del consumo de benzodiazepinas de las madres durante el embarazo. El veredicto clínico del síndrome de estas benzodiazepinas incluye el Síndrome de Mobius, dimorfismo, retraso mental, convulsiones, síndrome de abstinencia, bajo peso al nacer y circunferencia pequeña de la cabeza se reportaron en un estudio de 17 infantes nacidos de mujeres que consumieron diazepam u otra benzodiazepina durante el embarazo.

Los síntomas de abstinencia neonatal incluyen hipertonia, hiperrreflexia, irritabilidad, patrones anormales de sueño, llanto inconsolable, temblor de extremidades, bradicardia, cianosis, apnea, riesgo de aspiración de alimento, diarrea y vómito, y retardo de crecimiento, entre otros. El síndrome de abstinencia neonatal puede aparecer de pocos días a tres semanas después del nacimiento y puede continuar por varios meses. (Iqbal et al, 2002).

Conforme se incrementa la dosis de una benzodiazepina la sedación progresa hasta hipnosis y a continuación llega al estupor. Debido a las rutas de oxidación de las benzodiazepinas y tiempos prolongados de vida media es más probable su acumulación en el cuerpo y como consecuencia una sedación prolongada. (Bogunovic et al, 2004).

3.2 Casos específicos

El **diazepam** se usa en el tratamiento del síndrome de abstinencia por benzodiazepinas, y/o barbitúricos, también tiene uso como relajante del músculo esquelético, además es útil para tratar alucinaciones y como medicamento preoperatorio así como también ayuda en enfermedades donde la agitación aguda es uno de los efectos adversos principales, así como también se prescribe para el manejo de desordenes de ansiedad y como ayudar por corto tiempo los síntomas de la misma (Iqbal et al, 2002), ayuda en los trastornos de estado epiléptico y anestésico (Goodman, 2003). Además atraviesa la placenta debido a su alta solubilidad lipofílica. (Iqbal et al, 2002).

Los datos epidemiológicos son inconsistentes al mostrar el riesgo de malformación congénita entre niños nacidos de madres que tomaron diazepam durante el primer trimestre del embarazo, así como un caso de espina bífida al tomar diazepam en las primeras cuatro semanas de embarazo. Sin embargo, se encontró que las madres que consumieron diazepam durante el primer trimestre del embarazo tuvieron niños con defectos orales, en comparación con aquellas madres que no consumieron dicho medicamento. (Iqbal et al, 2002).

Dos principales síndromes de complicación neonatal se han observado entre infantes expuestos a diazepam a través de la madre por largos periodos o dosis que excedían de 30 a 40 mg al día mediante la administración intramuscular o intravenosa durante el embarazo y el trabajo de parto (Iqbal et al, 2002).

Safra y Oakley reportaron que las madres de infantes con paladar hendido, labio leporino o ambos se presentaron debido a que usaron diazepam con más frecuencia que las mamás de los infantes que no las usaron. (Iqbal et al, 2002).

El uso de diazepam por periodos largos en madres embarazadas produce sedación y letargo como resultado del metabolismo alterado. Estos efectos pueden dar por resultado dificultades para alimentar al infante o pérdida de peso en el infante. (Iqbal et al, 2002).

El **rohypnol** (flunitrazepam), se usa como anestésico preoperatorio, sedativo y para el tratamiento del insomnio. La dosis de 1 o 2 mg de rohypnol reduce la ansiedad, inhibición y tensión muscular 10 veces más que el diazepam. Dosis altas de esta benzodiazepina produce amnesia anterograda, falta de control muscular y pérdida de conciencia, es uno de los fármacos usados con mayor frecuencia en los asaltos sexuales debido a su rápido efecto sedante. El efecto es mayor cuando se consume junto con bebidas alcohólicas o con otros sedantes. Algunos usuarios del rohypnol experimentan hipotensión, confusión, retención urinaria, comportamiento agresivo, pereza, etc. El síndrome de abstinencia incluye dolor de cabeza, tensión, ansiedad, fotosensibilidad, dolor muscular,

entumecimiento, hormigueo de extremidades e incremento de un ataque cardíaco (Goodman, 2003).

El **clordiazepóxido** es una benzodiazepina de acción duradera, se usa para el tratamiento del manejo de ansiedad, síntomas de abstinencia de alcoholismo crónico, ansiolítico, estimulante del apetito, débil efecto analgésico, presenta baja toxicidad y es seguro como medicamento preanestésico usado durante el trabajo de parto, pero puede causar malformación congénita si es usado durante el embarazo, muertes fetales, síndrome de abstinencia, el cual se manifiesta sólo después de la exposición fetal al fármaco. En un análisis realizado por Milkovich y Van den Berg se detectaron varias anomalías congénitas: microencefalia y deficiencia mental en infantes de madres que tomaron clordiazepóxido durante los primeros 42 días de embarazo. (Iqbal et al, 2002).

El **clonazepam** presenta efecto anticonvulsivo, pero se han reportado anomalías congénitas, letargía e hipotonía y otros efectos adversos entre niños de madres epilépticas quienes tomaron el medicamento sólo o coadministrado con otros fármacos durante el embarazo (Iqbal et al, 2002), así como también se presentan otros efectos como dolor de cabeza e insomnio (Susman et al, 2005).

Este medicamento únicamente debería ser usado durante el embarazo solo si el beneficio clínico a la madre justifica los riesgos sobre el feto. (Iqbal et al, 2002).

El **lorazepam** se usa en pequeñas dosis de 1 a 4 mg por día en adultos para el tratamiento de la ansiedad, tensión física, insomnio asociado con la ansiedad, efecto anticonvulsivo y anestésico principalmente prolongado durante el trabajo de parto. Es la mejor alternativa de sedación antes de realizar una cesárea en comparación con el diazepam. (Goodman, 2003).

Es el fármaco más usado para el tratamiento de la ansiedad en mujeres en edad reproductiva, así mismo se emplea en ataques de pánico con o sin agorafobia, puede causar malformaciones en infantes, hipotonía, toxicidad y síndrome de abstinencia neonatal, depresión respiratoria, ictericia, irritabilidad, problemas al dormir y al comer. (Iqbal et al, 2002), también puede causar alteraciones como

dislocación de cadera o hernia umbilical. (Iqbal et al, 2002). Así mismo se pueden presentar efectos como somnolencia, problemas de memoria, fatiga, ataxia, etc. (Susman et al, 2005).

IV. ABUSO DE BENZODIAZEPINAS

La prescripción inicial es el resultado de beneficios que conllevan riesgos, por lo que algunos pacientes terminan como usuarios de uso prolongado de las benzodiazepinas. (Zandstra et al, 2002). Además la potencia de las benzodiazepinas causa dependencia y síndrome de abstinencia después de su uso crónico (Susman et al, 2005).

La evidencia sugiere que el abuso de las benzodiazepinas está asociado con el abuso de otros fármacos o sustancias como el alcohol, opiáceos o sustancias ilegales. El uso prolongado de benzodiazepinas puede provocar dependencia psicológica que en algunos casos requiere de la suspensión del fármaco. (Goodman, 2003).

En la práctica parece haber algunas desventajas en el uso de sustancias que tienen una tasa relativamente rápida de desaparición; entre estas desventajas están el insomnio matutino que experimentan algunos pacientes, y una mayor probabilidad de insomnio de rebote al interrumpir la administración del fármaco. (Gillin et al, 1989, Roth et al, 1992).

El prolongado uso de las benzodiazepinas puede llevar a la dependencia y síndrome de abstinencia si no son controladas apropiadamente, además en algunos pacientes quienes usan benzodiazepinas presentan sedación como efecto adverso. (Bruce et al, 2003).

El consumo prolongado de benzodiazepinas está relacionado con factores como edad avanzada, problemas psicológicos, enfermedades físicas crónicas, pacientes con prescripciones frecuentes de psicotrópicos, características psicosociales, un bajo nivel de educación, aislamiento, enfermedades físicas y de mayor frecuencia en el sexo femenino; (Zandstra et al, 2002) así como también la morbilidad psiquiátrica (Zandstra et al, 2004) y visitas frecuentes a especialistas.

Aunque los fabricantes de las benzodiazepinas recomiendan el uso de éstos solamente por un período corto (menor a tres meses) (Pimlott et al, 2003), la mayoría de los pacientes las ingieren por periodos prolongados durante los cuales los pacientes que presentan somnolencia, manifiestan que ésta desaparece en unos cuantos días. No suele observarse tolerancia al trastorno de algunos parámetros del rendimiento psicomotor. (Goodman, 2003).

Muchos pacientes toman medicamentos en dosis constantes; los incrementos o las disminuciones de la dosificación parecen corresponder a los cambios en los problemas o las tensiones. De todas maneras algunos pacientes no reducen la dosificación cuando la tensión se alivia, o bien la incrementa de modo constante. Este comportamiento se puede acompañar de dependencia progresiva al fármaco (Woods et al, 1987).

Cerca del 40% al 80% de los pacientes tratados con benzodiazepinas por más de cuatro meses experimentan el síndrome de abstinencia y la discontinuación de síntomas pueden aparecer aun después de un período corto de administración de las benzodiazepinas. (Goodman, 2003).

El riesgo de dependencia entre las personas de la tercera edad se incrementa con la edad y es más común entre pacientes bajo tratamiento médico y entre pacientes que tienen depresión y presentan dependencia al alcohol. No todos los pacientes que toman benzodiazepinas por largos periodos llegan a ser dependientes. La dependencia a las benzodiazepinas puede ser más problemática entre las personas de avanzada edad, porque la tolerancia al alcohol y a las benzodiazepinas disminuye con la edad (Bogunovic et al, 2004).

En dosis altas, como las utilizadas para la medicación preanestésica o para endoscopia, las benzodiazepinas deprimen levemente la ventilación alveolar y causan acidosis respiratoria como resultado de disminución del impulso hipóxico más que del hipercápnico; estos efectos se intensifican en los pacientes con

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y pueden generarse hipoxia alveolar, narcosis por CO₂ o ambas cosas. Estos fármacos pueden causar apnea durante la anestesia o cuando se administran con opioides, también durante una intoxicación con la mezcla de benzodiazepinas y otro depresor del SNC (Goodman, 2003).

En dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden empeorar los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, al afectar de manera adversa el control de los músculos de las vías respiratorias superiores, o disminuir la reacción ventilatoria al CO₂. Éste último efecto puede ser suficiente para causar hipoventilación e hipoxemia en algunos pacientes con COPD grave, aunque las benzodiazepinas pueden mejorar el sueño y su estructura en algunos casos.

Los efectos cardiovasculares de las benzodiazepinas son menores en sujetos normales, salvo en caso de intoxicación grave. En dosis preanestésicas, todas las benzodiazepinas disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardíaca. (Goodman, 2003).

En la investigación realizada por Brunette y colaboradores concluyeron que el abuso de benzodiazepinas entre personas con desorden de uso de sustancias en la población general es limitada, y algunos expertos argumentaron que estos medicamentos pueden ser usados con seguridad bajo supervisión minuciosa (Brunette et al, 2003).

Las benzodiazepinas pueden aumentar el efecto de sustancias usadas en desordenes de salud o llegar a ser sustancias de abuso, muchos expertos recomiendan evitar la prescripción de benzodiazepinas para pacientes con problemas de abuso de sustancias (Brunette et al, 2003).

Los síndromes de demencia, depresión y ansiedad son a veces consecuencia de la dependencia a las benzodiazepinas. La dependencia a las benzodiazepinas se caracteriza también por un síndrome previsible de abstinencia. Los síntomas

de abstinencia de las benzodizepinas incluyen agitación, ansiedad, disforia, incremento de conciencia a estímulos sensoriales, despersonalización, confusión, delirio y ataques. Pero éstos pueden ser diferentes entre pacientes de avanzada edad y los pacientes más jóvenes. (Bogunovic et al, 2004).

Aunque cerca de 20% de los usuarios que usan las benzodiazepinas por tiempo prolongado en cuidado primario se les puede retirar el uso de estas en corto tiempo exitosamente con ayuda para una intervención mínima (Voshaar et al. 2003a), la estrategia de disminuir gradualmente el consumo fue efectiva para la discontinuación de benzodiazepinas por uso prolongado. Dicha estrategia fue tolerada bien en la práctica general: los médicos no reportaron algún efecto adverso durante o después de este proceso. (Voshaar et al, 2003b).

V. CONCLUSIONES

Con este trabajo se puede reafirmar el conocimiento acerca de los ansiolíticos, la importancia de estos y su uso, así mismo la utilidad que tienen para los seres humanos para su bienestar, para hacer que sus malestares sean lo menos dolorosos tanto para el que los presenta como para los familiares.

Así como también lo vital de crear conciencia entre las personas que no están completamente relacionadas con la información científica y con ello informar acerca de los efectos secundarios que puede ocasionar el manejo indiscriminado de los medicamentos sin consulta de un profesional de la salud.

VI. GLOSARIO

Amnesia anterograda.- Impide la recuperación de hechos e información ya almacenada en la memoria reciente.

Artralgias.- Es un dolor que afecta a una o más articulaciones.

Bradicardia.- La bradicardia se caracteriza por la lentitud del ritmo cardíaco, por lo general, por debajo de los 60 latidos por minutos, mientras que el ritmo normal en reposo es de 60 a 100 latidos por minutos.

Dolor precordial.- La causa más común del dolor en el pecho recibe este nombre. Es un dolor sentido en el centro del tórax, este generalmente es de tipo opresivo (sensación de opresión en el pecho) y que puede tener irradiación a cuello, cabeza y brazos.

Eclampsia.- Aumento de presión arterial y daño neurológico. Se presentan convulsiones debido a la falta de oxígeno en el cerebro.

Espina bífida.- Es un defecto congénito discapacitante, constituye un problema en la médula espinal o las membranas que la recubren. En la espina bífida, la columna vertebral del feto no se cierra completamente durante el primer mes de embarazo. Suele haber un daño neurológico que causa por lo menos parálisis parcial en las piernas.

Hiperrreflexia.- Exageración de los reflejos

Hipertonía.- Tensión exagerada, especialmente en el tono muscular, con aumento de la resistencia al estiramiento pasivo

Hipoalbuminemia.- Niveles bajos de albúmina en la sangre.

Ictericia.- Caracterizada por una coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntivas causada por cifras de bilirrubina en sangre superiores a las normales. Los enfermos pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y color oscuro en la orina. Constituye un síntoma de muchos trastornos como enfermedad hepática, obstrucción biliar y anemias hemolíticas.

Letargía.- Se produce una muerte aparente, las funciones del cuerpo cesan y los signos vitales desaparecen.

Microencefalía.- Trastorno neurológico en el cual la circunferencia de la cabeza es más pequeña que el promedio para la edad y el sexo del niño

Preeclampsia.- Aumento de presión arterial y proteinuria, hay desprendimiento de membranas, si esto ocurre antes de la semana 37 el niño muere, después de esta se realiza una cesárea. Se manifiesta con hinchazón, presión sanguínea elevada, aumento de peso repentino y rápido. La preeclampsia puede causar problemas en el cerebro del niño como: dolores de cabeza y convulsiones; con los ojos: visión borrosa; así como también el bebé puede crecer lentamente.

Síndrome de Mobius.- Caracterizado por parálisis facial de por vida. La gente con el síndrome de Mobius no puede sonreír o fruncir, y no puede mover a menudo sus ojos de lado a lado. Además de babeo, dificultades en el habla y problemas de pronunciación.

VII.BIBLIOGRAFÍA

Bogunovic O., Greenfield S. (2004). Use of benzodiazepines among elderly patients; *Psychiatric Services*. 55: 233-5

Bruce S., Vasile R. (2003). Are benzodiazepines still the Medication of Choice for Patients With Panic Disorder With or without Agoraphobia?; *American Journal of Psychiatry*. 160: 1432-1438

Brunette M, Noordsy D. (2003). Benzodiazepine use and Abuse Among Patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders; *Psychiatric Services*. 54: 1395-1400

Dement, W.C. (1991). Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the Multiple Sleep Latency Test. *Journal of Clinical Psychiatry*. 52(suppl):31-37.

Gahlinger P. (2004). Club Drugs: MDMA, Gamma-Hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and Ketamine. *American Family Physician*. 69: 2619- 2627

Gillin, J.C., Spinweber, C.L, and Jonson, L.C. (1989). Rebound insomnia: a critical review. *Journal of Clinical Psychopharmacol.*,9:161-172.

Goodman, Alfred. (2003). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10 ed. Ed McGraw-Hill. México, D.F., pp 2049

Iqbal M, Sobhan T. (2002). Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant; *Psychiatric Services*. 53: 39-47

Mah L, Upshur R. (2002). Long term benzodiazepine use for insomnia in patients over the age of 60:discordante of patient and physician perceptions. *BioMed*

Central Family Practice. 3: 1-6

Meyer, B.R. (1982). Benzodiazepines in the elderly. *Medical Clinical of North America.*, 66:1017-1035.

Monane, M. (1992). Insomnia in the elderly. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53(suppl) :23-28.

Pimlott N, Hux J., et al(2003). Educating physicians to reduce benzodiazepine use by elderly patients: a randomized controlled trial; *Canadian Medical Association Journal*. 7: 835-9

Roth, T., and Roehrs, T.A. (1992). Issues in the use of benzodiazepine therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*. 53(suppl): 14-18.

Soumerai S, Wastila L. (2003). Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatric Services* 54: 1006-1011

Susman J, Klee B. (2005). The role of high-potency benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *Prim Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*. 7: 5-11

Voshaar R, Gorgels W. (2003a). Predictors of relapse after discontinuation of longterm benzodiazepine use by minimal intervention: a 2-year follow-up study. *Family Practice*. 20: 370–372.

Voshaar R, Gorgels W. (2003b). Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy. three- condition, randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 182 : 498-504.

Wagner A, Zhang F. (2004). Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly. Archives of Internal Medicine. 164: 1567-1572.

Wagner A, Soumerai S., (2003). Effects of state surveillance on new post-hospitalization benzodiazepine use. International Journal for Quality in Health Care. 15: 423-431.

Woods, J.H., Katz, J.L., and Winger, G. Abuse liability of benzodiazepines. Pharmacology Review., 1987, 39:1-413.

Zandstra S, Furer J. (2002). Differences in health status between longterm and short-term benzodiazepine users. *British Journal of General Practice*. 52:805-808.

Zandstra S, Rijswijk E. (2004). Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, doping behavior and psychological characteristics. Family Practice. 21: 266-269.

Zhang F. (2004). Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly. Archives of Internal Medicine. 164: 1567-1572.

Wishart DS. *DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets.*
Nucleic Acids Res. 2007 Dec 11
<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00829.html>
(28 Feb. 2008)

Wishart DS. *DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets.*
Nucleic Acids Res. 2007 Dec 11
<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00404.html>

<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00186.html>
<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB01068.html>
<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00475.html>
<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB01544.html>
<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00683.html>

(1 Marzo.2008)