

DESPRESCRIPCIÓN DE BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS Z



SUMARIO

- Introducción. 1
- Factores a considerar en un abordaje de retirada de BZD. 3
- Estrategias de retirada de una BZD e hipnótico Z. 4
- Consideraciones especiales en la retirada de algunas BZD e HZ. 7
- Alternativas farmacológicas consideradas en un plan de retirada de BZD o HZ. 7
- Bibliografía. 8

(según indicaciones de las fichas técnicas), incluyendo en ambos casos la retirada gradual del tratamiento. **Aunque según las últimas recomendaciones de guías de referencia^{2,3} y Comités de Seguridad⁴, no deberían superarse las 2 y 4 semanas en ambos casos** (incluyendo también la retirada gradual).

Las dosis utilizadas de BZD/HZ en pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal deberían estar reducidas a la mitad⁵, y no está justificada en ningún caso la prescripción simultánea de más de una BZD y/o HZ, excepto en el periodo de retirada del medicamento.

Históricamente el consumo en dosis habitantes día (DHD) de BZD/HZ en España ha sido superior al de otros países europeos⁶. En el Servicio Canario de la Salud (SCS)⁷ ocurre algo similar, superándose las 100 DHD; además, el 97,2% de los pacientes tienen pautado el tratamiento como indefinido (solo un 2,8% de forma aguda), y el 16,88% presenta duplicidades de BZD/HZ en sus planes de tratamiento (17,73% en pacientes entre 15-65 años, y del 15,57% en pacientes > 65 años)⁸.

Estos datos son preocupantes **por las consecuencias en términos de salud**, derivadas de estos tratamientos, entre las que cabe destacar:

- **Excesiva sedación**, con falta de concentración, insomnio de rebote, alteración en la coordinación motora, ataxia y lentitud de reflejos, que se traduce en la práctica en:

- **Incremento del riesgo de caídas** (RR = 1,39 IC del 95%: 1,24-1,54)⁹. Alrededor del 40% de los ancianos que acude a un servicio de urgencias por haber sufrido una caída está tomando BZD/HZ, y la mayoría de vida media larga y dosis por encima de las recomendadas¹⁰.

- **Incremento de riesgo de de fracturas** (RR = 1,26; IC del 95%: 1,15-1,38)¹¹, concretamente mayor riesgo de fractura de cadera en las personas mayores (RR = 1,52, IC del 95%: 1,37 -1,68; RR = 1,90, IC 95% 1,68 -2,13, respectivamente), siendo el riesgo superior en las primeras semanas de los tratamientos¹². De hecho, el consumo de BZD/HZ se considera un factor de riesgo mayor, asociado a las fracturas osteoporóticas¹³.

- **Incremento del riesgo de sufrir accidentes de tráfico**. Estos fármacos pueden disminuir la atención y aumentar el tiempo de reacción y respuesta afectando a la capacidad de conducción o de manejar maquinaria. Las BZD/HZ incrementan

INTRODUCCIÓN

Las indicaciones terapéuticas autorizadas de las benzodiazepinas (BZD) son para el insomnio, la ansiedad generalizada y los trastornos de angustia de grado severo e incapacitante. También de forma puntual en la desintoxicación alcohólica, como medicación sedativa en procesos diagnósticos o quirúrgicos intervencionistas, y como anticonvulsivantes y relajantes musculares.

Los hipnóticos Z (HZ), igualmente, están indicados cuando el insomnio es grave e incapacitante.

En el Bolcan Vol. 6 nº 1 *“Uso adecuado de BZD en el insomnio y ansiedad”*, ya se consideró que estos medicamentos **se están utilizando con frecuencia para problemas que no tienen indicación terapéutica, como en el insomnio y la ansiedad de intensidad leve / moderada y en la depresión**, en donde solo se contempla su utilización excepcional cuando fuese crucial una intervención inmediata y hasta que los antidepresivos alcancen su acción terapéutica.

Otro problema relacionado con las BZD y con los HZ (BZD/HZ) es la **excesiva duración de los tratamientos¹ y las altas dosis utilizadas**. La duración del tratamiento no debe superar las 2 a 4 semanas en el insomnio y las 8 a 12 semanas en la ansiedad

entre un 60 y un 80% el riesgo de estos accidentes, y con la co-ingesta de alcohol el incremento es 7 veces superior (OR combinado 7.69; IC del 95%: 4.33, 13.65), independientemente de la BZD, de su vida media o pauta utilizada¹⁴. Los efectos de “la resaca” tras la toma de una dosis nocturna de BZD/HZ, también pueden perjudicar la conducción al día siguiente³.

- **Riesgo de deterioro cognitivo**, del aprendizaje y de la atención, son relevantes, y afectan al rendimiento durante el día¹⁵.
- **Amnesia anterógrada con dosis terapéuticas**, más frecuente al incrementar la dosis.
- **Dependencia física/psíquica y síndrome de abstinencia**, motivo por el que el paciente sigue sufriendo síntomas aun habiendo desaparecido el problema que originó su prescripción¹⁶. Síntomas que aparecen sobre todo con las BZD de vida media corta, elevada potencia ansiolítica, con dosis elevadas y tratamientos prolongados (>3 meses).
- **Tolerancia**, es decir, el paciente necesita cada vez más dosis de fármaco para obtener el mismo efecto terapéutico, observándose un agravamiento de los ataques de pánico, de la agorafobia e incluso aparición de sd. de abstinencia, a pesar de que la persona continúe tomando el medicamento. La tolerancia se manifiesta a las pocas semanas de uso regular

de BZD con efectos hipnóticos y más lentamente con las de efectos ansiolíticos¹⁷.

- El uso crónico de las BZD puede causar depresión o agravar una depresión preexistente e incrementar el riesgo de suicidio.
- **En el embarazo** se debe evitar el uso de BZD/HZ a menos que haya una indicación justificada, ya que se asocia a fisura oral y otras malformaciones neurológicas y urogenitales si se consumen en el 1º trimestre, y a síntomas de abstinencia graves y prolongados en el recién nacido si se consumen a término. El manejo de estos casos muchas veces requiere colaboración entre distintos niveles asistenciales.

Los HZ (zolpidem y zopiclona) poseen efectos secundarios similares a las BZD, en cuanto a deterioro cognitivo y alteraciones psicomotoras⁵.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advierte sobre los HZ (zolpidem) y el riesgo de problemas en la conducción y disminución de la alerta mental al día siguiente, y recomienda disminuir la dosis a 5 mg en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia hepática, en toma única al ir a dormir, y no conducir o realizar actividades que requieran atención hasta 8 horas después de tomar el medicamento¹⁸.

Dadas las importantes consecuencias del uso inadecuado de BZD/HZ, debe ser una prioridad por parte de las instituciones y del personal sanitario, adoptar las medidas necesarias para una prescripción prudente.

- **EN LOS NUEVOS TRATAMIENTOS** la mejor medida de seguridad es ceñirse a las indicaciones (insomnio y ansiedad de intensidad severa e incapacitante), e informar al paciente de que el tratamiento será limitado a un máximo de 4 semanas^{2,4}, por los efectos adversos derivados a largo plazo, utilizando las dosis mínimas eficaces.

- **EN LOS TRATAMIENTOS PROLONGADOS**, La retirada de BZD debería plantearse en todos los pacientes con tratamientos prolongados (más de 4 semanas) y no justificados^{3,19}, porque su permanencia no aporta beneficios, incrementa la posibilidad de sufrir accidentes y su retirada hace que los pacientes mejoren del deterioro cognitivo y psicomotor²⁰.

Especial atención a los pacientes ancianos o con insuficiencia hepática o renal y la prescripción de BZD no recomendadas (que se metabolizan por oxidación) a dosis y pautas que supongan un riesgo de acumulación⁵, incluidas las duplicidades con estos medicamentos.

Los sistemas de información de la historia clínica electrónica del SCS, facilitan:

- En el recurso “Gestión de mi consulta, los **listados de pacientes con duplicidades con BZD/HZ**”.
- **A través del Programa del Paciente Crónico Polimedcado (> 65 años, con 10 o más medicamentos), se dispone de avisos de alerta sobre la presencia de BZD no recomendadas en personas mayores^{21,22,23}, duplicidades de BZD/HZ, y de interacciones graves con otros fármacos.**

FACTORES A CONSIDERAR EN UN ABORDAJE DE RETIRADA DE BZD

- **El ámbito de actuación**, que se determinará según cuadro clínico y recursos disponibles. La mayoría de los pacientes podrán abordarse desde Atención Primaria, y considerará la derivación de los pacientes con trastornos psiquiátricos (psicosis, depresión crónica recurrente, riesgo de suicidio), problemas neurológicos (epilepsia, demencia...), antecedentes de abuso de drogas y alcohol, etc.
- **El tiempo que lleva en tratamiento con BZD/HZ**, y ver si la continuidad de este tratamiento solo se justifica para evitar la aparición de signos y síntomas de abstinencia secundarios a su retirada.
- **Los principios activos de potencia alta, vida media corta y utilizados a altas dosis**, que incrementan el riesgo de dependencia y de aparición de sd. de abstinencia.
- **La vía de metabolización de la BZD**, es de especial consideración en pacientes ancianos o con IH. Las BZD que se metabolizan por oxidación tienden a acumularse en estos casos, por lo que se reducirá la dosis habitual y se distanciarán las tomas³ (Tabla 1).

Tabla 1. Perfil farmacológico de las BZD y sus dosis equivalentes con diazepam.

	Principio activo	Potencia*	Metabolismo	Dosis equivalente con 10 mg de diazepam
Vida media corta (< 6 horas)				
2,5-4,5 h	bentazepam (Tiadipona®)		oxidación	50
1-3 h	brotizolam (Sintonal®)		oxidación	0,5
1-3 h	midazolam (Dormicum®)	A	oxidación	15
2-4 h	triazolam (Halcion®)		oxidación	0,5
Vida media intermedia (6 -24 h)				
11-13 h	alprazolam (EFG®, Trankimazin®)	A	oxidación	0,25-0,5**
8-32 h	bromazepam (Lexatin®)	I	oxidación	5-6**
4-18 h	clotiazepam (Distensan®)		oxidación	10
12 h	lorazepam (Donix®, Idalprem®, EFG®, Orfidal®, Placinal®)	A	conjugación	1
10 h	lormetazepam (Aldosomnil®, Loramet®, Noctamid®, EFG®)		conjugación	1-2**
4-15 h	loprazolam (Somnovit®)		conjugación	1-2**
7-10 h	oxazepam (Suxidina®)	B	conjugación	30
Vida media larga (> 24 h)				
30-60 h	clorazepato potásico (EFG®, Dorken®, Tranxilium®, Nansius®)		oxidación	15
36-79 h	clobazam (Noiafrem®)		oxidación	20**
20-60 h	clonazepam (Rivotril®)		oxidación	0,5
15-60 h	diazepam (EFG®, Valium®)	B	oxidación	10
51-100 h	flurazepam (Dormodor®)		oxidación	15-30
52 h	ketazolam (Sedotime®)		oxidación	15-30**
25-41 h	quazepam (Queidorm®)		oxidación	20
Hipnóticos Z. Vida media corta (< 6 horas)				
2,5-3,2 h	zolpidem (EFG®, Stilnox®, Dalparan®, Edluar®)		oxidación	20
3,5 -6 h	zopiclona (EFG®, Datolan®, Limovan®, Zopicalma®, Siaten®)		oxidación	15

* Potencia A: alta; I: intermedia; B: baja ** Las dosis varían según la documentación consultada, se señala en negrita la que obtiene más coincidencias.

- **La presencia de duplicidades de BZD/HZ** nunca está justificada sino es en un periodo de retirada.
- **La presencia de algunos tratamientos farmacológicos concomitantes que puedan interactuar con las BZD/HZ³** aumentando su concentración en plasma (omeprazol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, digoxina, eritromicina, ketoconazol, betabloqueantes), o aumentando sus efectos depresores (alcohol, opioides, antidepresivos, neurolépticos, anti-convulsivantes o antihistamínicos).
- **La presencia de signos y síntomas clínicos de dependencia³** (somnolencia, desinhibición, dilatación de pupilas y aumento de demanda en las consultas por causas relacionadas). Habitualmente la evaluación de dependencia a estos fármacos se realiza utilizando los criterios DSM-V²⁴ o el test de predicción de dependencia a hipnóticos de Tyrer⁵ (Tabla 2), que además ayuda a establecer la estrategia de retirada.

Tabla 2. Test de predicción de dependencia a hipnóticos²⁵.

Circunstancia	Puntuación
Benzodiazepina	3
Dosis elevadas (superiores a la media)	2
Duración del tratamiento >3 meses	2
Personalidad dependiente o antecedentes de dependencia a drogas o alcohol	2
BZD de vida media corta (< 8 h)	2
Evidencia de tolerancia o aumento de dosis	2
Resultados	
0: no dependencia. Retirada brusca.	
1 - 4 = Cierto riesgo de dependencia. Retirada gradual mínimo en 2 semanas	
5 - 8 = Elevado riesgo de dependencia. Retirada gradual, entre 4 - 12 semanas	
8 - 13 = Dependencia presente. Programa de retirada individualizado	

ESTRATEGIAS DE RETIRADA DE BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS Z

En todos los casos son recomendables las medidas no farmacológicas (terapia cognitivo-conductual, control de estímulos, técnicas de relajación, ejercicio físico diario, higiene del sueño etc.) antes, durante y después del proceso de retirada de estos medicamentos, pues se ha demostrado su eficacia y los resultados se mantienen en el tiempo.

La **estrategia de deshabitación** seleccionada, también debe adaptarse a las características y situación del paciente y a los recursos de consulta disponibles. En los pacientes con menor dificultad se pueden utilizar intervenciones mínimas, y en los pacientes que presentan más dificultades intervenciones más estrechas y detalladas²⁶.

Intervención “mínima”, con un escrito al paciente en forma de carta (Anexo 1, disponible en el formato Bolcan on-line), informando sobre los efectos indeseados de las BZD a largo plazo y la conveniencia de citarle para interrumpir gradualmente dicho tratamiento.

Estrategias de este tipo se han puesto marcha en Sistemas Nacionales de Salud en otros países²⁷, y han conseguido hasta un 26% de tasas de deshabitación a largo plazo²⁸.

Intervención “estructurada” realizada en la consulta, que consiste en aportar información sobre:

- Los riesgos asociados al consumo prolongado de BZD, el concepto de dependencia al fármaco, y los signos y síntomas derivados del sd de abstinencia para que sepa que son transitorios y cómo gestionarlos^{26,29}, (Anexo 2, disponible en el formato Bolcan on-line).
- La pauta de descenso gradual de dosis individualizada (Anexo 3, disponible en el formato Bolcan on-line).
- Plan de visitas de seguimiento.

Esta estrategia ha conseguido alcanzar una tasa de abandono del 24 al 62%^{30,31}. Existen estudios de seguimiento hasta 36 meses que demuestran que la retirada de BZD mediante una intervención estructurada no produce aumento de ansiedad ni alteración del sueño³².

Otras estrategias, como añadir técnicas psicoterapéuticas cognitivo-conductuales PCC, que benefician especialmente a los pacientes con insomnio crónico que consumen BZP a dosis bajas³³.

En relación a la **pauta de descenso gradual de dosis**, las recomendaciones también varían según las fuentes consultadas:

Algunas pautas de retirada son más genéricas³⁶, en pacientes con mayor riesgo de dependencia a BZD se podría reducir el 10% de la dosis total diaria utilizada; y en los que tienen menor riesgo de dependencia disminuir el 25% de la dosis total diaria utilizada.

Pautas de retirada más lentas y detalladas, que podrían resultar de utilidad en los casos con mayor dificultad de retirada, p. ej. pacientes con tratamientos de larga duración¹⁶, con altas dosis de BZD/HZ, con signos y síntomas de dependencia en intentos previos, etc. En estos casos se recomienda:

1. Antes de reducir dosis, SUSTITUIR la BZD utilizada por diazepam

- **Sustituir las BZD que generan mayor riesgo de dependencia**, como las de alta potencia (alprazolam) y de vida media corta o intermedia (alprazolam, bromazepam, lorazepam, lormetazepam), **por diazepam, de baja potencia y vida media más larga**, para controlar las fluctuaciones plasmáticas de BZD, y disminuir la incidencia de los síntomas de abstinencia Ministerio^{16,34}. También porque el diazepam dispone de una mayor variedad de presentaciones que facilitan la posterior reducción gradual de dosis^{35,36}.

Esta recomendación también se aplica a los pacientes de edades avanzadas¹⁶, porque, aunque en principio el diazepam al ser de vida media larga no está recomendada, los criterios Beers²¹ contemplan su utilización excepcional en el proceso de retirada de BZD (si bien para evitar la acumulación del medicamento se utilizará la dosis más reducida y el intervalo de toma más espaciado posible). En estos pacientes, si finalmente no se consigue la deshabitación en un periodo razonable, debería volverse a utilizar la BZD/HZ más recomendable para su edad, según estos mismos criterios (lorazepam, lormetazepam...).

En los pacientes con insuficiencia hepática, algunos autores recomiendan realizar la sustitución con oxazepam¹⁶, cuyo metabolismo hepático no es por oxidación sino por conjugación. Es una BZD de baja potencia y de vida media intermedia (aunque en España es un medicamento no financiado).

- **La dosis de diazepam tendrá que ser equivalente a la BZD utilizada para evitar los síntomas de abstinencia, pero evitando provocar somnolencia** (Tabla 1).

- **La dinámica de sustitución debe ser progresiva** (una dosis cada vez), incluso si la sustitución en cada dosis es parcial (conservar la mitad de la dosis de la BZD original y sustituir la otra mitad por diazepam). Esta actitud más prudente se justifica porque no siempre es posible realizar una sustitución de dosis exacta, por las diferencias de potencia entre las distintas BZD y por las variaciones interindividuales en los pacientes.

Generalmente se comienza la sustitución con la dosis nocturna, sobre todo en los casos de insomnio.

Después, cada 1-2 semanas se irán sustituyendo las otras dosis, hasta conseguir la sustitución total (Tabla 3). En esta fase no hay que reducir dosis. Como el diazepam es de vida media larga, habitualmente solo se requerirán una o dos dosis diarias para lograr concentraciones uniformes en la sangre.

El planteamiento de sustitución **en pacientes con dos o más BZD/HZ (duplicidad) en su plan de tratamiento** será similar a lo comentado, teniendo en cuenta las dosis equivalentes totales de ambos medicamentos. En la dinámica de sustitución, si el problema principal es el insomnio, se comenzará sustituyendo por diazepam la BZD de la mañana.

Tabla 3. Ejemplo de sustitución de lorazepam a diazepam.

	Mañana (dosis en mg)	Tarde (dosis en mg)	Noche (dosis en mg)	Dosis total equivalente con diazepam
Dosis inicial	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	30 mg
Fase de sustitución				
Fase 1 (1 semana)	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	lorazepam 0,5 mg diazepam 5mg	30 mg
Fase 2 (1 semana)	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	lorazepam 1 mg	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	30 mg
Fase 3 (1 semana)	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	lorazepam 0,5mg diazepam 5 mg	30 mg
Fase 4 (1 semana)	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	Suprimir lorazepam diazepam 10 mg	30 mg
Fase 5 (1 semana)	Suprimir lorazepam diazepam 10 mg	lorazepam 0,5 mg diazepam 5 mg	diazepam 10 mg	30 mg
Fase 6 (1 semana)	diazepam 10 mg	Suprimir lorazepam diazepam 10 mg	diazepam 10 mg	30 mg

2. REDUCCIÓN de dosis de diazepam

La reducción de diazepam debería ser lenta y flexible, sobre todo en pacientes con tratamientos prolongados, para evitar desencadenar un sd. de abstinencia³⁷ que podría aparecer en las primeras 24 a 48 h en los pacientes con tratados con BZD de vida media corta, o después de 3 semanas en los tratados con BZD de vida media larga, y que podría prolongarse por 1 o 2 semanas³⁸ (informar al paciente sobre esta circunstancia y dotarle de recursos para su control).

La pauta de reducción esta condicionada por las dosis utilizadas de BZD/HZ¹⁶:

- **Si la dosis de partida es de 40 mg/día de diazepam o menor, se podría reducir 2-4 mg la dosis diaria cada 1-2 semanas**, hasta conseguir llegar a una dosis diaria de 20 mg (si el insomnio es el mayor problema, tomar la mayor parte de la dosis al acostarse y si el problema principal es la ansiedad, tomarla por la mañana (una dosis que no le produzca somnolencia).

Al llegar a los 20 mg/día se podría requerir un ritmo de reducción más prudente, 1-2 mg de la dosis diaria, cada 1-2 semanas.

Cuando haya llegado a 10 mg/día, seguramente se precisará hacer reducciones de dosis aún más lentas, 1 mg de la dosis diaria cada 1-2 semanas. Y al llegar a 5 mg/día de diazepam, reducir la dosis solamente 0,5 mg cada 1-2 semanas (Tabla 4).

Tabla 4. Ejemplo de reducción simple a partir de 40 mg de diazepam.

	Mañana (dosis en mg)	Noche (dosis en mg)	Dosis total equivalente con diazepam
Dosis inicial	diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	40 mg
Fase de reducción			
Fase 1 (1-2 semanas)	diazepam 18 mg	diazepam 20 mg	38 mg
Fase 2 (1-2 semanas)	diazepam 18 mg	diazepam 18 mg	36 mg
Fase 3 (1-2 semanas)	diazepam 16 mg	diazepam 18 mg	34 mg
Fase 4 (1-2 semanas)	diazepam 16 mg	diazepam 16 mg	32 mg
Fase 5 (1-2 semanas)	diazepam 14 mg	diazepam 16 mg	30 mg
Fase 6 (1-2 semanas)	diazepam 14 mg	diazepam 14 mg	28 mg
Fase 7 (1-2 semanas)	diazepam 12 mg	diazepam 14 mg	26 mg
Fase 8 (1-2 semanas)	diazepam 12 mg	diazepam 12 mg	24 mg
Fase 9 (1-2 semanas)	diazepam 10 mg	diazepam 12 mg	22 mg
Fase 10 (1-2 semanas)	diazepam 10 mg	diazepam 10 mg	20 mg
Fase 11 (1-2 semanas)	diazepam 8 mg	diazepam 10 mg	18 mg
Fase 12 (1-2 semanas)	diazepam 8 mg	diazepam 8 mg	16 mg
Fase 13 (1-2 semanas)	diazepam 6 mg	diazepam 8 mg	14 mg
Fase 14 (1-2 semanas)	diazepam 5 mg	diazepam 8 mg	13 mg
Fase 15 (1-2 semanas)	diazepam 4 mg	diazepam 8 mg	12 mg
Fase 16 (1-2 semanas)	diazepam 3 mg	diazepam 8 mg	11 mg
Fase 17 (1-2 semanas)	diazepam 2 mg	diazepam 8 mg	10 mg
Fase 18 (1-2 semanas)	diazepam 1 mg	diazepam 8 mg	9 mg
Fase 19 (1-2 semanas)	--	diazepam 8 mg	8 mg
Fase 20 (1-2 semanas)	--	diazepam 7 mg	7 mg

Después reducir 1 mg de diazepam cada 1-2 semanas)

- Si la dosis de partida es muy elevada (equivalentes a ≥ 40 mg/día de diazepam) o el paciente presenta efectos adversos por exceso de BZD, podría ser necesario comenzar reduciendo la dosis al mismo tiempo que se sustituye la BZD a diazepam, (incluso aumentar el porcentaje de reducción de cada dosis entre un 10% y un 25% de la dosis diaria, cada 1-2 semanas^{16,19}, según el juicio clínico). También en estos casos, se puede reemplazar sólo una parte de la dosis (Tabla 5).

Tabla 5. Ejemplo de sustitución y reducción simultánea en un paciente que toma 6 mg de alprazolam (equivalentes a 120 mg de diazepam).

	Mañana (dosis en mg)	Noche (dosis en mg)	Dosis total equivalente con diazepam
Dosis inicial	alprazolam 2 mg	alprazolam 2 mg	120 mg
Sustitución – Reducción simultánea			
Fase 1 (1 semana)	alprazolam 2 mg	alprazolam 1,5 mg / diazepam 10 mg	120 mg
Fase 2 (1 semana)	alprazolam 2 mg	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	120 mg
Fase 3 (1 semana)	alprazolam 1,5 mg / diazepam 10 mg	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	120 mg
Fase 4 (1 semana)	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	120 mg
Fase 5 (1-2 semanas)	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	110 mg
Fase 6 (1-2 semanas)	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	alprazolam 0,5 mg / diazepam 20 mg	100 mg
Fase 7 (1-2 semanas)	alprazolam 1 mg / diazepam 20 mg	Suprimir alprazolam / diazepam 20 mg	90 mg
Fase 8 (1-2 semanas)	alprazolam 0,5 mg / diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	80 mg
Fase 9 (1-2 semanas)	alprazolam 0,5 mg / diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	80 mg
Fase 10 (1-2 semanas)	alprazolam 0,5 mg / diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	60 mg
Fase 11 (1-2 semanas)	Suprimir alprazolam / diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	50 mg
Fase 12 (1-2 semanas)	diazepam 25 mg	diazepam 25 mg	50 mg
Fase 13 (1-2 semanas)	diazepam 20 mg	diazepam 25 mg	45 mg
Fase 14 (1-2 semanas)	diazepam 20 mg	diazepam 20 mg	40 mg

El proceso de reducción hasta la suspensión total del fármaco podría durar 30-60 semanas. Habrá que vigilar que no se esté compensando la reducción de BZD con un consumo de otros medicamentos, alcohol, cannabis o de otras drogas.

No retroceder durante el proceso de reducción en momentos difíciles o de estrés, ni aumentar de nuevo la dosis. Tampoco pautar dosis extra o de rescate o hipnóticos Z. En estos casos se recomienda detener el proceso de reducción por algunas semanas y en casos concretos contemplar otras alternativas terapéuticas.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA SUSTITUCIÓN/REDUCCIÓN DE ALGUNAS BZD/HZ¹⁶

Retirada de triazolam (Halcion®). Es una BZD de vida media muy corta (2 horas), que utilizada correctamente para inducir el sueño en dosis única antes de acostarse, deja al paciente sin los efectos típicos por BZD después de la dosis de la noche anterior, no originando dependencia. Por ello se puede suprimir, directamente, sin requerir sustitución.

Retirada de hipnóticos Z (zolpidem y zopiclona). Existen varias opciones que se deben adaptar a las necesidades del paciente: - Se puede reducir a la mitad la dosis del HZ en la primera cita.

Si después de 2 semanas existen efectos secundarios de retirada, continuar en esta dosis baja hasta que cesen estos efectos. Si no es así, y la situación lo permite, dejar de tomar el HZ.

- Otra opción sería aplicar las mismas consideraciones del triazolam, pues los HZ también tienen una vida media de 2 horas, por lo que se puede suprimir directamente, sin recurrir a la sustitución. Pero si aparecen molestias de consideración, se podría hacer un breve tratamiento con diazepam de 10 mg para después disminuir la dosis (Tablas 6.1 y 6.2).

Tabla 6.1. Plan de sustitución/reducción de **zolpidem** 10 mg (Asthton adaptado).

	Dosis ingerida por la noche	Dosis diaria equivalente de diazepam
Dosis inicial	zolpidem 10 mg	5 mg
Fase 1 (1 semana)	zolpidem 5 mg diazepam 2,5 mg	5 mg
Fase 2 (1 semana)	Suprimir el zolpidem diazepam 5 mg	5 mg
Fase 3 (1-2 semanas)	diazepam 4 mg	4 mg
Fase 4 (1-2 semanas)	diazepam 3 mg	3 mg
Después, seguir reduciendo la dosis de diazepam a razón de 1 mg cada 1-2 semanas		

Tabla 6.2. Plan de sustitución/reducción de 7,5 mg de **zopiclona** (Asthton adaptado).

	Dosis ingerida por la noche	Dosis diaria equivalente de diazepam
Dosis inicial	zopiclona 7,5 mg	5 mg
Fase 1 (1 semana)	zopiclona 3,75* mg diazepam 2,5 mg	5 mg
Fase 2 (1 semana)	Suprimir el zopiclona diazepam 5 mg	5 mg
Fase 3 (1-2 semanas)	diazepam 4 mg	4 mg
Fase 4 (1-2 semanas)	diazepam 3 mg	3 mg
Después, seguir reduciendo la dosis de diazepam a razón de 1 mg cada 1-2 semanas		

* Comprimidos ranurados, fraccionables.

ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS SUSTITUTIVAS CONSIDERADAS EN UN PLAN DE RETIRADA DE BZD O HZ

Las evidencias sobre la utilidad de betabloqueantes, antipsicóticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antihistamínicos para la reducción gradual de dosis de BZD/HZ son insuficientes (OR = 1,30, IC = 0,97-1,73)³⁹:

- **Hipnóticos Z no constituyen una alternativa a las BZD para tratar el insomnio**, ni una estrategia apropiada de sustitución de las BZD.
- **Antihistamínicos de primera generación** (difenhidramina, doxilamina, etc.): son muy publicitados y utilizados por ser de venta libre en las oficinas de farmacia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que también desarrollan rápidamente tolerancia⁴⁰, y que por su larga vida media producen somnolencia diurna, que poseen efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa) y que no son fármacos recomendados para personas mayores (Beers, STOPP/START, PRISCUS).
- **Melatonina**: autorizada para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años. Ha demos-

trado ser efectiva y segura para prevenir o reducir la desadaptación horaria y el uso ocasional a corto plazo⁴¹. Pero no ha demostrado su utilidad para la interrupción del uso prolongado de BZD/HZ. 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).

- **Antidepresivos**: hay algunos antidepresivos conocidos por su acción sedante, como son la amitriptilina y la trazodona, pero su uso no se aprobó con esta finalidad, y hay poca información sobre su empleo en el tratamiento del insomnio no depresivo^{42,43}. Por tanto, la indicación de los antidepresivos en el tratamiento del insomnio, es para cuando éste sea un síntoma de un síndrome depresivo^{43,44,45}.
- **Plantas medicinales**, la más empleada es la valeriana. Pero no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar su uso en el tratamiento del insomnio o de la ansiedad⁴⁶.

Buenas prácticas para la prescripción de benzodiazepinas:

- **No prescribir BZD a personas con antecedentes de abuso y dependencia de drogas.**
- **Siempre que sea posible, utilizar alternativas a las BZD:** medidas no farmacológicas, medicamentos con menos riesgo de dependencia.
- **La indicación de BZD/HZ es para la ansiedad o el insomnio cuando son de intensidad severa o incapacitante.**
- **El uso exclusivo de BZD para el tratamiento de ansiedad es inadecuado.**
- **Prescribir las BZD/HZ a las dosis más bajas posibles y sólo durante 2-4 semanas.**
- **Si son necesarias a más largo plazo las BZD/HZ para el insomnio, aconsejar su uso intermitente.**
- **Informar siempre a los pacientes sobre los efectos adversos: del potencial riesgo de dependencia y de la excesiva sedación** que puede afectar a la capacidad de reacción, con incremento del riesgo de caídas y de sufrir accidentes de tráfico o derivados de manejar maquinaria peligrosa. Recordar que estos efectos se exacerban con el alcohol.
- **Los pacientes mayores son más propensos a los efectos adversos** de las BZD e HZ, por lo tanto es necesario ser aún más cautelosos al prescribir (selección, dosis...).
- **En los tratamientos nuevos, informar al paciente que la duración del tratamiento es limitada a pocos días o semanas.** No dejar en manos del paciente que tome el tratamiento según su necesidad.
- **En pacientes con tratamientos prolongados, se recomienda la retirada de BZD/HZ** de manera programada y gradual.
- Recordar a los pacientes que pueden presentar síntomas de abstinencia entre tomas (sobre todo con las BZD de vida media corta).
- Evitar durante el embarazo: las BZD atraviesan la placenta y pueden dar lugar a efectos secundarios neonatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. The British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. The British National Formulary 68. London: BMJ Group/RPS Publishing; September 2014-March 2015.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal TA77: Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. London: NICE. April 2004. <http://www.nice.org.uk/>
3. Guidance For The Community Management Of Benzodiazepine And Z-Drug Dependence And Withdrawal – NHSG/Guid/Benzo/MGPG649 - 4 Version 2. Revisado en 2016.
4. MHRA. Benzodiazepines learning module. Prescribing points. <http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/MedicinesLearningmodules/Reducingmedicinerisk/Benzodiazepineslearningmodule/C0N234573>
5. Agencia Española de los medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). CIMA.
6. Variabilidad en el consumo de benzodiazepinas en Europa 2009. Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos de la Salud.
7. Base de datos Farmacarias 2016.
8. Base de datos de Drago AP .Servicio Canario de la Salud 2017.
9. Bloch F, Thibaud M, Dugue B, et al. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. J Aging Health 2011; 23 (2): 329-46
10. Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, et al. Prescripción de benzodiazepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2017.
11. Xing DI, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):105-20.
12. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B (2017) Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 12(4): e0174730.
13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
14. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 2011 Feb 1;34(2):125-36.
15. Ranstam J, Merlo J, Blennow G. Impaired cognitive function in elderly men benzodiazepine or other anxiolytics. J Public Health. 1997;7:149.
16. Ashton H. MANUAL ASHTON Benzodiazepinas: Cuál es su mecanismo de acción y cómo suspender la ingestión. Capítulo II: Cómo suspender las benzodiazepinas después del uso prolongado. 2002. Newcastle University. Institute of Neuroscience. <http://www.benzo.org.uk/espman/bzcha01.htm>
17. Gréller H, Gupta A., MD Intoxicación y retirada de benzodiazepinas. UpToDate actualizado 05 de julio de 2016.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Nota Informativa: Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®), Zolpidem EFG®): riesgo de somnolencia al día siguiente. Fecha de publicación: 11 de marzo de 2014
19. NICE. Benzodiazepine and z-drug withdrawal. CKS. 2013
20. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B and Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. Psychological medicine 2003;33:1223-7
21. Beers: Easton K, Morgan T, Williamson M. Medication safety in the community: A review of the literature. National Prescribing Service. Sydney, June 2009.
22. Criterios Stopp 2 Fick D, Cooper J, Wade W, Waller j, MacLean R, Beers M. Updating the beers Criteria for Potentially inappropriate Medication Use in Olde Adults. Arch Internal Med 2003;163:2716-2724
23. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107: 543-51.
24. Association AP. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®: Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5®. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2014.
25. Tyrer P. ABC of sleep disorders: Withdrawal from hypnotic drugs. BMJ 1993;306:706-8.
26. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, Socías J. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. Br J Gen Pract 2006; 56: 958-963.
27. Haute Autorité de santé. Ministère des Affaires sociales et de la santé. Troubles du sommeil: stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées
28. Gorgels et al. / Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. Drug and Alcohol Dependence 78 (2005) 49-56
29. Vicens Caldentey C et al. La deshabitación de las benzodiazepinas. FMC. 2008;15(1):40-2
30. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socías J, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: a cluster randomised controlled trial in primary care. Br J Psychiatry. 2014.
31. Vicens C, Sempere E, Fiol Gelabert F Estrategias para reducir el uso prolongado de benzodiazepinas FMC. 2015;22(9):510-8
32. Vicens C, Sempere E, Fiol Gelabert F et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. Br J Gen Pract. 2016;66 (643):85-91.
33. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. Am J Psychiatry 2004; 161:332-342.
34. Vicens Caldentey C, Fiol Gelabert F. Información Terapéutica Sistema Nacional de Salud 2008; 32: 52-57.
35. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs 2009; 23:19.
36. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Tratamiento de deshabitación de las Benzodiazepinas. 2008.
37. Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. Drug Saf 1993; 9:93
38. Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. Addiction 1994; 89:1455
39. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. Addiction 2009; 104:13
40. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 22(5):511-515
41. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonina para la prevención y tratamiento de la desadaptación horaria ("jet lag") (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca.cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
42. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008; 4:487-504.
43. Declercq T, Rogiers R, Habraken H et al. Insomnie: Recommandation en première ligne de soins. Recommandations de Bonne Pratique. 2005.
44. Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie
45. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo. Comunidad de Madrid, 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5.
46. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO Valeriana para los trastornos de ansiedad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca.cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Autores: Erika Montes Gómez, Mercedes Plasencia Núñez. Ana Teresa López Navarro, M^a Elidia Guerra Rodríguez, José Luis Castellano Cabrera, Ángela Martín Morales, Fidelina de la Nuez Viera.

Comité Editorial:

- Presidente** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
- Vocales** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación). Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica). M^a Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica). Tatiana Betancort García (Farmacéutica).
- Coordinadora** Erika Montes Gómez (Medico de Familia).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.
ISSN: 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

