

Benzodiazepinas: riesgos y estrategias para su retirada

PUNTOS CLAVE

- Las BZD y los hipnóticos-Z están indicados para el tratamiento del insomnio y la ansiedad a corto plazo (máximo 4 semanas), a la dosis más baja posible.
- A pesar de las recomendaciones de uso a corto plazo y de sus efectos desfavorables, el consumo de BZD en nuestro medio es elevado, y en aumento continuo.
- El uso prolongado se asocia a efectos adversos y riesgos significativos, especialmente en pacientes geriátricos, por lo que debería evitarse al abordar un nuevo tratamiento. Cuando se evalúa un tratamiento anterior, si es inadecuado, se debe contemplar su posible retirada.
- La retirada de BZD se basa en una reducción gradual de dosis, mediante una relación de confianza entre médico y paciente que favorezca la deshabitación y el éxito del proceso.



INTRODUCCION

Las benzodiazepinas (BZD) actúan sobre el sistema nervioso central ejerciendo efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes y miorrelajantes. Sus principales indicaciones son como hipnóticos y ansiolíticos, aunque también se utilizan para la inducción del sueño o sedación consciente, para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos y en el pre y post-operatorio (1-3).

El consumo de BZD en España ha ido aumentando de forma sostenida a lo largo de los años, pasando de 32,7 dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día (DHD) en 1992 a 89,3 DHD en 2012, lo cual indica que numerosos tratamientos con BZD son inadecuados por indicación y/o duración, por lo que muchos pacientes están expuestos a riesgos y efectos adversos significativos que no están justificados (4,5).

Uso como hipnóticos

Para el tratamiento del insomnio crónico es necesario contemplar las medidas de higiene del sueño, siendo la terapia cognitivo-conductual el tratamiento de elección para el insomnio crónico primario (6).

Las BDZ, y los hipnóticos-Z, están indicados para el tratamiento del **insomnio a corto plazo**, sólo si el trastorno del sueño es agudo, discapacitante o causa agotamiento extremo (1-3). Los hipnóticos-Z (zaleplon, zolpidem y zopiclona) no están relacionados estructuralmente con las BDZ, pero ocupan los mismos receptores. No existe evidencia que permita establecer diferencias en eficacia, seguridad y potencial de abuso y dependencia de los hipnóticos-Z con las BZD -de menor duración de acción- indicadas en el insomnio (2,7,8).

Las **recomendaciones de uso de BDZ, y los hipnóticos-Z en las guías de práctica clínica (GPC)** son:

- Duración: máximo 4 semanas, con la dosis más baja posible y, si se prolonga más de lo recomendado, establecer seguimiento (6,9,10).
- Los hipnóticos benzodiazepínicos flurazepam, triazolam, quazepam, loprazolam, midazolam, flunitrazepam, brotizolam, diazepam, lorazepam, nitrazepam y temazepam han demostrado ser eficaces en la duración del sueño (6). Sin embargo el lormetazepam, que es la BZD hipnótica más prescrita en nuestro país (5), no se cita en estas fuentes (6).
- Hipnóticos-Z: zolpidem y zopiclona, no superar 4 semanas de tratamiento; y, para zaleplon, 2 semanas (8). La pauta discontinua con zolpidem (intermitente o a demanda) puede utilizarse a corto plazo como alternativa a la pauta continua, según las necesidades del paciente (6).
- Pacientes geriátricos: usar dosis muy bajas (sobre la mitad de la dosis de mantenimiento) (1-3).
- Ausencia de respuesta: no se recomienda cambiar a otro, salvo que se deba a los efectos adversos de un fármaco concreto (6,9,10).

SUMARIO

- Introducción
- Riesgos en uso prolongado
- Prescripción adecuada
- Retirada de tratamiento inadecuado (Deprescripción)
- Alternativas a las benzodiazepinas
- Bibliografía

Uso como ansiolíticos

Las BZD están indicadas para tratar la **ansiedad**, sola o asociada a otros síntomas como los estados depresivos o psicosis. Los antidepresivos son de elección, por lo que las BDZ se utilizarían de forma inicial mientras se instaura el efecto de los antidepresivos (10-13).

Las **recomendaciones de uso de BDZ como ansiolíticos en las guías de práctica clínica (GPC)** son:

- Duración: No superar 2-4 semanas, por la posibilidad de inducir tolerancia y dependencia (10-13).
- 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 (11).
- 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 (12).
- Para el trastorno de angustia (en caso de agitación o ansiedad aguda o grave) se recomienda tratamiento a corto plazo con: alprazolam, lorazepam, diazepam y clonazepam, a la dosis más baja posible, disminuyéndola después gradualmente (12).

Otras indicaciones

Las BZD también se utilizan en otras situaciones clínicas, como: alivio sintomático de la privación alcohólica; coadyuvante en tratamientos anticonvulsivantes y dolor músculo-esquelético; y, como relajante muscular (tratamiento de la espasticidad asociada a accidentes vasculares cerebrales, traumatismos espinales, rigidez de la encefalitis, etc.). **Deben utilizarse solamente cuando el trastorno sea intenso y limite la actividad o suponga un estrés importante.** Siempre deben utilizarse a la **mínima dosis** eficaz y durante el **menor tiempo** posible (1,2).

RIESGOS EN USO PROLONGADO

Tolerancia o taquifilia

Es la pérdida gradual del efecto farmacológico tras la administración repetida, que precisa aumentar las dosis sucesivas para obtener efectos similares a los iniciales. Como consecuencia, el uso prolongado deja de ser beneficioso y el paciente puede desarrollar dependencia e incluso sufrir un síndrome de abstinencia al interrumpir la administración. La tolerancia al efecto hipnótico suele desarrollarse más rápidamente que al efecto ansiolítico (2,14).

Dependencia

Es proporcional a la exposición total a la BZD. Se considera más probable 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 (2,8,14-16). 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 (14) afectando prácticamente al 100% de los tratados con dosis elevadas (16).

Cuando se interrumpe el uso de BZD puede presentarse un síndrome de abstinencia que cursa, principalmente, con síntomas de ansiedad. Los síntomas agudos más graves son las convulsiones y el *delirium tremens*, que suelen aparecer tras una interrupción brusca de las BZD. También pueden manifestarse: inestabilidad autonómica (aumento de la frecuencia cardíaca, elevación de la tensión arterial, temblores y diaforesis), insomnio, depresión, náuseas e hipersensibilidad sensorial (2,8,14-16).

Interacciones de las BZD

La mayoría de las interacciones con consecuencias significativas tienen como resultado el aumento o disminución del efecto farmacológico de la BZD y/o del medicamento con el que interactúa. Son conocidas las interacciones con fármacos depresores del SNC (antihistamínicos H1, antidepresivos, neurolepticos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, otros hipnóticos y ansiolíticos, etc.) que aumentan los efectos sedantes, pudiendo tener consecuencias fatales, especialmente en pacientes con adicción al alcohol y/o a opioides (2,3,16,17).

Entre los medicamentos que pueden interactuar con las BZD con consecuencias clínicas significativas, con respaldo de evidencia, figuran los siguientes (17,18):

- Olanzapina (especialmente por vía parenteral) y clozapina.
- Ácido fusídico.
- Inhibidores de la proteasa (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir).
- Ketoconazol e itraconazol.
- Buprenorfina, metadona y tapentadol.
- Antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina).
- Inductores potentes del CYP 3A4 (carbamazepina, fenitoína, dexametasona).

El uso prolongado de benzodiazepinas se asocia a riesgos significativos para el paciente.

Cuando se prescriba una BZD se debería revisar los medicamentos que toma el paciente y consultar las fichas técnicas correspondientes para minimizar el riesgo de interacción (17). En el ámbito del SSPA el sistema de receta electrónica permite detectar las interacciones clínicamente importantes e informar sobre las actuaciones que debería de realizar el médico ya sea evitar la asociación, ajustar dosis, monitorizar estrechamente al paciente o considerar la modificación de la terapia.

Demencia, cáncer y mortalidad

Varios estudios han puesto de manifiesto que el uso de BZD e hipnóticos-Z se asocia con un incremento del riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer en población geriátrica (19,20). Asimismo se ha descrito que el uso de hipnóticos puede inducir un aumento de la incidencia de cáncer (21), asociándose también significativamente el uso de hipnóticos y ansiolíticos a un incremento de la mortalidad por cualquier causa (21,22).

Retardo psicomotor

Cursa con síntomas como: somnolencia, falta de concentración y de coordinación, ataxia, disartria, diplopía, debilidad muscular, vértigo y confusión mental. Suele manifestarse especialmente al inicio del tratamiento o cuando se realizan incrementos de dosis rápidos. Es más patente en pacientes geriátricos. Puede afectar significativamente la capacidad para conducir u operar maquinaria, incluso como efecto residual de la dosis de la noche anterior; y, también puede aumentar los efectos del alcohol (2,8,15). Existen diversas evidencias que muestran una relación directa del consumo de BZD con el riesgo de sufrir un accidente de tráfico (8,23).

Riesgo de caídas y fracturas

Los datos de diversos estudios y metanálisis muestran que el uso de BZD e hipnóticos-Z se asocia a un riesgo de fractura por caída significativamente aumentado, especialmente en mayores de 65 años de edad (24,25). Es un riesgo a tener en cuenta cuando se prescriben BZD en pacientes geriátricos, especialmente en los más vulnerables (8,26).

PRESCRIPCIÓN ADECUADA

Las nuevas prescripciones de BZD constituyen la mejor oportunidad para evitar que el tratamiento se prolongue innecesariamente. Es necesario implicar al paciente, explicándole que es un tratamiento sintomático con beneficio a corto plazo, y que debe limitarse la duración para evitar la aparición de dependencia y otros efectos adversos (8,16,27).

En la **selección** de la BZD se deben considerar los siguientes factores (3,8,16,27):

- Edad avanzada: Aumenta el riesgo de acumulación de dosis y sedación con las BZD de semivida plasmática prolongada.
- Efecto: Para tratar el **insomnio**, una BZD de semivida corta sería más adecuada; para un efecto **ansiolítico** residual, sería preferible una de semivida larga.
- Comorbilidad: Se aconseja precaución en caso de insuficiencia renal o respiratoria, en embarazo a término y durante la lactancia. En insuficiencia hepática, se propone usar lorazepam, oxazepam o temazepam por su forma de metabolización.
- Antecedentes de **dependencia** a otras sustancias: deben evitarse las BZD de elevada potencia como alprazolam.
- Actividad laboral. Las BZD están contraindicadas en diversas actividades profesionales: conductores, operarios de maquinaria pesada, trabajos en altura, etc.

No se recomienda prescribir BZD en el ámbito de la atención primaria en pacientes: desconocidos, polimedicados o tratados con otros psicofármacos. Los pacientes tratados con buprenorfina o metadona, deberían ser referidos al prescriptor inicial; y, cuando existan dudas sobre una posible dependencia, debería aclararse si el paciente recibe prescripciones de otros médicos (14,16).

RETIRADA DE TRATAMIENTO INADECUADO (DEPRESCRIPCIÓN)

La interrupción del tratamiento con BZD pretende evitar una indicación y/o duración incorrecta que pueden llevar a la aparición de tolerancia, dependencia, abstinencia, efectos adversos, riesgos e interacciones (7,14,16,28). La reevaluación y posible

retirada (deprescripción) tiene especial relevancia en pacientes frágiles y polimedicados, pudiendo concretarse en la modificación de la dosis, sustitución o eliminación del tratamiento con BZD (29) (ver algoritmo 1).

Dentro del SSPA de Andalucía, se promueve la revisión de pacientes con prescripción concomitante de dos BZD con objeto de plantear un descenso de dosis y/o deshabitación, ya que la administración conjunta de BZD no se recoge en ninguna GPC pudiendo constituir un mayor riesgo, especialmente en ancianos (30)

Cómo intervenir

Una intervención mínima desde atención primaria, como una carta o una breve intervención en consulta, puede ser eficaz en muchos casos para reducir o interrumpir la administración de BZD, sin consecuencias de importancia (7,8,27,31).

Un reciente estudio realizado en nuestro país en el ámbito de la atención primaria ha ratificado que la intervención (visitas de seguimiento o las instrucciones escritas) resultan tres veces más eficaces para alcanzar la interrupción del tratamiento con BZD que la no intervención (32).

Las intervenciones de apoyo psicológico (psicoterapia cognitivo-conductual) (33,34) aportan un beneficio pequeño, pero significativo, aunque debe considerarse su disponibilidad en función de las circunstancias y recursos. Por el contrario, las intervenciones farmacológicas (betabloqueantes, antidepresivos, antiepilépticos, etc.) no cuentan con suficiente apoyo de evidencia para ser recomendadas (28).

Valoración del paciente.

Antes de abordar la retirada, hay que considerar las posibilidades de éxito en función de las condiciones físicas y psicológicas del paciente y sus circunstancias personales. En algunos casos puede ser apropiado esperar hasta la resolución de algunos problemas que faciliten el inicio de la retirada. Hay que valorar la presencia de síntomas de depresión, ansiedad o insomnio u otra condición que requieran tratamiento antes de iniciar la retirada de las BZD, que podría inducir un empeoramiento (7,8,35).

Es importante alcanzar un acuerdo entre médico y paciente, ya que a menudo no coinciden la apreciación sobre ventajas, inconvenientes y riesgos de la retirada de BZD. Resulta primordial concienciar al paciente sobre los problemas que implica el uso prolongado de BZD, así como enfocar adecuadamente el tema, para reducir el consumo de estos medicamentos, cuyo beneficio real es escaso (36).

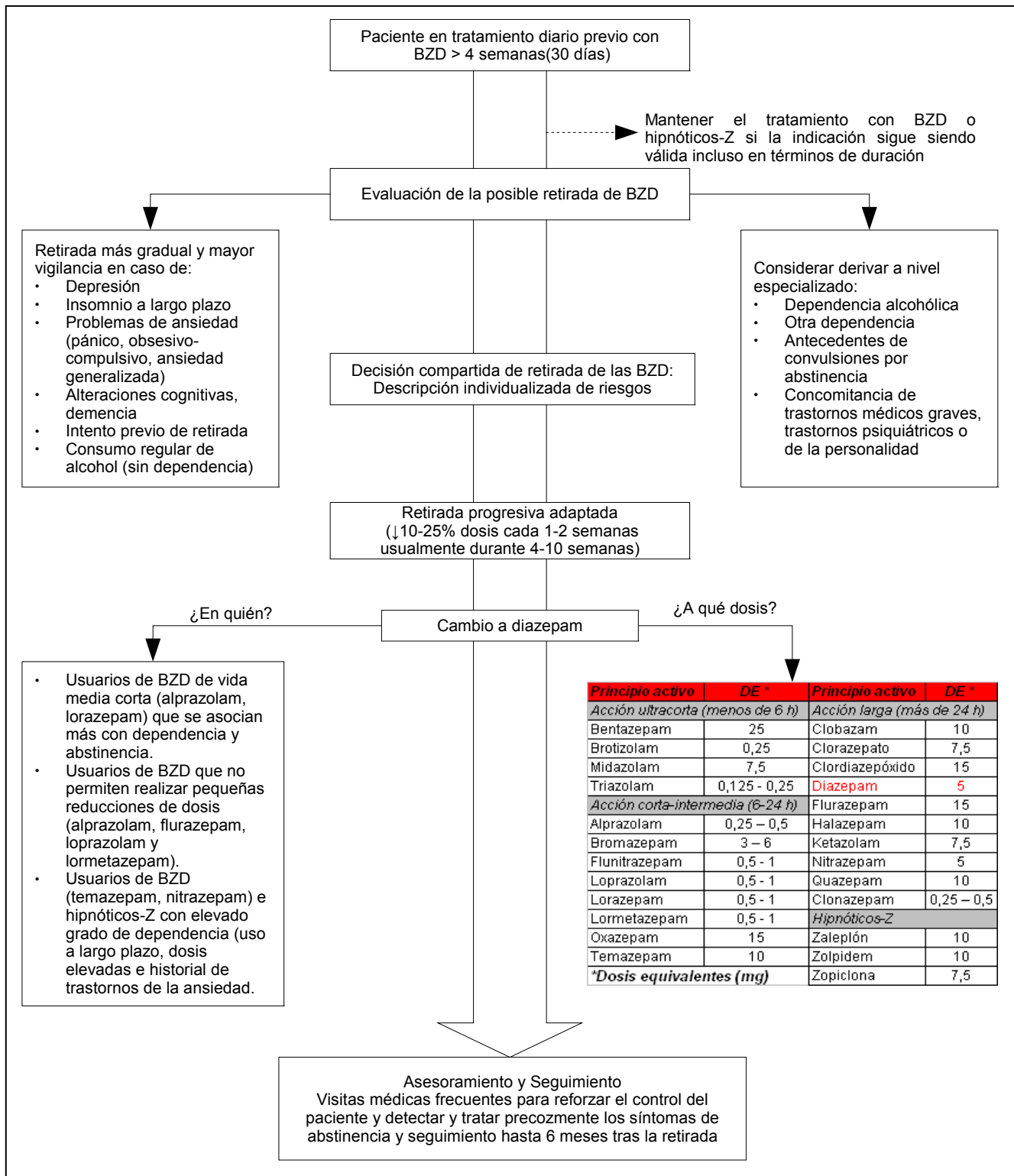
Para llevar a cabo la retirada de BZD desde atención primaria con expectativas de éxito, los pacientes deben reunir ciertas condiciones, como: estar dispuestos, comprometidos y ser cumplidores; disponer de apoyo social adecuado; ser capaces de acudir a revisiones regulares; y, no tener antecedentes de complicaciones a la retirada de BZD. Por el contrario, habría que referir al nivel especializado a aquellos pacientes: con dependencia a alcohol u otros medicamentos; si concurren trastornos médicos o psiquiátricos graves; o, si existen antecedentes de convulsiones asociadas a la retirada (generalmente asociadas a interrupciones bruscas con dosis elevadas (7,14,31,35).

Procedimiento de retirada de BZD.

La interrupción de un tratamiento con BZD debe ser gradual y consta de varias etapas: cambio a diazepam, estrategia de retirada, tratamiento de los síntomas de abstinencia y asesoramiento.

El **cambio a diazepam** se propone por su prolongada semivida plasmática (20-100 horas) que permite reducir la dosis progresivamente evitando fluctuaciones bruscas en los niveles plasmáticos. La disponibilidad de dosis y formulaciones del diazepam es muy amplia permitiendo una disminución de dosis gradual, con reducciones muy pequeñas hasta la retirada (7).

Algoritmo de retirada de BZD e hipnóticos-Z



Algoritmo 1. (Adaptado de 7, 35)

La dosis diaria de diazepam debe ser equivalente a la de la BZD a sustituir (ver tabla 1). Una vez estabilizado el cambio se procede a retirar el diazepam (7,27). El primer cambio a diazepam debe realizarse con la dosis de la noche para evitar la sedación diurna (7).

El cambio a diazepam se recomienda para los pacientes tratados con (7,16,27,31):

- BZD de semivida corta (alprazolam, lorazepam), que se asocian más frecuentemente con la aparición de dependencia y síntomas de abstinencia que las de semivida larga (diazepam).
- BZD con las que no resulta fácil las reducciones escalonadas de la dosis (alprazolam, flurazepam, loprazolam y lormetazepam).
- Temazepam o nitrazepam, en casos que tras discutir las ventajas y desventajas, se acuerda cambiar a diazepam.
- Temazepam, nitrazepam o hipnóticos-Z en pacientes con dificultad para abandonar el tratamiento, debido a un alto grado de dependencia (asociado a una prolongada duración del tratamiento, dosis altas y antecedentes de problemas de ansiedad).

El diazepam puede acumularse en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que en estos casos habría que consultar al especialista u optar por una BZD alternativa sin metabolitos activos, como el oxazepam (7,27).

No es posible realizar una sustitución de dosis exacta, por las diferencias de potencia de las distintas BZD e hipnóticos-Z y también por las variaciones interindividuales en semivida plasmática y respuesta a estos medicamentos (p. ej., pacientes geriátricos o con insuficiencia hepática) (ver tabla 1) (7,37).

La **estrategia de retirada** de BZD (con o sin fase previa de conversión a diazepam): Se realiza una disminución gradual de la dosis: 10-25% cada 1-2 semanas, con una reducción más lenta a medida que se alcancen las dosis más bajas.

Las reducciones dependen de la aparición y gravedad de los síntomas de abstinencia. Se ha recomendado una duración de 4-10 semanas o más (sin exceder los 6 meses) hasta la retirada completa, aunque puede variar de 4 semanas a más de 1 año. Con este método se han obtenido elevados porcentajes de éxito en pacientes motivados y, aunque está menos estudiado, se considera que funciona de forma similar para los hipnóticos-Z (7,15,16,27,28,31,35).

Durante la retirada de BZD, y con el fin de **detectar precozmente y tratar los síntomas de abstinencia**, es aconsejable evaluar frecuentemente al paciente para alentarle y tranquilizarle durante y después de la retirada. La ansiedad es el síntoma más común y suele ser temporal. Puede considerarse ralentizar o suspender la retirada de BZD hasta que los síntomas sean tratables, o considerar el uso concomitante de otros tratamientos (terapia cognitivo-conductual, técnicas de relajación, ejercicio, etc.) (7,28).

No se recomienda la utilización rutinaria de medicamentos para contrarrestar los efectos de la abstinencia, porque no cuenta con respaldo de evidencia de calidad (7,28,35).

Vida media y dosis orales equivalentes de las principales benzodiazepinas

Principio activo	Vida media (horas)*	Dosis equivalentes (mg)
Acción ultracorta (menos de 6 horas)		
Bentazepam	2 - 5	25
Brotizolam	3 - 8	0,25
Midazolam	1 - 5	7,5
Triazolam	3 - 5	0,125 - 0,25
Acción corta-intermedia (6-24 horas)		
Alprazolam	12 - 15	0,25 - 0,5
Bromazepam	10 - 20	3 - 6
Flunitrazepam	15 - 30	0,5 - 1
Loprazolam	4 - 15	0,5 - 1
Lorazepam	11 - 30	0,5 - 1
Lormetazepam	11 - 30	0,5 - 1
Oxazepam	5 - 10	15
Temazepam	8 - 22	10
Acción larga (más de 24 horas)		
Clobazam	18	10
Clorazepato dipotásico	30 - 48	7,5
Clordiazepóxido	5 - 30	15
Diazepam	20 - 100	5
Flurazepam	24 - 100	15
Halazepam	30 - 100	10
Ketazolam	6 - 25	7,5
Nitrazepam	15 - 48	5
Quazepam	40 - 55	10
Clonazepam	18 - 50	0,25 - 0,5
Hipnóticos-Z		
Zaleplón (acción ultracorta)	2	10
Zolpidem (acción corta)	2	10
Zopiclona (acción corta)	5 - 6	7,5

(*): La vida media presenta una considerable variabilidad interindividual

Tabla 1. (7,27,37)

No se deben prescribir antipsicóticos ya que pueden agravar la abstinencia. Los betabloqueantes, como el propranolol, se pueden utilizar para síntomas graves y físicos de la ansiedad (palpitaciones, temblor y sudación) pero sólo si fallan otras medidas. Los antidepresivos sólo se emplearán si coexiste depresión o trastorno de pánico, y ante la depresión también puede considerarse interrumpir la retirada hasta que se resuelva. El insomnio, no tiene porque ser un problema si la retirada de BZD se realiza de forma lenta, y porque los tratamientos alternativos no medicamentosos han probado ser beneficiosos en el tratamiento a largo plazo del insomnio (7,15,28,31). En cuanto a la intervención psicológica adicional, la evidencia es limitada y su elección y la respuesta dependen en gran medida de cada paciente (7,28).

El **asesoramiento del paciente** es importante para mantenerlo informado sobre los síntomas que puede ocasionar la retirada de las BZD y reforzar su control del proceso, adaptando el ritmo de la retirada de forma individualizada. Si se alcanza un punto difícil durante la retirada, habría que mantener la dosis durante algunas semanas si fuera necesario, evitando retroceder e incrementar la dosis. Tampoco se debe compensar la dificultad con la ingesta de alcohol, otros medicamentos o tabaco.

Es necesario tranquilizar al paciente sobre el temor infundado a no superar la dependencia psicológica a largo plazo a las BZD, teniendo cuidado en no prolongar la fase final con dosis muy bajas (p. ej., reduciendo 0,25 mg de diazepam cada mes). Por último, hay que tener en cuenta que aunque falle la retirada, una reducción de dosis es beneficiosa y siempre se puede volver a intentar (7,15,28,31,35). La Junta de Andalucía dispone de guías de información y consejo que ayudan al paciente a comprender y afrontar su situación (38).

Pacientes que no quieren dejar las BZD.

Nunca se debe presionar al paciente para que deje de tomar BZD si no está motivado. Por el contrario, hay que escucharle y dar respuesta a las preocupaciones que le suscita la retirada, explicándole que es un proceso lento, individualizado, que los síntomas suelen ser leves; discutiendo los beneficios de la retirada, así como los efectos adversos y riesgos del uso prolongado de BZD. Si el paciente no se siente capaz de dejarlo totalmente, al menos se debe intentar que reduzca el consumo (7).

ALTERNATIVAS A LAS BENZODIAZEPINAS

Las intervenciones y tratamientos psicológicos (guías de autoayuda, técnicas cognitivas y conductuales), han mostrado eficacia a largo plazo en el tratamiento del insomnio (6,38) y trastornos de ansiedad y depresivos no graves. Algunas intervenciones (p. ej., restricción de tiempo en la cama, control de estímulos) junto a medidas de higiene del sueño podrían ponerse en práctica para tratar el insomnio desde atención primaria. No obstante, estas intervenciones están infrutilizadas, principalmente por ser menos inmediatas que la prescripción de un hipnótico, y por precisar de la colaboración activa y mantenida del paciente para conseguir un efecto prolongado (23,39).

Entre las alternativas farmacológicas para tratar el **insomnio**, los hipnóticos-Z (zopiclona, zolpidem, zaleplon) no constituyen una estrategia apropiada de cambio de las BZD, ni tampoco sustituir un hipnótico-Z por otro del mismo grupo, cuando no hay respuesta adecuada, ya que no cuenta con respaldo de evidencia (2,7,8,9). Tampoco existe evidencia suficiente para utilizar los **antidepresivos** en el tratamiento del insomnio primario (6), ni los **antipsicóticos atípicos y anticonvulsivantes** (gabapentina, tiagabina, quetiapina y olanzapina) (3,6).

Los **antihistamínicos** de primera generación: difenhidramina, doxilamina son muy utilizados, principalmente por ser de venta libre (39). Sin embargo, existe escasa evidencia de que mejoren la calidad o cantidad de sueño, y su utilización esta limitada por inducir somnolencia diurna, por los efectos adversos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa) y porque se han asociado a deterioro cognitivo y aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos; además del rápido desarrollo de tolerancia (3).

La **melatonina**, oral de liberación prolongada, está autorizada para el tratamiento del insomnio primario en mayores de 55 años. La evidencia muestra que disminuye significativamente la latencia del sueño (tiempo transcurrido hasta conciliar el sueño), pero no influye en otros parámetros (tiempo despierto después del inicio del sueño, eficiencia y tiempo total del sueño, etc.). Tampoco ha demostrado su utilidad para la interrupción del uso prolongado de BZD. No dispone de suficiente evidencia para recomendarla en el tratamiento del insomnio en pacientes geriátricos, en los que se suele considerar que los niveles endógenos de melatonina están disminuidos (6).

En cuanto a las **plantas medicinales**, la más empleada para paliar el insomnio es la valeriana. Se desconoce la dosis óptima y el grado de pureza adecuado, y no cuenta con suficiente evidencia para recomendar su uso para el tratamiento del insomnio, ni sola ni asociada a lúpulo (3,6).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Principios Activos GT: N05BA, N05CD y N05CF. 2013. BOT Plus 2.0.
- 2- Longo LP et al. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. Am Fam Physician. 2000;61(7):2121-8. <http://www.aafp.org>
- 3- Drugs for insomnia. Treat Guidel Med Lett. 2012;10(119):57-60.
- 4- AEMPS. Uso de Benzodiazepinas en España (1992-2006). 2011. <http://www.aemps.gob.es>
- 5- AEMPS. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2012. 2013. <http://www.aemps.gob.es>
- 6- Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. GPC SNS: UETS N° 2007/5-1. 2009. <http://www.guiasalud.es>
- 7- NICE. Benzodiazepine and z-drug withdrawal. CKS. 2013
- 8- Benzodiazepines and newer hypnotics. MeReC Bull. 2005;15(5):17-20. <http://www.npc.nhs.uk/merec>
- 9- NICE. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. TA77. 2004. <http://www.nice.org.uk>
- 10- Prescribing of benzodiazepines. MOH CPG 2/2008. 2008. <http://www.moh.gov.sg>
- 11- Díaz del Peral D et al. Ansiedad, depresión, somatizaciones. PAI. 2ª ed. 2011. <http://www.juntadeandalucia.es>
- 12- Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. GPC SNS: UETS N° 2006/10. 2008. <http://www.guiasalud.es>
- 13- NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. CG113. 2011. <http://www.nice.org.uk>
- 14- Drug and Alcohol Withdrawal Clinical Practice Guidelines. NSW GL2008_011. 2008. <http://www0.health.nsw.gov.au>
- 15- AEMPS. Guía de Prescripción Terapéutica. 4.1 Hipnóticos y ansiolíticos. 2014. <http://www.aemps.gob.es>

- 16- NCETA Consortium. Alcohol and Other Drugs: A Handbook for Health Professionals. 2004. <http://www.health.gov.au>
- 17- Éviter les effets indésirables par Interactions Médicamenteuses. Comprendre et Décider. Rev Prescr. 2013; 33(362 Suppl).
- 18- Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup. UpToDate. 2014. <http://www.uptodate.com>
- 19- Billioti de Gage S et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012; 345:e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231. PMID:23045258. <http://www.bmj.com>
- 20- Billioti de Gage S et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ. 2014; 349:g5205. doi: 10.1136/bmj.g5205. PMID: 25208536. <http://www.bmj.com>
- 21- Kripke DF et al. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. BMJ Open. 2012;2(1):e000850. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000850. PMID: 22371848. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 22- Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. BMJ. 2014; 348:g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996. PMID: 24647164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 23- Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. Accid Anal Prev. 2013; 60:254-67. doi: 10.1016/j.aap.2012.06.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 24- Xing D et al. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2014; 25(1):105-20. doi: 10.1007/s00198-013-2446-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 25- Berry SD et al. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. JAMA Intern Med. 2013; 173(9):754-61. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3795. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 26- Glass J et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ. 2005;331(7526): 1169-73. doi:10.1136/bmj.38623.768588.47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 27- Vicens Caldentey C et al. ¿Utilizamos adecuadamente las benzodiazepinas?. Comprimido 2011; (21):2-7. <http://www.elcomprimido.com>
- 28- Lader M et al. Withdrawing Benzodiazepines in Primary Care. CNS Drugs. 2009; 23(1): 19-34. doi: 10.2165/0023210-200923010-00002.
- 29- Deprescripción. INFAC. 2012; 20(8): 46-52. <http://www.osakidetza.euskadi.net>
- 30- Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Revisión de pacientes con potenciales problemas de prescripción (RP4). 2014; (marzo). <http://www.juntadeandalucia.es>
- 31- NPS. Management options to maximise sleep. PPR 49. 2010. <http://www.nps.org.au>
- 32- Vicens C et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. Br J Psychiatry. 2014. doi: 10.1192/bjp.bp.113.134650. PubMed PMID:24526745. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 33- Morin CM et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. Am J Psychiatry. 2004;161(2):332-42. <http://ajp.psychiatryonline.org>
- 34- Morgan K et al. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. Health Technol Assess. 2004;8(8):iii-iv, 1-86. doi: 10.3310/hta8080. <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk>
- 35- HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2008. <http://www.has-sante.fr>
- 36- Iliffe S et al. Attitudes to long-term use of benzodiazepine hypnotics by older people in general practice: findings from interviews with service users and providers. Aging Ment Health. 2004;8(3):242-8. doi: 10.1080/13607860410001669778 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 37- Ashton CH. Benzodiazepine Equivalency Table. 2007. <http://www.benzo.org.uk>
- 38- Junta de Andalucía. Guía de Autoayuda para la Depresión y los Trastornos de Ansiedad. 2013. <http://www.juntadeandalucia.es>
- 39- Manejo del insomnio. INFAC. 2013; 21(3): 18-25. <http://www.osakidetza.euskadi.net>

En la revisión de este artículo han participado: D^a Sonia Anaya Ordoñez, Farmacéutica de Atención Primaria, Distrito Granada; D. José Luis Castro Campos, Farmacéutico de Atención Primaria, UGC Farmacia, AGS Norte de Cádiz, Villamartín; D. Juan Carlos Domínguez Camacho, Farmacéutico de Atención Primaria. UGC Farmacia, Sevilla; D^a Ingrid Ferrer López, Farmacéutica de Atención Primaria, UGC Farmacia, Sevilla; D. Carlos Martín Pérez, Médico de familia, UGC Marquesado, AGS Nordeste de Granada.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
 Programa de la Consejería de Salud y Bienestar Social
 dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio nº 4
 18080 Granada
 Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Laínez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, Ricardo Gómez Huelgas, Francisco José Guerrero García, Elena Hevia Álvarez, Dolores Llamas del Castillo, Pedro Martín Muñoz, Sergio Minué Lorenzo, Pilar Navarro Pérez, Jaime Torelló Iserte, Juan Tormo Molina



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)