

Ansiolíticos e hipnóticos

Manuel Gurpegui Fernández de Legaria

1. INTRODUCCIÓN: CLASES DE ANSIOLÍTICOS

Los ansiolíticos son fármacos que reducen la ansiedad, cualquiera que sea la causa de ésta, reduciendo la activación de circuitos cerebrales septohipocámpicos¹, cuya actividad se incrementa ante señales de peligro. Con algunos se ha comprobado su eficacia específica en determinados trastornos de ansiedad².

Al aparecer las benzodiazepinas, a partir de 1960, se incluyeron en el grupo de los “tranquilizantes menores” con objeto de distinguirlos de los “tranquilizantes mayores” o neurolépticos. Entre los tranquilizantes menores o ansiolíticos se incluyen los bromuros (introducidos un siglo antes), los barbitúricos de acción prologada, en especial el fenobarbital (introducidos a comienzos del siglo XX) y sustancias tales como metacualona, glutetimida, paraldehído, hidrato de cloral, clormetiazol y meprobamato, de efectos similares a los de los barbitúricos y de variada estructura³⁻⁵.

Desde antiguo y en diversas culturas, se ha buscado el efecto tranquilizante de sustancias naturales procedentes de plantas medicinales. El alcohol, primer depresor del sistema nervioso central conocido, produce, junto a su efecto desinhibidor, también un efecto tranquilizante pasajero³⁻⁵. Estos efectos también son propios del fenobarbital, que dista mucho de ser el ansiolítico ideal, por su potencial adictivo y

su efecto depresor del centro respiratorio bulbar (en ocasiones letal, por sobredosis autolítica).

La síntesis de las benzodiazepinas marcó el comienzo de los modernos ansiolíticos. En una emocionante y rápida historia, como cuenta Leo H. Sternbach⁶ (su inventor), se identificaron las especiales propiedades de la primera molécula útil de la serie, el clordiazepóxido (*Librium*, en 1960), y enseguida las del diazepam (*Valium*[®], en 1963). Después se fueron desarrollando numerosas moléculas derivadas, con más o menos predominio de alguno de sus comunes efectos: ansiolítico, hipnótico, miorelajante y anticonvulsivante.

De aparición posterior a las benzodiazepinas es la buspirona (*Buspar*[®]), una azaspirona agonista parcial de los receptores serotoninicos 5HT_{1A}, que modula los circuitos cerebrales de la ansiedad por un mecanismo completamente distinto al de los fármacos ansiolíticos precedentes; induce una regulación adaptativa (reduciendo la función de los receptores 5HT₂ post-sinápticos), con dos o tres semanas de latencia en el efecto clínico y sin efecto sedante ni potencial adictivo; no interactúa con el alcohol y quienes más se benefician de ella son quienes sufren ansiedad crónica y no han sido previamente tratados con benzodiazepinas (a no ser que se instaure la buspirona dos o tres semanas antes de retirarlas)⁷.

Varios medicamentos de otras familias se usan en ocasiones como ansiolíticos⁷. Entre ellos, algunos antipsicóticos se han usado en dosis bajas como

tranquilizantes ("tranquilizantes mayores"), tanto de los antiguos (por ejemplo, levomepromazina) como de los nuevos (por ejemplo, olanzapina). Lo mismo ocurre con algunos estabilizadores, bien sea de los primeros (por ejemplo, valproato) o bien de los más recientes (por ejemplo, pregabalina). El β -bloqueante propranolol se emplea a veces para combatir la ansiedad escénica o algunos síntomas de las crisis de angustia, pero puede provocar hipotensión y bradicardia. Por último, el antihistamínico hidroxicina es efectivo como ansiolítico y como hipnótico, en dosis divididas que oscilan entre 50 y 400 mg/día; tiene la ventaja de no ser adictivo, pero a dosis altas puede resultar demasiado sedante.

En las últimas dos décadas se han observado propiedades ansiolíticas en algunos flavonoides procedentes de *Pasiflora coerulea*⁸, *Tilia tormentosa*⁹ y *Valeriana wallichii*¹⁰. También se han descubierto benzodiazepinas de origen natural en diversos teji-

dos de mamíferos y en alimentos de origen vegetal, como la patata o el trigo¹¹.

2. EFECTOS DE LAS BENZODIAZEPINAS Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los barbitúricos y las sustancias afines, así como el alcohol y las benzodiazepinas, son fármacos agonistas del complejo receptorial GABA-BZ (o receptor GABA-A), con efecto inhibitor sobre el sistema límbico y un rápido efecto ansiolítico. Las benzodiazepinas parecen ejercer su efecto ansiolítico potenciando la inhibición GABAérgica sobre las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe¹². La potencia de las diferentes benzodiazepinas en las pruebas farmacológicas guarda una alta correlación (en torno a 0,90) con la afinidad por el receptor GABA-A¹³.

TABLA 1. Principales benzodiazepinas ansiolíticas

| Nombre farmacológico | Nombre comercial | Equivalente de 5 mg/día de diazepam | Dosis típica | Efecto principal |
|--|--------------------|-------------------------------------|--------------|------------------|
| De acción corta (menos de 12 horas) | | | | |
| Oxacepam | Adumbran, Psiqiwas | 15 | 30-60 | A |
| Lorazepam | Idalprem, Orfidal | 1 | 2-3 | A |
| Alprazolam | Trankimazin | 0,5 | 0,75-3 | A |
| Benzazepam | Tiadipona | 12,5 | 75 | A |
| De acción intermedia (de 12 a 23 horas) | | | | |
| Clordiazepóxido | Librium | 15 | 45 | A |
| Clotiazepam | Distensan | 5 | 10 | A |
| Clonazepam | Rivotril | 0,5 | 1-4 | E, A |
| Tetrazepam | Myolastan | | 50 | R |
| Bromazepam | Lexatin | 3 | 4,5 | A |
| Alprazolam de liberación retardada | Trankimazin Retard | 0,5 | 1-4 | A |
| De acción larga (24 horas o más) | | | | |
| Diazepam | Valium, Diacepán | 5 | 5-10 | A, R, H, E |
| Clorazepato dipotásico | Tranxilium, Dorken | 10 | 15-30 | A |
| Ketazolam | Marcen, Sedotime | 15 | 30 | A |
| Clobazam | Clarmyl, Noiafren | 10 | 10-20 | A, E |

Nota: Tabla basada en las referencias 3-5 y 17. Para clasificar los ansiolíticos según la biodisponibilidad, también se tiene en cuenta la presencia de metabolitos activos

A, Ansiolítico; R, miorelajante; H, hipnótico; E, antiepiléptico

Los barbitúricos y el alcohol actúan directamente sobre el canal de Cl⁻ del receptor GABA-A, mientras que las benzodiazepinas no actúan directamente sobre ese canal, sino aumentando el efecto del aminoácido endógeno GABA; esta diferencia podría explicar la relativa seguridad de las benzodiazepinas¹⁴. El receptor GABA-A es muy peculiar, por presentar un “agonismo bi-direccional”¹⁴: además de agonistas (como las benzodiazepinas), tiene también agonistas inversos (como algunas β-carbolinas), con efecto ansiogénico y pro-convulsivante, y antagonistas (como el flumazenil) que, sin acción por sí mismos, bloquean la acción de los agonistas; también se han sintetizado agonistas parciales (bretazenil, ocinaplon) y agonistas inversos parciales, sin éxito todavía en las pruebas clínicas¹⁵.

El flavonoide semi-sintético 6,3'-dinitroflavona¹⁶ tiene alta afinidad por los receptores BZ y propiedades de agonista parcial, con una potencia ansiolítica muy superior a la del diazepam y sin efectos sedantes, amnésicos o miorelajantes¹⁶. También se han identificado agonistas endógenos (endozapinas) en el cerebro, con posible papel patológico en la encefalopatía hepática y en el estupor recurrente idiopático¹¹. Los esteroides gonadales, como la progesterona, también ejercen una acción agonista, como moduladores alostéricos del receptor GABA¹¹.

Las benzodiazepinas se han situado como los tranquilizantes por excelencia; todas ellas, aunque en proporción diversa, tienen efecto (además de ansiolítico (tabla 1)^{3-5,17}) hipnótico (tabla 2)^{3-5,17}, miorelajante y anticonvulsivante (figuras 1-3)¹⁸⁻²⁰. Desde el principio se distinguió un efecto “depresor” (sedante), para el que enseguida se produce tolerancia, y un efecto “desinhibidor” (ansiolítico), más mantenido²¹. De una revisión de 56 estudios sobre los efectos de 16 benzodiazepinas diferentes²³, en diferentes pruebas neuropsicológicas, se concluye que las medidas del estado de alerta, tanto subjetivas (la escala análoga visual) como objetivas (máxima velocidad sacádica), son las más sensibles al efecto de las benzodiazepinas.

Según esa medida objetiva, a 5 mg de diazepam equivalen 6,4 de bromazepam, 2 de lorazepam y 0,7

TABLA 2. Principales medicamentos hipnóticos

| Nombre farmacológico | Nombre comercial | Dosis típica |
|---|---------------------|--------------|
| De acción larga (más de 20 horas) | | |
| Clometiazol* | Distraneurine® | 192 |
| Nitrazepam | Mogadón® | 5 |
| Flurazepam | Dormodor® | 30 |
| Quazepam | Quiedorm® | 15 |
| De acción intermedia (de 7 a 20 horas) | | |
| Flunitrazepam | Rohipnol® | 1 |
| Loprazolam | Somnovit® | 1 |
| Lormetazepam | Loramet®, Noctamid® | 1 |
| De acción corta (menos de 7 horas) | | |
| Midazolam | Dormicum® | 7,5 |
| Brotizolam | Sintonal® | 0,25 |
| Triazolam | Halcion® | 0,125 |
| Zolpidem* | Stilnox® | 10 |
| Zopiclona* | Datolán®, Limovan® | 7,5 |
| Zaleplon* | Sonata® | 10 |

Nota: tabla basada en las referencias 3-5 y 17

*No son benzodiazepinas, pero tienen similar mecanismo de acción

FIGURA 1. Acción ansiolítica del diazepam en un modelo experimental con ratas

Figura construida por el autor con datos calculados de la referencia 18. Las barras muestran las respuestas (pulsar la palanca) en el test de conflicto de aproximación-evitación en animales bajo diferentes dosis de diazepam, en periodos sin conflicto (barras blancas; respuestas para obtener comida no castigadas) y en periodos con conflicto (barras negras; respuestas para obtener comida castigadas). Nótese que el eje de ordenadas está en escala logarítmica

* $p < 0,05$ (en comparación con la dosis 0; en las barras blancas las diferencias no son significativas)

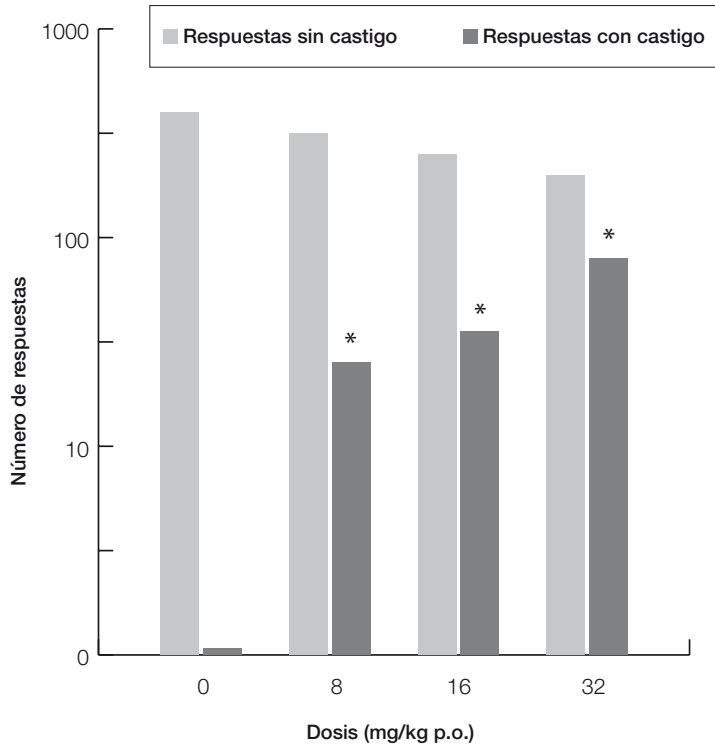


FIGURA 2. Algunos efectos sedantes y endocrinos del diazepam en voluntarios sanos. Las barras muestran el cambio (% del valor basal) en 7 mujeres y 3 varones, de entre 21 y 38 años, producido a los 75 y 90 minutos por la infusión i.v. de diazepam, cuando la dosis acumulada alcanzada es de 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (para una persona de 71,4 kg equivaldría a 5 y 10 mg respectivamente), referente a: 1) la velocidad sacádica para sacadas de 16-20° (grados/segundo); 2) el estado de alerta vs. sedación (auto-evaluado sobre una escala análoga visual de 100 mm); 3) el nivel plasmático de hormona del crecimiento (GH, ng/ml); y 4) el nivel plasmático de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$). El experimento fue controlado con placebo a simple ciego. Todos los cambios fueron estadísticamente significativos ($p < 0,01$). Los datos del cambio han sido calculados por el autor a partir de las curvas originales¹⁹; en el caso de la GH se ha procedido a transformación logarítmica de los ng/litro

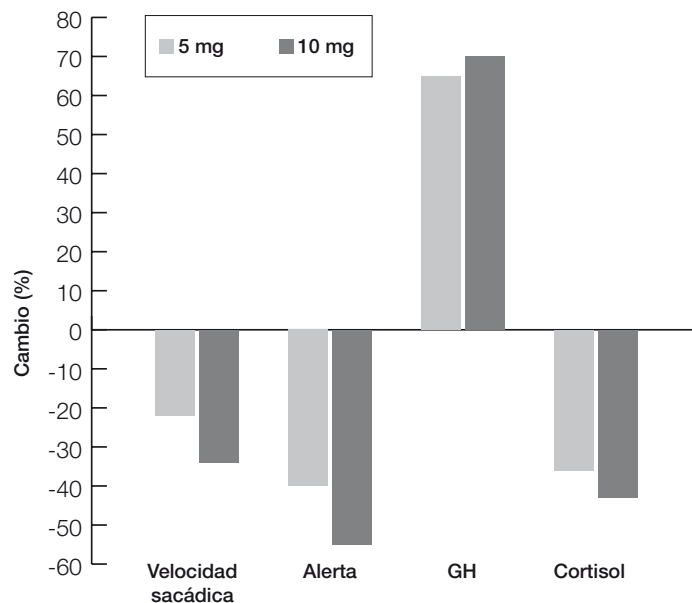
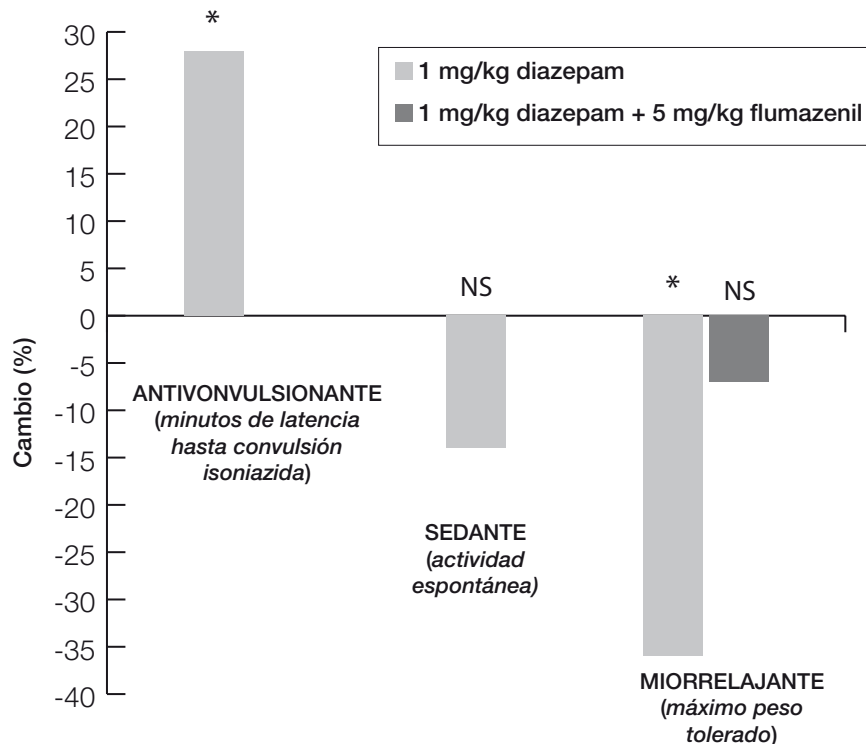


FIGURA 3. Acción anticonvulsivante, sedante y miorrelajante del diazepam en experimentos con ratones. Las barras muestran el cambio (% del valor basal) producido por la infusión i.p. de diazepam (1 mg/kg) en: 1) los minutos de latencia hasta la aparición de convulsiones inducidas por isoniazida (que inhibe la síntesis de GABA); 2) el contador de actividad espontánea durante 10 minutos; y 3) el máximo peso tolerado en el test de la rejilla cargada (se muestra también el efecto al asociar 5 mg/kg de flumazenil). En este estudio la dosis mínima efectiva para un efecto ansiolítico fue de 2,5 mg/kg. Los datos del cambio han sido calculados por el autor a partir de los gráficos originales²⁰
* $p < 0,05$; NS, no significativo



de alprazolam²², pero en el efecto específicamente ansiolítico estos tres fármacos son más potentes. En modelos de conflicto experimental se observa que el desmetil-diazepam (metabolito en el que confluyen muchas benzodiazepinas, entre ellas el clorazepato) tiene una potencia equivalente a la del diazepam, mientras que la del oxazepam es la mitad (su potencia inhibitoria del ligado al receptor BZ es del 93% y del 33% respectivamente)²³.

No producen depresión respiratoria, incluso a dosis alta (a no ser por vía i.v., especialmente en ancianos)³⁻⁵. No tienen efecto antipsicótico ni producen efectos extrapiramidales³⁻⁵. Sus efectos endocrinos no son generalmente tenidos en cuenta, pero se sabe que reducen la secreción de cortisol e incrementan la de hormona del crecimiento (figura 2)¹⁹; también reducen la secreción basal de TSH y la inducida por el frío²⁴, así como la elevación de prolactina inducida por estrés, haloperidol o fluoxetina más 5-hidroxitriptófano²⁴.

3. FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La absorción, distribución y eliminación de las benzodiazepinas muestra grandes variaciones interindividuales y depende de la dosis²⁵. Se absorben muy bien por vía oral; el pro-fármaco clorazepato experimenta hidrólisis ácida en el estómago y así se transforma en desmetil-diazepam, que es el que se absorbe; la presencia de alimento o de fármacos anti-colinérgicos, el tamaño de las partículas o la formulación en cápsulas hacen algo más lenta la absorción de las diferentes benzodiazepinas¹⁷.

La rapidez de paso a través de la barrera hematoencefálica depende de que sean más o menos lipofílicas; en general, todas la atraviesan con facilidad, pero el diazepam y el midazolam son especialmente rápidos, lo cual reclama precaución cuando se administran por vía i.v.¹⁷. En cuanto a la administración intramuscular, se debe recordar que la absorción del

diazepam (o el clorazepato) es errática e imprevisible, mientras que la del lorazepam (no disponible en España para este uso), el clonazepam o el midazolam es rápida y fiable¹⁷.

Para excretarse por la orina en forma hidrosoluble, las benzodiazepinas tienen que glucuronizarse previamente. Las 3-OH-benzodiazepinas (lorazepam, oxazolam) se glucuronizan directamente; las 2-ceto-benzodiazepinas (diazepam, clorazepato, bromazepam, ketazolam, flurazepam) han de sufrir previamente una oxidación o desmetilación, que da lugar a metabolitos activos de larga vida media; las triazolo-benzodiazepinas (triazolam, alprazolam) y las imidazo-benzodiazepinas (midazolam) pasan previamente a moléculas hidroxiladas, activas pero que se glucuronizan rápidamente. Las 7-nitro-benzodiazepinas (clonazepam, nitrazepam) experimentan reducción y acetilación para ser excretadas. El proceso de oxidación, hidroxilación o nitro-reducción está mediado por enzimas hepáticos del sistema del citocromo P450 (CYP), de modo que la metabolización se hace más lenta en condiciones de insuficiencia hepática; también se retarda en quienes son metabolizadores lentos, en virtud de un polimorfismo genético del citocromo P450 2C19 (que afecta aproximadamente a un 4% de la población europea y un 22% de la asiática), o cuando están presentes inhibidores de origen farmacológico (que en la práctica convierten al paciente en metabolizador más lento; lo contrario ocurre en presencia de sustancias inductoras) (tabla 3)^{5,26,27}.

La administración aguda de alcohol retarda la eliminación de las benzodiazepinas, pero la administración crónica la acelera²⁸. En voluntarios sanos se pudo observar que, en comparación con la cerveza sin alcohol, el whisky, la cerveza y el vino blanco (en dosis aproximada de 0,8 g de alcohol/kg) elevan los niveles sanguíneos del diazepam (10 mg p.o.) administrado a la vez que la bebida; este efecto es atribuible al aumento de la tasa de absorción de diazepam²⁹.

4. INDICACIONES DE LAS BENZODIAZEPINAS

Su principal aplicación se centra en el tratamiento de la ansiedad reactiva, cuando ésta desborda las capacidades del individuo y reduce su rendimiento; la ansiedad en grado ligero y manejable por el sujeto (mientras su funcionamiento no se ve comprometido) no requiere la ayuda de fármacos.

En los trastornos de ansiedad (trastorno de angustia o de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, algunos trastornos fóbicos, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés post-traumático), los ansiolíticos proporcionan alivio de la ansiedad, pero los antidepresivos de acción serotoninérgica ofrecen un beneficio más sólido y duradero, aunque menos inmediato. A dosis equipotentes no hay diferencia entre unas benzodiazepinas y otras; la posible tolerancia al efecto

TABLA 3. Sustratos e inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450 relacionados con los ansiolíticos e hipnóticos

| Isoenzima 2C19 | | Isoenzima 3A4 | |
|----------------|---------------------|---------------|-------------------------------------|
| Sustratos | Inhibidores | Sustratos | Inhibidores |
| Diazepam | Sulfafenazol | Alprazolam | Ketoconazol |
| Flunitrazepam | Fluvoxamina | Triazolam | Zumo de pomelo (naringenina) |
| Quazepam | Citalopram | Midazolam | Eritromicina |
| Clorazepato | Fluoxetina | Clonazepam | Fluvoxamina |
| Bromazepam | Moclobemida | Zolpidem | Nefazodona |
| Ketazolam | Nortriptilina | Bromazepam | Sertralina |
| Clobazam | | Diazepam | Nortriptilina |
| | | Clobazam | Omeprazol |
| | | | Cimetidina |

Nota: tabla basada en las referencias 5, 26 y 27. Se destacan en negrita los inhibidores intensos para cada citocromo. La carbamazepina, el fenobarbital y la rifampicina son inductores tanto del isoenzima 2C19 como del 3A4

terapéutico y los efectos adversos de las benzodiazepinas aconsejan al clínico otras alternativas farmacológicas a largo plazo^{2,30}. El perfil farmacológico (tabla 1) guía a la hora de elegir una determinada benzodiazepina; no obstante, en la tarea clínica se puede constatar que “cada paciente acaba por encontrar (según los peculiares efectos que experimenta) aquella que mejor le ayuda”⁵.

Para el tratamiento del insomnio (tabla 2), se recomienda usar fármacos con rápido comienzo del efecto hipnótico, vida media (de eliminación) corta o intermedia y eliminación no brusca sino progresiva. Se trata de evitar el efecto de resaca al día siguiente y el rebote del insomnio tras dejar el medicamento. Junto a los fármacos aquí descritos, es de destacar la utilidad como hipnóticos de algunos antidepresivos sedantes, a dosis que son infra-terapéuticas para la depresión: trazodona (50-150 mg), amitriptilina (25 mg), doxepina (25 mg), mianserina (30 mg) o, ya con efecto antidepresivo, mirtazapina (30 mg).

Los fármacos hipnóticos han de prescribirse con cautela, no sin una rigurosa evaluación previa, en la dosis mínima efectiva y durante cortos periodos de tiempo³¹. Antes se deben intentar medidas de higiene del sueño y tratamientos no farmacológicos, solos o asociados a medicación hipnótica³².

Las indicaciones de las benzodiazepinas son múltiples^{5,33}:

- Estados de ansiedad no psicóticos y también psicóticos (como tratamiento coadyuvante ansiolítico).
- Insomnio (tratamiento a corto plazo).
- Trastornos psicósomáticos.
- Síndrome de abstinencia de otros ansiolíticos o del alcohol.
- Espasmos musculares (diazepam, tetrazepam).
- Acatisia aguda por neurolepticos y síndrome de las piernas inquietas (clonazepam).

- Epilepsia (clonazepam o clobazam para *petit mal*) o epilepsia psicomotora.
- Para niños con convulsiones de origen no diagnosticado (diazepam i.v.).
- En pre-anestesia y exploraciones endoscópicas (midazolam, en gran parte sustituido por propofol).

5. EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES

Aunque las benzodiazepinas son fármacos seguros en cuanto al riesgo vital, no están exentas de efectos adversos. Cuando se utilizan como ansiolíticos o como miorelajantes, el problema es la somnolencia o sedación.

Si bien es objeto de controversia, el uso crónico de benzodiazepinas parece deteriorar las funciones cognitivas (procesamiento sensorial, memoria, etc.), que en gran parte se recuperan tras la supresión del medicamento; la principal limitación de estos estudios (en voluntarios sanos) es que carecen de un grupo control adecuado (como serían otros pacientes con trastornos de ansiedad y sin medicación)³⁴.

Pueden inducir amnesia anterógrada, especialmente las benzodiazepinas de alta potencia³⁵ y los hipnóticos de acción rápida (p.ej., midazolam)³⁶. De ello se deriva un beneficio en la pre-anestesia y en las exploraciones endoscópicas.

Conllevan un riesgo en la conducción de vehículos. El diazepam reduce el desempeño psicomotor sólo en las primeras horas, a pesar de su lenta eliminación, pues se produce tolerancia en el plazo de cinco horas; también altera la memoria de fijación, pero no la de evocación. Su principal metabolito, desmetil-diazepam, es la mitad de dañino sobre la coordinación psicomotriz y tiene menos interacción con el alcohol; también es menos dañino el clordiazepóxido, pero el lorazepam lo es más; en cambio, el clobazam es completamente inocuo³⁶. Los errores de coordinación viso-motriz inducidos por el

diazepam se incrementan significativamente cuando se combina con bebidas alcohólicas, interacción en la que se atribuye más importancia a los factores farmacodinámicos que a los farmacocinéticos²⁹. Las benzodiazepinas comercializadas como hipnóticos (nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam) son francamente deletéreas, tanto en el desempeño psicomotor como en el cognitivo; en este aspecto, la acción del triazolam dura poco tiempo, como consecuencia de su rápida eliminación³⁷.

En los ancianos, el principal riesgo es la ataxia y la depresión respiratoria; es preferible evitarlas o usarlas en dosis más bajas (nunca en ellos por vía i.v.); aumentan el riesgo de caídas y fracturas, aunque no más que otros psicofármacos³⁸. También incrementan en estas personas el riesgo de accidentes de tráfico, sobre todo con el consumo esporádico³⁹.

Aunque es infrecuente, las benzodiazepinas pueden producir agitación paradójica, por desinhibición, que en ocasiones termina en actuaciones agresivas; son más propensos a este efecto los ancianos, los niños y quienes tienen lesiones cerebrales o trastornos del control de los impulsos, y también es más frecuente con las triazolo-benzodiazepinas y con la administración i.v.⁴⁰.

A las benzodiazepinas también se les ha atribuido irregularidades menstruales (la ansiedad también puede provocarlas), disfunción sexual (a pesar de ello, a veces son útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil psicógena) y aumento del apetito^{3,4}.

En cuanto a su uso durante el embarazo⁴¹, las benzodiazepinas están clasificadas en cuanto a teratogenicidad en la clase D (“evidencia positiva de riesgo”), excepto el clonazepam, que está en la algo más benigna clase C (“no se puede descartar el riesgo”); el diazepam es prescrito frecuentemente por los obstetras y se admite su uso; no así el del alprazolam. Se recomienda, en su caso, vigilar la posible dependencia farmacológica en el feto o el recién nacido. Pasan a la leche materna, por lo que se aconseja evitarlos durante la lactancia, aunque se considera más seguros el clordiazepóxido y el lorazepam⁴¹. Como siempre, “se deben ponderar los beneficios frente a los riesgos”.

6. INTOXICACIÓN, ABUSO Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA

La sobredosis de benzodiazepinas no suele poner en peligro la vida; produce ataxia, somnolencia y adinamia. Además, se puede revertir con el antagonista fumazenil (*Anexate*), utilizado sistemáticamente en los servicios de urgencia para casos de sobredosis.

Aunque aparece habituación (tolerancia) a la sedación al cabo de dos semanas sin que se observe reducción del efecto ansiolítico⁴², se ha aducido que después de seis meses también el efecto ansiolítico se debilita y que ello favorece la escalada de dosis y círculo de tolerancia y dependencia⁴³. Presentan tolerancia y dependencia cruzadas con los barbitúricos y el alcohol, con los que se potencian sus efectos.

Es importante distinguir entre adicción y dependencia farmacológica o física; la adicción implica, entre otras cosas, el uso en busca del efecto euforizante; y depende de la rapidez del efecto y la vida media de eliminación⁴⁴. Se ha llegado a estudiar, en los politoxicómanos de Boston, la valoración de “volver a usar” atribuida a diferentes benzodiazepinas (en una escala de 0 a 16): la lista era encabezada por diazepam 20 mg (8,7 puntos) y seguida por alprazolam 2 mg (8,0), lorazepam 4 mg (6,8), diazepam 10 mg (6,3) y lorazepam 2 mg (6,0), para terminar en el placebo (3,3 puntos)⁴⁴.

El síndrome de abstinencia de benzodiazepinas ocurre si se suprimen después de un tratamiento prolongado (un mes) y con dosis a partir de 30 mg de diazepam; también cabe observar casos leves con menores dosis. Sus manifestaciones, de gravedad variable, son ansiedad, insomnio, anorexia, temblores, ataxia, alucinaciones. Además de reactivarse la ansiedad, lo específico de este síndrome de abstinencia son los acúfenos, los movimientos involuntarios y los cambios perceptivos⁴⁵. No se debe tratar con neurolépticos, sino con reducción gradual de la benzodiazepina o con hidroxicina; si es una benzodiazepina de acción corta (lorazepam, alprazolam), es preferible sustituirla por una de acción prolongada (clorazepato, ketazolam)³⁻⁵.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster JM. Cortex and mind: unifying cognition. Nueva York: Oxford University Press 2003.
2. Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:307-21.
3. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs, ed 14. Toronto: Hogrefe & Huber 2004.
4. Bazire S. Psychotropic drug directory 2005: the professionals' pocket and aide memoire. Salisbury: Fivepin Publishing 2005.
5. Gurpegui M. Guía de fármacos en Psiquiatría. Barcelona: Doyma; 2006.
6. Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem* 1979; 22:1-7.
7. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther* 2000; 88:213-27.
8. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:1-4.
9. Viola H, Wolfman C, Levi de Stein M, Wasowski C, Peña C, Medina JH, Paladini AC. Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa* (Tiliaceae). *J Ethnopharmacol* 1994; 44:47-53.
10. Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernández S, Medina JH, Paladini AC. 6-methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75:537-45.
11. Sand P, Kavvadias D, Feineis D, Riederer P, Schreier P, Kleinschnitz M, Czygan FC, Abou-Mandour A, Bringmann G, Beckmann H. Naturally occurring benzodiazepines: current status of research and clinical implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250:194-202.
12. Gallager DW, Tallman JF. Consequences of benzodiazepine receptor occupancy. *Neuropharmacology* 1983; 22:1493-8.
13. Young R, Glennon RA. Stimulus properties of benzodiazepines: correlations with binding affinities, therapeutic potency, and structure activity relationships (SAR). *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 93:529-33.
14. Sandford JJ, Argyropoulos SV, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology. *Pharmacol Ther* 2000; 88:197-212.
15. Basile AS, Lippa AS, Skolnick P. Anxiolytic effects: can less be more? *Eur J Pharmacol* 2004; 500:441-51.
16. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, Paladini AC. Overview--flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res* 1997; 22:419-25.
17. Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:533-52.
18. Keane PE, Simiand J, Morre M, Biziere K. Tetrazepam: a benzodiazepine which dissociates sedation from other benzodiazepine activities. I. Psychopharmacological profile in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245:692-8.
19. Hommer DW, Matsuo V, Wolkowitz OM, Weingartner H, Paul SM. Pharmacodynamic approaches to benzodiazepine action in man. En: Dahl SG, Gram LF, Paul SM, Potter WZ, eds. *Clinical pharmacology in psychiatry: Selectivity in psychotropic drug action – Promises or problems?* Berlin: Springer-Verlag 1987; p. 52-61.
20. Griebel G, Perrault G, Letang V, Granger P, Avenet P, Schoemaker H, Sanger DJ. New evidence that the pharmacological effects of benzodiazepine receptor ligands can be associated with activities at different BZ (omega) receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:205-13.
21. Margules DL, Stein L. Increase of "antianxiety" activity and tolerance of behavioral depression during chronic administration of oxazepam. *Psychopharmacologia (Berl)* 1968; 13:74-80.
22. de Visser SJ, van der Post JP, de Waal PP, Cornet F, Cohen AF, van Gerven JM. Biomarkers for the effects of benzodiazepines in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:39-50.
23. Nakatsuka I, Shimizu H, Asami Y, Katoh T, Hirose A, Yoshitake A. Benzodiazepines and their metabolites: relationship between binding affinity to the benzodiazepine receptor and pharmacological activity. *Life Sci* 1985; 36:113-9.
24. Grandison L. Actions of benzodiazepines on the neuroendocrine system. *Neuropharmacology* 1983; 22:1505-10.
25. McKenzie SG. Introduction to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7:623-7.
26. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24:347-55.
27. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32:333-41.
28. Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:69-75.
29. Laisi U, Linnoila M, Seppälä T, Himberg JJ, Mattila MJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of diazepam with different alcoholic beverages. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16:263-70.
30. Stevens JC, Pollack MH. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 2:21-7.
31. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician* 2007; 76(4):517-26.
32. Mendelson WB. Combining pharmacologic and nonpharmacologic therapies for insomnia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 5:19-23.
33. Hollister LE, Müller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader RI. Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(6 Suppl 1):1S-169S.
34. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 2:9-13.
35. Curran HV, Schiwy W, Lader M. Differential amnesic properties of benzodiazepines: a dose-response comparison of two drugs with similar elimination half-lives. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92:358-64.
36. Hennessy MJ, Kirkby KC, Montgomery IM. Comparison of the amnesic effects of midazolam and diazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 103:545-50.

- 37.** Linnoila M. Benzodiazepines and performance. En: Costa E, ed. *The benzodiazepines: from molecular biology to clinical practice*. Nueva York: Raven Press 1983; p 267-78.
- 38.** Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007; 30:171-84.
- 39.** Hebert C, Delaney JA, Hemmelgarn B, Lévesque LE, Suissa S. Benzodiazepines and elderly drivers: a comparison of pharmacoepidemiological study designs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:845-9.
- 40.** Gutierrez MA, Roper JM, Hahn P. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Am J Nurs* 2001; 101:34-9.
- 41.** Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; 53:39-49.
- 42.** Lader MH, Curry S, Baker WJ. Physiological and psychological effects of clorazepate in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:83-90.
- 43.** Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61:2121-8.
- 44.** O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 2:28-33.
- 44.** Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986; 315:854-9.