

## FARMACOLOGIA DE LAS BENZODIAZEPINAS Y DE LA TRANSMISIÓN GABAÉRGICA

Dra. Mabel Valsecia - Dr. Luis Malgor

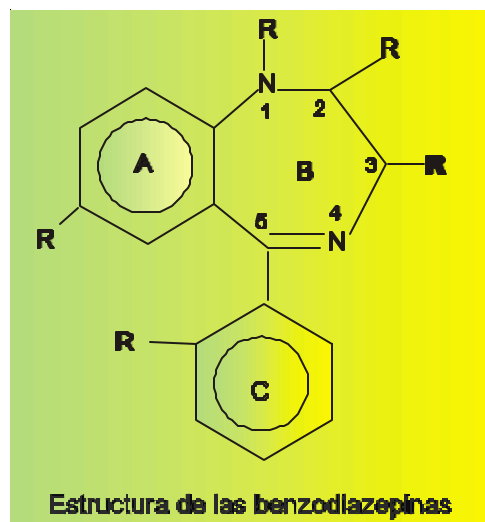
Las benzodiazepinas (BZ) (benzo 1,4, diazepinas), son psicofármacos sintéticos ansiolíticos cuyo uso clínico farmacológico comenzó en la década de 1960 con el primer agente, clordiazepóxido. Desde entonces se sintetizaron más de 2000 diferentes BZ aunque solo algunas de ellas alcanzaron uso clínico. Poseen en común las siguientes propiedades farmacológicas: Son ansiolíticas, sedativas-hipnóticas, miorelajantes, anticonvulsivantes, son útiles en la medicación preanestésica y con dosis mayores como inductores de la anestesia general y para el mantenimiento de la misma (en realidad producen amnesia de la memoria reciente o anterógrada). Estos agentes pueden también producir efecto orexígeno, disartria y ataxia con dosis altas. Su uso crónico e indiscriminado puede producir dependencia psíquica y física y ante la supresión brusca pueden desencadenar un síndrome de abstinencia con efectos contrarios a los que producían o efecto "rebote".

Posiblemente por sus propiedades ansiolíticas, las Bz son en la actualidad las drogas más ampliamente prescritas en el mundo y su utilización indiscriminada e irracional ha producido millones de usuarios crónicos.

### QUÍMICA

Químicamente están constituidas por un sistema anular heterocíclico formado por la unión de un anillo bencénico (A) y un anillo (B) que contiene dos átomos de nitrógeno, este es el anillo diazepínico, las benzodiazepinas importantes contienen un sustituyente 5 arilo en el anillo C, (5-aril-1,4 benzodiazepinas). Las diferentes sustituciones en los radicales originan

las distintas benzodiazepinas con predominio de algunas propiedades: ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes o antagonistas del receptor.



### MECANISMO DE ACCIÓN

Las BZ son agentes GABA agonistas indirectos (GABA: ácido gamma amino butírico) es decir que potencian o amplifican la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria. La administración de bicucullina o pirtazepina que son antagonistas o bloqueadores del receptor GABA-A, anulan las acciones de las BZ. Lo mismo ocurre experimentalmente cuando se administran inhibidores de la síntesis del GABA como la tiosemicarbazida. Es decir que las BZ necesitan una transmisión gabaérgica intacta para producir sus acciones farmacológicas.

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante del SNC de los mamíferos y se estima que entre el 30 y 50% de las sinapsis del cerebro son gabaérgicas. La síntesis y liberación del GABA no se encuentra bajo la influencia o el control de las BZ ya que estos procesos son controlados por mecanismos de autorregulación neuronal. Como las acciones de las BZ se deben a la acción reforzadora o amplificadora de la neurotransmisión gabaérgica es importante el conocimiento de la misma.

#### Biosíntesis del GABA:

El GABA se sintetiza en la terminación axonal y se almacena al igual que otros neurotransmisores en pools o vesículas sinápticas. Se sintetiza utilizando una vía alternativa del ciclo del ácido cítrico o de Krebs. La glucosa es captada por el axón y en el proceso glucolítico se produce ácido pirúvico. El piruvato es sustrato de la acetilcoenzima-A mitocondrial, ingresando así al ciclo del ácido cítrico. Reacciones enzimáticas encadenadas van produciendo ácido oxalacético y alfaetoglutarico, que por transaminación produce ácido glutámico que sale del ciclo por un shunt o vía colateral alternativa. Extramitocondrialmente, por acción de la enzima ácido glutámico decarboxilasa (GAD), el ácido glutámico se transforma en ácido gamma amino butírico (GABA) con liberación de CO<sub>2</sub>. Por otro lado el ciclo de Krebs continúa en la mitocondria formandose ácido succínico, acetilcoenzima A, oxalacético, etc.

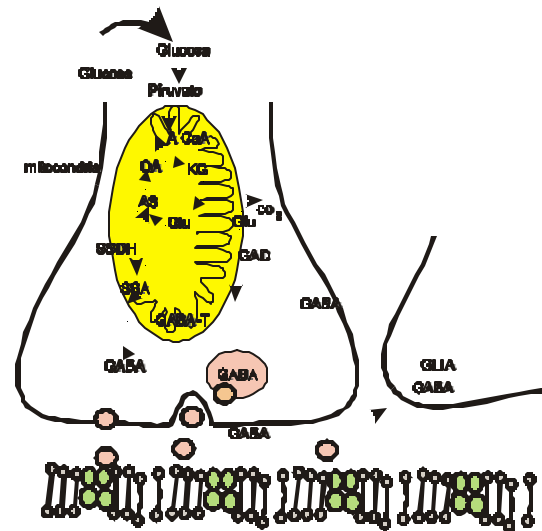
Una vez formado el GABA se almacena en vesículas sinápticas axoplasmáticas, de donde se libera al espacio intersináptico por un proceso de exocitosis. El GABA interacciona con receptores específicos en la membrana neuronal postsináptica. Luego de interaccionar con el receptor, la mayor parte de las moléculas de GABA sufren un proceso de recaptación activa en las terminales gabaérgicas y gliales (recaptación axonal y glial). El GABA recaptado por las terminaciones nerviosas puede ser reutilizado incorporandose a las vesículas sinápticas o metabolizado. El GABA es sustrato de la enzima GABA transaminasa (GABA-T) que por transaminación lo transforma en ácido succínico semialdehído (SSA). Este sufre oxidación por medio de la enzima succinilsemialdehído deshidrogenasa (SSDH)

y se transforma en ácido succínico. El ácido succínico en la mitocondria reingresa al ciclo de Krebs, pudiendo por esta vía contribuir a la síntesis de nuevo neurotransmisor.

Algunas drogas interfieren con el GABA, facilitando o amplificando sus acciones. Las BZ como vimos son gaba-agonistas indirectas. Otras drogas como el ácido valproico, que es un agente antiepiléptico inhibe a la GABA-T y a la SSDH, de ese modo, al inhibir la degradación del GABA aumenta la cantidad de GABA disponible para ser liberado incrementando sus efectos inhibitorios, aunque éste no es el único mecanismo de la acción antiepiléptica del valproato.

#### Receptores GABA:

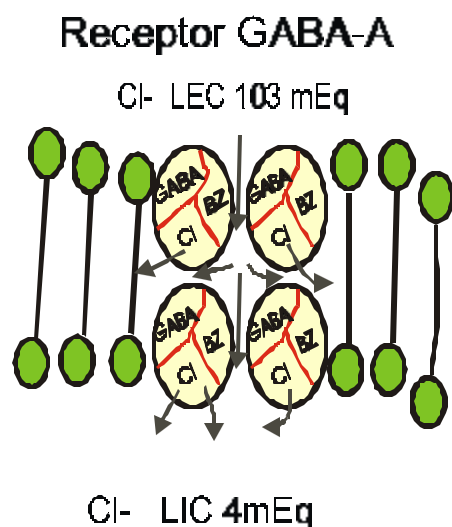
El GABA en el espacio intersináptico interacciona con sus receptores específicos. Han sido identificados por lo menos dos receptores con propiedades diferentes: el Receptor GABA-A y el Receptor GABA-B. El receptor GABA-A sería el más importante, es postsináptico y predomina a nivel cerebral supraespinal. Cuando se activa este receptor se desencadenan efectos inhibitorios por hiperpolarización. Opera con apertura de canales de cloro y aumento de la conductancia a este ion.



El receptor **GABA-B** es también inhibitorio pero predomina a nivel espinal y es preferentemente presináptico. Se ha postulado que la activación del receptor GABA-B puede reducir la liberación de neurotransmisores excitatorios como aspartato y glutamato. El receptor GA-

BA-B no tiene receptor para BZ. El Baclofeno, un agonista selectivo del receptor GABA-B desencadena efectos inhibitorios por bloqueo o inhibición de la entrada del calcio y/o aumento de la conductancia al potasio. Se producen de este modo los efectos antiespasticidad o mio-relajantes que posee este agente; siendo estas acciones útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos que cursan con rigidez y espasticidad muscular. Tiene la ventaja de producir menos efectos sedativos que las BZ. El antagonista del receptor GABA-B llamado Phaclofen revierte los efectos antiespasticidad.

El receptor **GABA-A**, es el más importante en cantidad y por su amplia distribución y es el que posee un sitio aceptor para BZ. Este receptor es postsináptico y de membrana. Es una molécula compleja formada por cuatro monómeros y cada uno de estos monómeros posee a su vez tres subunidades: 1-Un sitio receptor específico para el GABA, 2-Un sitio receptor o aceptor para BZ y 3-Un ionóforo de cloro (canal iónico). El ionóforo de cloro sería también el receptor para barbitúricos, picrotoxina y el etanol. El rol de una proteína llamada GABA modulina fue descartado en la actualidad.



Varias drogas actúan en el receptor GABA-A. El GABA ha sido utilizado en terapéutica pero sus efectos son muy poco evidentes ya que este aminoácido atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica. Por ello se buscaron GABA agonistas. Uno de ellos el **muscimol**, ha sido estudiado experimentalmente in  $\alpha$ -

tenso buscando el desarrollo de efectos anti-convulsivantes. El muscimol se une al sitio aceptor para GABA, en el receptor GABA-A y por eso es un GABA agonista directo. Sin embargo por su escasa vida media y el desarrollo de efectos colaterales tóxicos, no ha demostrado eficacia terapéutica hasta la actualidad. Además posiblemente, por sobre-ocupación del receptor o por el desarrollo de agonismo inverso puede desencadenar efectos contrarios a los buscados e incluso acciones convulsivas. También fue extensamente estudiada una prodroga llamada Progabide, que en el organismo se transforma en varios metabolitos activos, uno de ellos el GABA, que puede actuar como agente anticonvulsivante. Aunque los estudios iniciales a menudo demuestran la eficacia de los nuevos agentes, se debe recordar que el entusiasmo inicial para muchas drogas se puede esfumar con el tiempo (por ejemplo GABA gama vinílico, progabide, cinromide). Muchas de estas y otras drogas (flunarazina, zonisamida, gabapentina, lamotrigine, org 6370) aún están siendo investigadas o usadas en algunos países. Se están investigando otras drogas en modelos animales. La vigabatrina, una droga inhibidora irreversible de la enzima GABA-T (GABA transaminasa), ha demostrado poseer eficacia en el control de las crisis parciales, simples y complejas logró reducir un 50% de las crisis a más de un 50% de pacientes con epilepsia parcial simple o compleja refractaria a otras drogas.

**Los barbitúricos** son agentes depresores no selectivos del SNC de acciones hipnóticas, sedativas y anticonvulsivantes. También actúan en el receptor GABA-A. Su sitio aceptor o receptor es el ionóforo de cloro sobre el que producen una apertura persistente y el desarrollo de acciones inhibitorias. En dosis tóxicas pueden producir depresión respiratoria y muerte por paro respiratorio. Sus efectos son dosis-dependiente ya que estos agentes producen una apertura directa de los canales de cloro. Las BZ, por el contrario, tienen efectos limitados ya que dependen del GABA. Como veremos son GABA agonistas indirectos facilitando o incrementando la afinidad del GABA en su receptor. **La picrotoxina** es un estimulante del SNC y en dosis tóxicas puede producir convulsiones. Como puede observarse, un agente de acciones inversas a los barbitúricos. Ello ocurre porque la picrotoxina, en vez

de abrir el canal de cloro, lo bloquea en forma persistente y dosis dependiente.

**La bicuculina** es un antagonista del GABA y como tal ocupa competitivamente el receptor GABA-A en el sitio específico. Produce efectos estimulantes del SNC ,incluso hasta convulsiones. Pero sus acciones son indirectas, GABA-dependientes, y por eso limitadas.

El ion cloro juega un rol muy importante en las funciones del GABA y drogas relacionadas. El cloro está en mayor concentración en el líquido extracelular(103 mEq/l) que en el intracelular (4 mEq/l). Cuando las BZ de unen a su sitio aceptor en el complejo receptor GABA-A se produce una potenciación o facilitación de la acción del GABA sobre el ionóforo de Cl. El GABA produce una apertura del canal y una corriente iónica de Cl hacia el medio intracelular con la producción de un potencial postsináptico inhibitorio. En otras palabras, las BZ incrementan intensamente la afinidad del GABA por su receptor específico.

## BENZODIAZEPINAS ENDOGENAS

Desde la síntesis y la demostración de los efectos psicofarmacológicos de las BZ y el hallazgo posterior de receptores específicos para ellas, se pensó en la existencia de alguna sustancia endógena capaz de producir la activación de esos receptores. En los últimos años se logró aislar del cerebro de mamíferos una sustancia que podría ser la BZ endógena, **el N-desmetildiazepan**. Este agente está siendo aún estudiado, desarrolla los mismos (o similares) efectos que las BZ pero todavía existen algunas dudas sobre su real origen endógeno. El N-desmetildiazepan fue también aislado de algunos vegetales como la papa, el trigo y algunos hongos por lo que podría ingresar al organismo por vía digestiva. También se encuentra en la leche, huevos y cereales. Sin embargo, numerosos estudios parecen indicar que sería la BZ natural.

Recientemente (N.Eng.J.Med.325:473,1991), se ha relacionado la génesis de la encefalopatía o coma hepático con la presencia de BZ endógenas en concentraciones elevadas en cerebro de los pacientes. Ello pudo determinarse a través del efecto beneficioso de la

administración del antagonistas de las BZ como el flumazenil y el Ro 15-4513. Esta novel hipótesis se encuentra en pleno desarrollo necesitando una corroboración posterior.

En experimentos animales en ratas se halló un agonista inverso endógeno del receptor de BZ, el péptido DBI (diazepam binding inhibitor) que se encuentra tanto en neuronas como en la glía, y sus fragmentos activos, las llamadas beta carbolinas tendrían acciones ansiógenas-proconvulsivas, debido a sus acciones agonistas inversas del receptor de BZ. La pregunta es porqué existe un mecanismo endógeno productor de ansiedad, podría especularse que actuaría en determinadas situaciones para la supervivencia y en lugar de "ansiedad" deberíamos decir "miedo", o sino el grado de ansiedad que se entiende como "alerta", el cual muchas veces es necesario incluso para el aprendizaje.

Se ha propuesto que el material tipo benzo-diazepina endógena (probablemente N-desmetildiazepam) liberado en situaciones de stress intenso en el septum, amígdala y el hipocampo podría producir disminución del aprendizaje por disminución de los procesos de consolidación de la memoria reciente. Los antagonistas del receptor de BZ (flumazenil) y los agonistas inversos (DBI) se oponen a estos efectos y en determinadas circunstancias pueden favorecer el aprendizaje (Izquierdo y Medina. GABA receptor modulation of memory: the role of the endogenous benzodiazepines. Trends in Pharmacol.Sci. 12, 260-65, 1991)

Parecería, por lo expresado, que las benzodiazepinas agonistas naturales jugarían un rol fisiológico amnesiante.

Cuando se utilizan crónicamente las benzodiazepinas se altera la capacidad de respuesta de los receptores y los mecanismos de "ajuste" fisiológico mediados por las sustancias endógenas agonistas y agonistas inversas..

La amplificación de mecanismos gabaérgicos, como vimos, produce efecto ansiolítico. Se sabe que las benzodiazepinas disminuyen mecanismos **serotoninérgicos** en el SNC y que la utilización de antagonistas de serotonina o la interrupción experimental de vías sero-

toninérgicas ascendentes (núcleos del rafe: vía septohipocampal) produce efectos anticonflicto (acción ansiolítica experimental). Parecería que las BZ al estimular la acción del GABA inhibe la vía serotoninérgica septohipocampal. Sería ideal poder inhibir esta vía y conseguirían efectos ansiolíticos sin las otras acciones, sedantes, miorelajantes, anticonvulsivantes, etc. que son indeseables al tratar la ansiedad. Pero los antiserotoninicos clásicos son inespecíficos. Existen drogas agonistas de receptores presinápticos de serotonina (5HT1A) que inhiben la liberación de 5HT en esta vía como la buspirona, gepirona e ipsapirona que son ansiolíticos sin producir efecto miorelajante, sedante y no producen adicción, pero su efecto ansiolítico tiene una latencia de una semana o más. También se estudian antagonistas de 5HT2 como el ritanserín y de 5HT3, el ondansetrón, aunque los resultados son insuficientes hasta ahora.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS BENZODIAZEPINAS. Receptores de benzodiazepinas.

En general todas las BZ comparten propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes y miorelajantes. Sin embargo muchas de las BZ tienen una acción predominante sobre algunas de las mencionadas acciones, lo que permite su clasificación de acuerdo a las mismas.

Por ejemplo algunas BZ son más ansiolíticas que hipnóticas o a la inversa, debido a que poseen una mayor afinidad por un determinado subtipo de receptor de BZ. En tal sentido fueron demostrados dos subtipos de receptores BZ1 ( $\omega_1$ ) y BZ2 ( $\omega_2$ ), los cuales son centrales y se ubican en el receptor GABA-A, también se hallaron receptores de tipo "periférico" sin relación con el receptor GABA-A, los cuales son denominados  $\omega_3$ , no parecen mediar ninguna de las acciones psicofarmacológicas de las benzodiazepinas.

**Receptor BZ1 u  $\omega_1$ :** este receptor al ser activado produce predominantemente efectos hipnóticos y miorelajantes. Su distribución es más amplia en la sustancia reticular, corteza e hipocampo. Posiblemente la activación y sobreocupación de BZ1 de hipocampo sea responsable de los efectos amnésicos de las BZ.

(antes se pensaba justamente lo contrario que el BZ1 era ansiolítico). El quazepam (una benzodiazepina) y el zolpidem (una imidazopiridina) son agonistas selectivos de los receptores BZ1 se utilizan como hipnóticos.

**Receptor BZ2 u  $\omega_2$ :** es un receptor que al ser activado produce un efecto ansiolítico predominante. No está muy bien caracterizado, tiene una muy amplia distribución aunque predomina en sistema límbico y cerebelo. Todavía no hay agonistas selectivos de BZ2.

Muy recientemente se han desarrollado algunas drogas agonistas parciales del receptor de BZ, siendo una de las más estudiadas el bretazenil. Se ha sugerido que las neuronas que median las respuestas ansiolíticas y anticonvulsivantes poseen una mayor densidad de receptores con respecto a otras neuronas que median los efectos indeseables como sedación tolerancia y adicción. Estos hallazgos generan interesantes expectativas sobre potenciales usos terapéuticos. Los agonistas parciales son drogas de baja eficacia o actividad intrínseca por lo que se disminuirían los problemas de sobredosis, la tolerancia por regulación en descenso de los receptores (down regulation) y de adaptación o dependencia.

La posibilidad de contar en clínica con agonistas parciales radica en tener agentes con propiedades solo ansiolíticas o anticonvulsivantes que a las dosis habituales no produzcan sedación ni relajación muscular, ataxia o tolerancia.

El clonazepam es también un agonista parcial central. No posee acciones periféricas, los efectos hipnóticos son débiles a dosis terapéuticas y producen un menor desarrollo de tolerancia con respecto a los agonistas totales. Posee sin embargo acciones anticonvulsivantes en mioclonos infantiles y petit mal refractario a otras drogas. Recientemente también se lo halló útil en el tratamiento de ataques de pánico.

La aplicación de técnicas de biología molecular para estudiar receptores de BZ, ha puesto de manifiesto que la división en receptores BZ1 y BZ2 sería insuficiente.



Los receptores de las BZ son principalmente centrales y están asociados al receptor GABA-A. Como vimos, existen además receptores BZ-periféricos, no neuronales y no asociados al receptor GABA-A, estos receptores predominan en la corteza adrenal, hígado, riñón, corazón y en la glía. Al ser activados estos receptores inhiben procesos calcio dependientes como la actividad de proteinkinasa activada por calmodulina calcio.

#### BENZODIAZEPINAS PRINCIPALMENTE ANSIOLÍTICAS

##### Vida media prolongada (>24 h)

\*DIAZEPAM (Valium, Lembrol, Plidan)  $t_{1/2}$  50 h  
NDDz: 73h (full agonista)  
BROMAZEPAM (Lexotanil) 8 a 32 hs  
CLORDIACEPOXIDO (Librium)  $t_{1/2}$  5 a 30 h  
CLOBAZEPAM O CLOBAZAM (Karidium)  $t_{1/2}$  24 h (metabolitos 106 h)  
KETAZOLAM (Ansieten)  $t_{1/2}$  50 h (semeante diazepam)

LOFLAZEPATO (Victan) (no existen ensayos clínicos ni otros estudios farmacoepidemiológicos con este agente)

##### CLOXAZOLAM (Tolستان) $t_{1/2}$ 2hs

#CLORAZEPATO (Tranxilium, Moderane) 2h

#PRAZEPAM (Equipaz) 1 a 3h

**#Prodrogas: se transforman en N-desmetildiazepam  $t_{1/2}$  73 h**

##### Vida media intermedia (<24 h)

LORAZEPAM (Trapax, Emotival)  $t_{1/2}$  14 h  
OXAZEPAM (Nesontil)  $t_{1/2}$  14 h  
TEMAZEPAM (Lenal, Cerepax)  $t_{1/2}$  11 h  
ALPRAZOLAM (Xanax, Alplax)  $t_{1/2}$  12h +- 2h

#### BENZODIAZEPINAS PRINCIPALMENTE HIPNÓTICAS

##### Vida media prolongada (>24h)

NITRAZEPAM (Mogadan) 26h  
FLURAZEPAM (Natan, Somlan) 2 a 3 hs pero el metabolito activo n-desalkil-flurazepam dura 74 +/- 24h

##### Vida media intermedia (<24 h)

FLUNITRAZEPAM (Rohypnol, Primun) 15 h

ESTAZOLAM (Somnatrol) 6-24 h  
LORMETAZEPAM (Loramet)  
LOPRAZOLAM (Dormonox)  $t_{1/2}$  15 h

##### Vida media corta (< 6h)

MIDAZOLAM (Dormicum) 1.9h +- 0.6h  
QUAZEPAM(Hipnodane) 6 h  
TRIAZOLAM < 6h(se retiró del mercado por reacciones adversas severas en SNC)

#### BENZODIAZEPINAS PREDOMINANTEMENTE ANTICONVULSIVANTES

CLONAZEPAM (Rivotril) (23 h)  
{mioclonos infantiles y petit mal refractario}  
DIAZEPAM (Valium)  
{estado de mal epiléptico}  
LORAZEPAM (Trapax)  $t_{1/2}$  14 h  
{estado de mal epiléptico}

#### BENZODIAZEPINAS ESPECIALES Y COMPUESTOS RELACIONADOS

##### Agonistas BZ1 selectivos:

ZOLPIDEM (Acción hipnótica)  $t_{1/2}$  2 h  
ZOPICLONA (Insomnium)  $t_{1/2}$  5-6 h(estructura no benzodiazepínica agonista BZ1 u omega 1)

##### Agonista parcial:

BRETAZENIL

##### Agonistas inversos:

SARMAZENIL (revierte efectos narcóticos del etanol)  
BETA CARBOLINAS (Metil beta-carbolina-3-carboxilato)

##### Antagonista de las BZ:

FLUMAZENIL (Lanexat) 1 h

El clorazepato y el prazepam son en realidad prodrogas que se transforman en N-desmetildiazepam, metabolito activo, en hígado y aparato gastrointestinal. El lorazepam y el oxazepam, por otra parte se metabolizan directamente por glucuroconjugación, sin previa oxidación como la mayoría de las BZ. El alprazolam es una BZ atípica debido que además es antidepresiva.

El midazolam, BZ hipnótica, por su acción rápida y efectos amnésicos se combina frecuentemente con el fentanilo (hipnoanalgésico) en procedimientos de anestesia general.

El diazepam es agonista total de los receptores BZ1 (u omega 1) y BZ2 (u omega 2) a los que activa en igual proporción. También activa a los receptores periféricos de BZ (omega 3) no acoplados al GABA, es el agente prototipo de las BZ.

El flumazenil o flumazepil, es un antagonista que bloquea los receptores BZ1 y BZ2. No produce cambios conformacionales, ocupa el receptor e impide la interacción del mismo con las BZ. De esta manera el receptor GABA opera exclusivamente por la acción de dicho neurotransmisor. La utilización del flumazenil se orienta en el tratamiento de intoxicaciones por BZ y por agentes depresores del SNC. También en la recuperación de la anestesia general con previo uso de BZ en la inducción.

El bromazepam, es la BZ de mayor comercialización en la Argentina y en otros países.

El zolpiden es un agonista selectivo BZ1 (predominantemente hipnótico). También produce efectos miorrelajantes y anticonvulsivantes.

La metilbetacarbolina 3 carboxilato (MBCC) es un agonista inverso del receptor de las BZ, es decir que posee afinidad por el receptor BZ, pero su eficacia o actividad intrínseca induce efectos inversos sobre el mismo: Ansiedad intensa, agresividad, excitación y hasta convulsiones. El síndrome de abstinencia que se produce por la brusca supresión de BZ se debería en parte por lo menos, a la acción de agonistas inversos endógenos, aunque también podría existir regulación en descenso o down regulation de los receptores BZ.

El sarmazepil o sarmazenil es un agonista parcial inverso del receptor de BZ, que bloquea en forma relativamente selectiva los efectos narcóticos del etanol.

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS BENZODIAZEPINAS

La mayoría de las acciones de las BZ son centrales: Acción ansiolítica, orexígena, sedativa, hipnótica, miorrelajante y anticonvulsivante. Algunas de las BZ como el alprazolam, poseen además acciones antidepresivas, que se ponen de manifiesto luego de aproximadamente 15 días de utilización.

A nivel periférico solo se han descripto dos acciones farmacológicas de las BZ, vasodilatación coronaria cuando se administra por vía intravenosa y bloqueo neuromuscular tipo curare, cuando se administran en dosis suprafarmacológicas.

Las BZ son depresoras selectivas del SNC. Aunque poseen el mismo perfil farmacológico existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que permiten seleccionarlas en su indicación clínica.

**Acción ansiolítica:** A raíz de estas acciones las BZ están indicadas en cuadros de ansiedad y stress acompañados de tensión nerviosa y aprehensión. Su utilización debe ser siempre por cortos períodos de tiempo en cuadros agudos a fin de evitar el desarrollo de dependencia física. Las acciones ansiolíticas parecen ocurrir merced a la acción de las BZ sobre receptores del sistema límbico (amígdala, hipotálamo medio, hipocampo y núcleos del septum) y del área gris periacueductal, potenciando la inhibición gabaérgica y disminuyendo la actividad de neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que se activan en situaciones de temor o ansiedad.

La tolerancia a los efectos ansiolíticos se desarrolla más lentamente que para los efectos hipnóticos; sin embargo luego de 30 a 60 días de tratamiento continuo con estos agentes deja de observarse con claridad la superioridad de estos fármacos frente al placebo.

**Acción orexígena:** Las BZ producen un incremento del apetito posiblemente por activación de receptores hipotalámicos del centro del apetito, que también pertenecen al sistema límbico. A raíz de esta acción las BZ pueden producir un incremento del peso corporal.

**Acción miorrelajante:** Las BZ producen una acción miorrelajante, hipotonía muscular sin afectar la locomoción normal. El efecto es

central por depresión de circuitos polisinápticos en áreas supraespinales. Salvo en dosis muy altas, no actúan a nivel periférico. El efecto miorrelajante puede producir disartria por relajación de los músculos de la lengua. El efecto miorrelajante es de utilidad en el estado de mal epiléptico y en el tratamiento del tétanos. Para este efecto miorrelajante se desarrolla rápida tolerancia.

#### **Sedación- hipnosis**

Es raro encontrar en la actualidad un insomnio verdadero, es decir que no responda en forma secundaria a otra patología de base. Se debe hacer un buen diagnóstico de la patología y en muchos casos no es necesario prescribir hipnóticos. Si se realiza tratamiento debe ser breve, para evitar el desarrollo de tolerancia y dependencia.

Las BZ producen sedación (etapa previa al sueño) y también son inductoras del sueño. Estos efectos se desarrollan por activación de los receptores BZ1 ubicados en área gris reticular del mesencéfalo, centro de la vigilia. Algunas BZ son más hipnóticas que ansiolíticas (Flurazepam, flunitrazepam, midazolam). Estos agentes actúan en forma selectiva sobre algunas de las etapas del sueño, por eso es conveniente considerar aspectos de la fisiología del sueño.

#### **Etapas del sueño:**

Los REM (rapid eye movement) son movimientos oculares involuntarios que aparecen fisiológicamente en determinada fase del sueño y que permite clasificarlo en sueño no-REM y sueño REM.

**Sueño no-REM:** Incluye las siguientes etapas iniciales del sueño:

0 - Despierto

1 - Sueño descendente (dormitar, cabeceo)

2 - Sueño inequívoco (fácil de despertar, etapa más importante del sueño no-REM)

3 - Sueño profundo (difícil de despertar)

4 - Sueño cerebral (muy profundo, muy difícil de despertar. En esta etapa puede ocurrir sonambulismo y terror nocturno)

**Sueño REM:** en esta etapa aparecen los movimientos oculares rápidos. Ocurren sueños recordables, desinhibidos, sexuales, pesadi-

llas y el cuerpo está relajado. En el sexo masculino puede ocurrir erección. Las BZ deprimen el sueño REM. Los sueños o ensueños ocurren preferentemente en esta etapa.

El orden de las etapas del sueño sería el siguiente: 01-2-3-4-REM. La etapa cero puede repetirse sobre todo en pacientes insomnes. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos y se repiten varias veces durante las horas del sueño. Las BZ disminuyen el tiempo de latencia, el número de despertares y el tiempo transcurrido en etapa cero. Concretamente disminuyen las etapas 0 - 1, incrementan el tiempo de la etapa 2 ( que es la fracción principal del sueño no REM) y reducen o acortan las etapas 3 - 4, con tendencia a suprimir la etapa 4. Por eso las BZ son útiles en el tratamiento del sonambulismo y el terror nocturno. El efecto más importante sería la prolongación de la etapa 2 que imparte una sensación de sueño profundo y refrescante y la disminución del sueño REM. También producen una prolongación del tiempo total del sueño.

La administración de BZ para inducir sueño debe ser cuidadosa y por cortos períodos de tiempo. La utilización por más de dos o tres semanas induce con mucha frecuencia, ante la supresión, un efecto rebote, por dependencia física. En estos casos es dable de observar un insomnio pertinaz, irritación y tensión psíquica, que se confunden fácilmente con los síntomas iniciales. Puede también aumentar el sueño REM, las pesadillas y el tiempo total de la etapa cero (despierto). Por ello es racional retirar la medicación hipnótica gradualmente. La dependencia a las BZ hipnóticas por el uso masivo que se hace de las mismas, es uno de los problemas médicos más importantes en la actualidad.

El uso crónico de BZ como hipnóticas induce tolerancia para este efecto, a tal punto que ya a los 30 días de iniciado el tratamiento no se observan diferencias entre estos fármacos y el placebo en el tiempo total de sueño REM, en el tiempo total de sueño de la fase 2, ni en el número de despertares.

Existen diferentes tipos de insomnio: de conciliación, insomnio medio e insomnio tardío; la elección de la BZ hipnótica depende del cua-



dro. La mayoría de los hipnóticos utilizados son BZ de rápido comienzo de acción que pierden el efecto en pocas horas, para evitar cansancio o falta de lucidez en la mañana siguiente (hang over). Las BZ de acción corta o ultracorta estarían indicadas en insomnio de conciliación o medio, que por su rápido metabolismo no presentan hang-over, pero se deben discontinuar gradualmente para evitar el efector rebote, ya que el riesgo es mayor con las BZ de acción corta que las de vida media larga.

**Acción anticonvulsivante:** Varias BZ son anticonvulsivantes, aunque solo el CLONAZEPAM se utiliza para el tratamiento crónico de la epilepsia. En recientes estudios electrofisiológicos y de comportamiento se demostró que el clonazepam posee menor actividad intrínseca que el diazepam, debido a que el clonazepam es probablemente un agonista parcial, es por ello que posee menor desarrollo de tolerancia que el diazepam. El clonazepam es un antiepiléptico de amplio espectro, pero en tratamientos prolongados puede desarrollar tolerancia a los efectos anticonvulsivantes, letargo, fatiga y sueño, incoordinación muscular y ataxia, perturbación de la conducta (en niños sobre todo se observa agresividad y dificultad para concentrarse), si se suspenden bruscamente pueden producir un estado de mal epiléptico, por todo ello solo estarían indicadas en mioclonos infantiles o en crisis de ausencias atípicas o refractarias a otro tratamiento.

En el estado de mal epiléptico se utiliza el diazepam por vía intravenosa, en otros países también se utiliza el lorazepam por la misma vía. En niños, sobre todo cuando no se encuentra una vía permeable se pueden utilizar estos agentes por vía rectal (administrando el contenido de la ampolla en el recto). Estos agentes también son útiles en las *convulsiones tetánicas o por intoxicaciones*, reduciendo las descargas espontáneas y bloqueando todo tipo de actividad convulsiva, ya sea de origen químico o por electroshock.

Las BZ no eliminan la descarga anormal del foco, sino que impiden la difusión del mismo o la propagación posttetánica de la descarga. La depresión de los circuitos polisinápticos (ac-

ción miorelajante) también contribuye al efecto antiepiléptico.

**Electroencefalograma:** Los efectos de las BZ sobre el EEC son semejante a los que producen otros hipnóticos. El cambio de actividad ocurre más en áreas Rolandica y frontal que en otras partes del cerebro. Diferente a los barbitúricos hay pequeña o ninguna extensión posterior.

**Acción anestésica general y medicación preanestésica:** Algunas BZ se utilizan como inductores de la anestesia general debido a que a dosis altas aumentan sus efectos depresores sobre el SNC, estos agentes no causan una verdadera anestesia general, no producen profunda analgesia o anestesia y no se logra una suficiente relajación para realizar una cirugía. En realidad estos agentes producen amnesia anterógrada, *deterioro en la consolidación de la memoria reciente*, creando una *ilusión de anestesia*. A diferencia de los barbitúricos que son depresores no selectivos del SNC. Actualmente se utiliza en anestesiología una BZ de vida media corta, como el MIDAZOLAM, para producir inducción a la anestesia o para realizar maniobras ortopédicas, como la reducción de fracturas, se utiliza el midazolam asociado al fentanilo (hipnoanalgésico potente) que por vía intravenosa actúa en 1-3min. y para ambos agentes existen antagonistas competitivos, para el primero el antagonista se llama flumazenil y para el segundo agente la naloxona. Esta combinación puede utilizarse en lugar de tiopental sódico en anestesiología.

El DIAZEPAM, debido a su efecto ansiolítico y amnésico, puede utilizarse como medicación preanestésica, pudiendo por ejemplo administrarse 10 mg de diazepam, por vía oral, la noche anterior a la cirugía. El diazepam puede utilizarse también como inductor a la anestesia general. Se administran 20 mg de diazepam, por vía intravenosa, previo a la anestesia general con líquidos volátiles o gases anestésicos. El diazepam se emplea también de este modo en endoscopías. En terapia intensiva se utiliza para intubación naso u orotraqueal, para conectar pacientes conscientes o comatosos al respirador automático. También el flunitrazepam se puede utilizar del mismo modo.

Las BZ de acción ultracorta como el midazolam suelen también utilizarse como medicación preanestésica y también en suturas sencillas en niños (por vía nasal).

**Efectos sobre la memoria:** Tanto en personas sanas como en animales de experimentación se observó que las BZ afectan las tres fases de la memoria: Adquisición, retención y evocación. Aunque esto puede ser indeseable en la mayoría de las situaciones terapéuticas, es uno de los fundamentos del uso de estos agentes en la medicación preanestésica. Se ha demostrado que las BZ inducen amnesia del acto quirúrgico y sus preparativos, lo cual es deseable para el paciente.

**Efectos sobre la respiración:** Las BZ tienen pocos efectos sobre la respiración, pero se vio que estos agentes pueden afectar el control ventilatorio durante el sueño en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en insuficientes cardíacos y en ancianos pudiendo producir apneas peligrosas durante el sueño. Las dosis preanestésicas de diazepam, flurazepam o midazolam pueden disminuir la ventilación alveolar y producir acidosis respiratoria. Estos efectos se deben a disminución del manejo hipóxico y no del hipercápnico ya que la respuesta a la CO<sub>2</sub> no se altera, salvo con dosis muy altas de lorazepam se logró disminuir la respuesta a la CO<sub>2</sub>.

La disminución de la ventilación alveolar y PO<sub>2</sub> y el incremento de la PCO<sub>2</sub> puede producir narcosis por CO<sub>2</sub> en pacientes con EPOC, pudiendo ocurrir apneas durante la anestesia o cuando se combinan con opioides.

**Efectos sobre el aparato cardiovascular:** Las BZ no son depresoras del centro vasomotor. Las acciones sobre el aparato cardiovascular son menores salvo en intoxicación severa. Las dosis hipnóticas no afectan la función cardiovascular en el hombre. Las dosis anestésicas pueden disminuir la presión arterial y aumentar la frecuencia cardíaca. Debe recordarse que el vehículo de la forma farmacéutica parenteral, es el polietilenglicol que es un polialcohol y es un depresor inespecífico del SNC.

**Otras acciones farmacológicas:** Las BZ ejercen efectos depresores sobre el útero, especialmente el grávido. Si se utilizan durante el parto pueden producir hipotonía, hipotermia y depresión respiratoria en el neonato.

Las BZ protegen en parte frente a las úlceras de stress en la rata, y reducen la secreción ácida nocturna en el hombre, por lo que suelen utilizarse como coadyuvantes en el tratamiento de la úlcera, aunque hasta ahora hay pocas evidencias de un efecto directo sobre el aparato gastrointestinal.

## EFFECTOS COLATERALES

Las benzodiacepinas son drogas poco tóxicas, con un amplio margen de seguridad, los efectos colaterales se relacionan directamente con la **automedicación y la medicación crónica o excesiva**.

Los efectos colaterales son parcialmente dosis-dependientes, por ejemplo 30 mg de flurazepam empeoran la performance y las respuestas cognitivas si se comparan con 15 mg de la misma droga. El riesgo de efectos colaterales sobre el SNC aumenta con la edad y la dosis.

Los efectos colaterales como aturdimiento, lasitud, incoordinación motora, ataxia, debilitamiento de funciones psicomotoras y mentales, desorganización del pensamiento, confusión mental, disartria, amnesia anterógrada, boca seca y gusto amargo. Los conocimientos parecen afectarse menos que la performance motora. Todos estos efectos impiden la conducción con destreza, en horas de sueño no se notan, pero la persistencia en horas de vigilia puede ser peligrosa. Se sabe actualmente que las BZ aumentaron el número de accidentes de tránsito.

Otros efectos indeseables de las BZ son cefalea, debilidad, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Con menos frecuencia puede observarse dolor articular, dolor de pecho o incontinencia.

Como vimos, las BZ producen *amnesia anterógrada* con pérdida de la memoria reciente, debido a que impiden la consolidación de la

memoria por activación de receptores ubicados en hipocampo, este efecto amnésico puede antagonizarse con la naloxona que es un antagonista de los receptores opiodes, capaz de facilitar la memoria.

Se ha determinado que el **lorazepam y el triazolam** son las BZ con mayor incidencia de amnesia.

La ataxia se produce por activación de receptores de BZ del cerebelo, que son capaces de disminuir las descargas de las células de Purkinje.

### Efectos paradójales o psicológicos adversos

Las BZ pueden producir efectos paradójales, pudiendo aumentar la incidencia de pesadillas, principalmente en los primeros días de utilización como hipnóticos.

En algunos pacientes se observó locuacidad, ansiedad, irritabilidad, taquicardia y sudoración. En otros casos se observó comportamiento desinhibido y grotesco, no se sabe si se debe a un desorden emocional primario potenciado por la droga o si son producidos por las BZ.

Aumento de secreción bronquial y salival en niños que reciben BZ antiepilépticas.

Aumento de peso y del apetito (acción orexígena)

Retención urinaria y glaucoma agudo.

### TERATOGENIA

En animales de experimentación, ratas principalmente se observó que las BZ aumentan la incidencia de fisura labio-palatina.

Las madres tomadoras de BZ pueden ocasionar síndrome de abstinencia en el neonato, que se hace evidente varios días después del nacimiento, debido al clearance más lento, observándose irritabilidad y llanto incontrolable.

En madres medicadas con BZ durante el parto se ha observado hipotonía, hipotermia y depresión respiratoria del RN.

Lo más grave y que probablemente pasa desapercibido en el momento del nacimiento es la **teratogenicidad del comportamiento** que pueden padecer los hijos de tomadoras de BZ. Las BZ utilizadas por la madre pueden producir en el niño trastornos de conducta, de memoria, de aprendizaje, cambios de comportamiento; por ej. comportamiento de sumisión, anestesia afectiva, es decir que no se observa una malformación estructural, sin embargo se afecta el sistema nervioso del embrión-feto, observándose dicha afectación durante el desarrollo y crecimiento.

**Abuso y dependencia son los peligros más serios de las benzodiacepinas, se pueden evitar con una prescripción precisa y por cortos períodos de tiempo.**

### FARMACOCINETICA

Las propiedades físico-químicas y farmacocinéticas de las BZ influyen mucho sobre su utilidad clínica.

Todas las BZ son bases orgánicas débiles, son muy liposolubles y se absorben rápido y completamente por vía oral, salvo el clorazepato que es una prodroga y se descarboxila rápidamente en el jugo gástrico a N-desmetildiazepam (o nordiazepam) y luego se absorbe por completo. El midazolam es el compuesto más liposoluble y el flumazenil el menos liposoluble. La absorción por vía i.m. es irregular, en caso de ser necesaria la vía parenteral, la de elección es la i.v. Generalmente, el solvente que poseen es el polietilenglicol, es un polialcohol muy irritante que hace precipitar la BZ en el tejido muscular y por lo tanto se absorbe mal la droga. En caso de elegirse la vía i.m., el músculo que se prefiere es el deltoides y la inyección debe ser profunda para evitar pérdida de biodisponibilidad en el tejido adiposo. El lorazepam es la única BZ que se absorbe completamente por v.i.m.

Cuando se administran por vía oral a los 30min. aparecen los efectos ansiolíticos o

hipnóticos. Como vimos, son muy lipofílicas, el comienzo de acción después de una dosis oral refleja el grado de absorción gastrointestinal (aproximadamente 30 min.); la duración de acción demuestra el porcentaje de distribución en tejidos periféricos, el grado de unión a proteínas plasmáticas y el porcentaje de clearance y eliminación.

Las BZ son transportadas por la circulación sistémica a la circulación cerebral capilar, estos agentes tienen alto grado de unión a proteínas plasmáticas 80-95%, albúmina principalmente y debido a su escasa fracción libre pasan poco al líquido cefalorraquídeo.

La BZ más soluble es el diazepam, es por ello que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, realiza un rápido equilibrio entre la sangre y el tejido cerebral y se concentra en este último.

Otras BZ menos liposolubles como el lorazepam difunden con menor extensión y rapidez al cerebro, aunque finalmente (aprox. 30 min.) se logra el equilibrio entre la sangre y el cerebro. Como sabemos, solo la fracción libre es farmacológicamente activa y es la que difunde a través de las membranas biológicas. La alta unión a proteínas plasmáticas también influye en la cantidad de droga captada por el cerebro, así la concentración de droga libre en plasma refleja la concentración cerebral (A.J. Medicine, March, 90).

El volumen de distribución aparente es amplio (1-2 litros/kg), debido a que estas drogas luego de concentrarse en el cerebro sufren una redistribución tisular periférica sobre todo en lípidos y músculo.

En general las BZ son *metabolizadas* primariamente por enzimas microsomales hepáticas, sufriendo oxidación microsomal (fase I) y luego glucuronoconjugación (fase II). A diferencia de los barbitúricos no son potentes inductores enzimáticos hepáticos. La mayoría de las BZ deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, fase I) y luego conjugadas (metabolitos inactivos, fase II).

Los metabolitos oxidados son activos y pueden ligarse o unirse al receptor de BZ (aunque en general poseen menos actividad que la droga madre).

Los metabolitos glucuronoconjugados son inactivos y se excretan con facilidad.

Los ancianos tienen disminuidos: la masa hepática, el flujo hepático, la oxidación, la reducción y la hidrólisis; esto hace que la fase I se demore y se acumulen droga activa y metabolitos activos. De este modo aumentan los niveles plasmáticos de la BZ y por lo tanto aumentan los efectos adversos. La glucurona-ción, sulfatación y acetilación no están afectadas en ancianos (fase II).

Algunas BZ como flurazepam (Somlan) poseen una vida media corta (1-3 hs), sin embargo su metabolito oxidado el desalkil-flurazepam circula en plasma por más de 50 hs., si las dosis son repetidas, se acumulan pudiendo producir efectos depresores no deseados, como por ejemplo sedación matinal. (hang-over)

Otros agentes de vida media más larga producen metabolitos que circulan por más de 200 horas en plasma como el metabolito N-desmetildiazepam, o el metabolito oxazepam que circula en plasma 24 hs. Cuando se utilizan drogas de vida media más larga, las dosis repetidas se acumulan pudiendo producir sedación matinal, pero no aparece el insomnio rebote.

El triazolam (Halción) que es un agente de vida media corta, no produce metabolitos activos, esto podría asociarse al insomnio rebote, con ansiedad, agitación, amnesia, disturbios afectivos, sonambulismo cuando son retirados bruscamente. Esto sería un síndrome de abstinencia severo y de rápida instalación.

La oxidación de las BZ podría estar comprometida en ancianos o en hepatopatías, trayendo como consecuencia acumulación de BZ y sus metabolitos y prolongación de la vida media. Lo mismo puede ocurrir con la administración conjunta con cimetidina, estrógenos, disulfiram, eritromicina, isoniácida que compiten con las mismas enzimas microsomales para la biotransformación, pudiendo acumular las BZ.

En pacientes con cirrosis, enfermedad hepática avanzada, ancianos o pacientes tratados

con otras drogas, no se afecta la actividad enzimática conjugativa. En estos casos especiales se puede administrar oxazepam (Nesontil), temazepam (Lenal) o lorazepam (Trax), los cuales son metabolizados exclusivamente por conjugación, teniendo especial cuidado con el lorazepam, sobre todo en ancianos por la alta incidencia de amnesia y confusión mental que produce. Podemos decir que las BZ de acción intermedia y prolongada son más susceptibles de acumulación y son las que necesitan mayores ajustes de las dosis y/o intervalos entre las mismas en hepáticos y ancianos.

Las BZ atraviesan con facilidad la placenta y son capaces de producir efectos depresores en el feto y/o teratogenicidad del comportamiento.

Se excretan por la leche materna en un 10-15% de la concentración plasmática, lo cual puede producir sedación en el lactante.

La leche de vaca (también la leche en polvo) contienen N-desmetildiazepam, debido a que el diazepam se encuentra en algunos hongos y vegetales (trigo, papas).

La *eliminación* se realiza por filtración y secreción tubular principalmente metabolitos glucuronconjugados y en menor cantidad los oxidados.

## INTERACCIONES

Las interacciones más importantes son *FARMACODINAMICAS* debido a los efectos de suma o potenciación que ocurren con otros depresores del SNC como por ejemplo: barbitúricos, antidepresivos, tranquilizantes mayores, antihistamínicos, hipnoanalgésicos y etanol.

Una de las asociaciones más comunes y peligrosas es con el alcohol. Pudiendo ser impredecibles los efectos colaterales objetivos y subjetivos debido a la complicada farmacocinética de las BZ y sus metabolitos.

Los efectos depresores incrementan con la edad, hepatopatías y con la dosis. Se han hallado casos de sobredosis fatales en ancianos que tomaron triazolam con otros depresores del SNC como el alcohol.

Las Bz pueden potenciar: la depresión cardiovascular y del centro respiratorio producida por los opiáceos, el efecto de los curarizantes.

Las interacciones *FARMACOCINETICAS* son de menos importancia: pueden ocurrir a nivel del *transporte*, las BZ pueden desplazar a T3-T4, fenitoína, de las proteínas plasmáticas aumentando los niveles de estas sustancias en plasma. A nivel del *metabolismo* la cimetidina, cloramfenicol, eritromicina, isoniacida, disulfiram pueden inhibir las enzimas que metabolizan las BZ, aumentando de este modo sus niveles plasmáticos.

Las Bz pueden desencadenar cuadros psicóticos con valproato.

## TOXICIDAD

Las BZ poseen amplio margen terapéutico es decir que la dosis efectiva 50 y la dosis letal 50 están muy distanciadas una de otra. Es por eso que una sobredosis de Bz (pura, no con otros depresores) como intento de suicidio, por ejemplo, raramente es mortal y cuando lo es seguramente la BZ se asoció a otra droga (ejemplo: alcohol). En casos de intoxicación aguda mantener libres las vías aéreas, monitorear signos vitales y administrar el antagonista flumazenil.

## INDICACIONES

Las BZ son agentes sintomáticos y solo son útiles en tratamientos a corto plazo debido al desarrollo de tolerancia de sus acciones farmacológicas. Están indicadas en enfermedades orgánicas donde la *ansiedad* es un componente (úlceras, neurodermitis) o importante factor etiológico como las alteraciones psico-neuróticas que cursan con ansiedad, insomnio, tensión emocional.

En alteraciones neuromusculares se comprobó que el diazepam es superior a cualquier otro relajante muscular como por ejemplo car-



soprodol, clormezanona, baclofeno. También alivia las contracturas musculares, el dolor discal de las lesiones de la columna y también el tétanos.

En la abstinencia alcohólica aguda, el diazepam es el agente de elección ya que controla el insomnio y la agitación. También son útiles para evitar o controlar el síndrome de abstinencia alcohólica (delirium tremens). Se utilizan dosis de 10mg diazepam i.v. y luego 5mg cada 5 minutos hasta calmar al paciente sin dormirlo. Luego se administran dosis de mantenimiento.

La BZ son útiles en todo tipo de convulsiones, en la medicación preanestésica y en anestesiología combinadas con otros agentes (midazolam+fentanilo por ejemplo).

Están indicadas en el *insomnio* sobre todo cuando es debido a mioclonos, o secundario a otra medicación o en el insomnio por dolor o stress (cambio de trabajo, fallecimiento de un ser querido, etc). El triazolam se prefiere en pacientes que les cuesta conciliar el sueño, por su acción rápida y vida media corta (5 horas) evitando el efecto residual matinal. El flunitrazepam, flurazepam y nitrazepam poseen acción prolongada, producen sedación matinal, pero no insomnio rebote. El flunitrazepam es el que menores efectos residuales produce si se utiliza ocasionalmente, aunque usado habitualmente puede acumularse. Los agentes de vida media prolongada se prefieren en aquellos pacientes que duermen bien, pero se despiertan a la madrugada y no pueden volver a conciliar el sueño.

En tratamientos prolongados se produce tolerancia al efecto hipnótico.

En los trastornos orgánicos considerados *psicosomáticos* por ejemplo colon irritable, úlcera gástrica, algunas afecciones cardiovasculares, no se justifica el empleo de BZ, salvo si existe ansiedad que tratar. En Argentina existen preparados comerciales en los que se asocian en proporción fija una BZ y un antiulceroso (a veces otras drogas más), esto refleja un empleo irracional de estos agentes.

## ABUSO Y FARMACODEPENDENCIA

Los síntomas de abstinencia son más importantes con las BZ hipnóticas. El peligro de abuso es relativamente bajo para muchas BZ, aunque el uso indiscriminado de estos agentes lleva a una tercera parte de los que toman BZ por más de 6 meses a desarrollar dependencia, algunos pacientes la desarrollan en pocas semanas (3-5). El lorazepam, triazolam y flurazepam pueden producir en algunos casos dependencia en una semana.

Actualmente fue observado un incremento de la dependencia física. Los síntomas graves de abstinencia como convulsiones generalizadas son raros, generalmente se presentan cuando reciben además tranquilizantes mayores o antidepresivos que son proconvulsivos. Una posible excepción es el alprazolam que puede producir síndrome de abstinencia severo después de la retirada brusca. Existen muchas evidencias de síndrome de abstinencia moderado que aparece luego de discontinuación de dosis terapéuticas de BZ, especialmente cuando se usan por largos períodos. Estos efectos de abstinencia incluyen: efecto rebote, hiperexcitabilidad, ansiedad, confusión amnesia, disturbios afectivos y sonambulismo. También pueden observarse: a) *síntomas neurológicos*: parestesia, entumecimiento muscular, rigidez, temblores, fasciculaciones, alteraciones de la percepción: caminar sobre algodones, vaivenes de objetos, hipersensibilidad al sonido, luz, gusto y olfato, tinnitus, cefalea, b) *síntomas gastrointestinales*: colon irritable, vómitos, diarrea, cólicos. c) *Síntomas cardiovasculares*: palpitaciones y dolor precordial. d) *Otros síntomas*: hiperventilación, enrojecimiento facial, polaquiuria, incontinencia, pérdida de la libido, cuadro pseudogripal. El cuadro de ansiedad intensa se puede confundir con el síntoma que originó la utilización de la BZ. Si el paciente se administra la BZ. Si el paciente se autoadministra la BZ suprime totalmente el cuadro y produce el **SÍNDROME DE REFORZAMIENTO** se convence que era la repetición de su "enfermedad" y hace uso compulsivo, con deseos irresistibles a continuar con estos agentes (dependencia psíquica y física).

## MECANISMO DE TOLERANCIA. DEPENDENCIA Y ABSTINENCIA

El uso continuado de las BZ, produce por sobreestimulación una regulación en *descenso* (down regulation) de los receptores de BZ y un incremento de la afinidad de betacarbolinas (agonistas inversos endógenos) produciendo una actividad inversa sobre los receptores de BZ.

También se hallaron alteraciones en las monoaminas cerebrales: 5-HT y DA (dopamina) a nivel mesolímbico y mesocortical (cerebro medio: centros de placer y recompensa (mesolímbico y centros de discomfort y stress: mesocortical)

### PRECAUCIONES

-Las BZ están contraindicadas en el embarazo y lactancia. Deben evitarse en el embarazo por ser teratogénicas y además pueden producir síndrome de abstinencia neonatal. Durante la lactancia no deben utilizarse porque pasan la leche materna.

-Otra contraindicación es la hipersensibilidad a la droga.

-Las Bz están contraindicadas en glaucoma de ángulo estrecho (medicado o no) y en pacientes con glaucoma en ángulo abierto no medicado.

-En los ancianos debe disminuirse la dosis a la mitad. Los ancianos, como vimos, son más susceptibles a los efectos depresores y pueden presentar además síndrome paradójico y síndrome confusional. Puede prolongarse la vida media y producirse acumulación.

-En la insuficiencia hepática, puede haber acumulación de BZ, debe tenerse en cuenta que sustancias tipo BZ podrían ser importantes en el desarrollo del coma hepático.

-Los pacientes con insuficiencia renal son más sensibles a los efectos depresores del SNC.

-En el asma severo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido al peligro de producir apneas nocturnas y por la relajación muscular que producen las BZ podría disminuirse la capacidad ventilatoria.

-En pacientes con porfiria se puede producir un ataque agudo.

- La miastenia es otra contraindicación de las BZ, debido al efecto miorrelajante que producen..

-Tener siempre presente las interacciones con depresores del SNC, los cuales potencian las BZ.

## USO INDEBIDO DE ANSIOLÍTICOS

### DEPENDENCIA Y EFECTOS DE SOBREDOSIS

Las benzodiacepinas (Bz) son las drogas de mayor prescripción en el mundo occidental. En la Argentina el **bromazepan** es el fármaco que ocupa el lugar entre los más recetados entre y entre los 10 primeros aparece también otra Bz, el **lorazepam**. Por lo tanto el uso clínico terapéutico de estas drogas es sumamente amplio predominando las indicaciones para el tratamiento de la ansiedad y ciertas neurosis y como hipnótico-sedativo. La Bz poseen además acciones anticonvulsivantes, relajantes musculares y amnésicas. Poseen un índice terapéutico amplio, como consecuencia de su mecanismo de acción, por lo que su toxicidad directa por sobredosis, no es muy elevada cuando se administran por vía oral. Debido a estas características farmacológicas, su utilización clínica muy frecuentemente es **irracional**, induciéndose un **uso indebido, autoadministración y abuso** de las mismas.

Sin embargo, las Bz no son drogas inocuas y como el número de usuarios se incrementa día a día, el problema médico-sanitario creado adquiere proporciones cada vez más alarmantes. Además, como son drogas modernas, aún no existen pacientes con más de 20 años de uso indiscriminado, como para poder evaluar en el tiempo, los efectos adversos del uso permanente. En este sentido, ya se ha descrito el desarrollo de efectos **neurotóxicos** permanentes en personas mayores de 70 años que usaron Bz por más de 15 años.

El uso crónico de Bz, luego de algunas semanas o meses, determina que un número de pacientes ya no puedan suspender su utilización, debido al desarrollo de dependencia física y tolerancia selectiva.

La **autoadministración** es entonces una situación habitual, lo que a su vez determina el uso irracional y la aparición de efectos adversos que son consecuencia de **sobredosis** o

del incremento de las acciones farmacológicas propias de las Bz.

Los efectos clínicos del uso indebido de Bz pueden esquematizarse en dos grandes grupos:

- 1) Reacciones adversas por sobreutilización
- 2) Farmacodependencia

### 1) Reacciones adversas por sobreutilización, sobredosis e incremento de las acciones farmacológicas:

**a-Excesiva sedación y depresión del SNC:** Estas acciones son habituales en los usuarios crónicos.

**-Debilidad muscular:** por su acción miorrelajante central, las Bz inhiben circuitos polisinápticos en áreas supraespinales y también posiblemente activando receptores Bz<sub>2</sub> ( $\omega 2$ ).

**-Disartria y diplopía:** debido a una excesiva relajación de los músculos de la lengua y los propios del ojo.

**-Ataxia:** incoordinación muscular, pérdida de equilibrio, pérdida de equilibrio: efectos típicos de sobredosis que se relacionan con el aumento de los accidentes de tránsito, (tanto de conductores como de peatones), aumento de fracturas de cuello de fémur en personas de edad.

**-Somnolencia:** sedación permanente, mucho más frecuente en persona de edad avanzada. Algunas Bz son más hipnóticas que ansiolíticas, como el nitrazepam, el flunitrazepam, el midazolam se enlazan preferentemente a receptores ubicados en el área gris reticular y del mesencéfalo.

Los fenómenos de excesiva depresión del SNC ocurren por acumulación, sobre todo con Bz de acción prolongada o intermedia, por la presencia de metabolitos activos de vida media prolongada y por disminución del metabolismo y de la excreción renal y mayor susceptibilidad del SNC en personas de edad avanzada.

**b-Reacciones psicoafectivas y emocionales:** La administración continuada e irracional

de Bz puede también producir profundos efectos afectivos y emocionales.

-Apatía, confusión mental y retardo psicomotor: disminución de la performance motora y cognoscitiva.

-Indiferencia afectiva: Anestesia emocional.

-Agravación de depresiones psíquicas reactivas o endógenas: llanto fácil, intensa depresión, tendencia suicida, agitación psíquica.

### -Reacciones psicoafectivas paradójales:

Las Bz utilizadas como hipnóticos o ansiolíticos pueden incrementar la irritabilidad y depresión y menos comúnmente pueden causar episodios maníacos. También pueden causar cambios en los patrones de sueño. Cuando se administran como tranquilizantes, en algunos individuos y particularmente cuando se combinan con alcohol, pueden causar liberación de un comportamiento agresivo y antisocial. La combinación de comportamiento anormal y amnesia puede ser peligrosa.

Con el **clonazepam** se ha descrito la aparición de excitación psíquica, convulsiones, agresividad, hiperactividad y euforia. La administración de **triazolam** puede ocasionalmente producir un síndrome de **ansiedad grave:** tensión psíquica, insomnio pesadillas, alucinaciones, irritabilidad, paranoia, hiperacusia.

El **triazolam** es una Bz de vida media muy corta (2-5 hs), ampliamente utilizada en el tratamiento del insomnio, que se retiró del mercado en 1992 debido a que en comparación con otras Bz, se asocia con una frecuencia mucho más elevada de efectos indeseables psiquiátricos, sobre todo pérdida de memoria y depresión. Se realizaron numerosas comunicaciones de efectos neuro-psiquiátricos graves y variados como angustia, agitación, disestesias (percepción anormalmente aguda del ruido y de la luz de intensidad normal, que llega a hiperacusia y a fotofobia, trastornos gustativos y olfativos, parestesias y dolores) depresión, alucinaciones, estado paranoide, despersonalización y desrealización, y amnesia. Se observa más con triazolam que con temazepam o flurazepam. También se describieron alteraciones del comportamiento y del sistema vegetativo, el conjunto de todos estos trastornos se conocen con el nombre de **Síndrome de Van der**

**Kroef**, que fue el psiquiatra que lo describió por primera vez. Fue sobre todo debido a que estos síntomas se asociaban con frecuencia trastornos poco habituales, como ftofobia, hiperacusia y otras disestesias, lo que llevo a concluir que estos pacientes padecían la misma enfermedad.

Este cuadro tiene una similitud con el síndrome de abstinencia de las Bz, en el que se pueden observar hiperacusia, ftofobia, y otras disestesias, angustia, depresión, despersonalización, desrealización y estado paranoide. Otras Bz pueden producir la sintomatología descrita para el triazolam pero con menor frecuencia. (por ejemplo alprazolam).

Julio de 1991- En EEUU, en el estado de Utah, una mujer había matado a tiros a su madre, la acusación contra ella fue sobreseída porque los psiquiatras que la visitaron certificaron que estaba bajo los efectos del triazolam.

**-Comportamiento antisocial:** El uso indiscriminado de Bz puede inducir cleptomanía, (en tiendas, supermercados) ataques de ira, ofensas sexuales o exhibicionismo, a veces maltrato o castigos a niños o ancianos, por desinhibición de comportamientos reprimidos en personalidades psicopáticas)

En algunos pacientes las Bz producen euforia y rápida farmacodependencia.

#### **c-Trastornos de la memoria:**

Los efectos amnésicos de las benzodiazepinas se utilizan en procedimientos de cirugía menor. (midazolam y otras Bz de acción ultracorta).

Sin embargo puede ocurrir amnesia **no deseada** importante con cualquier Bz, el triazolam o lorazepam son los agentes que mayores trastornos amnésicos son capaces de producir, especialmente para cosas aprendidas 2-4 horas antes. Las Bz dificultan la consolidación de la memoria reciente (amnesia anterógrada) Se hicieron cuidadosas disecciones de componentes de la atención y la memoria y se vio que el triazolam y el diazepam tienen efectos

selectivos sobre componentes de la memoria.

#### **Daño cerebral:**

Ha sido revisado recientemente. Se han observado dificultades cognoscitivas en usuarios crónicos. Se comprobó con tomografía axial computada (TAC) en pacientes que tomaron Bz por más de 20 años una relación ventrículo/cerebro mayor que los testigos pero menor que los alcohólicos. Existen evidencias y sospechas de daños estructurales del cerebro, pero se requieren más estudios.

#### **Test de memoria**

(Aprender de memoria 16 palabras y recordarlas 3 y 24 horas después)

	A las 3 hs	a las 24hs
Placebo	96%	92%
Lorazepam 1,5mg	79%	52%
Lorazepam 3 mg	62%	44%

(R.I.Shader y col.; Clin. Pharm. Ther. 39:526,1986)

#### **Confusión:**

Es un efecto común, particularmente en ancianos que poseen dificultad para metabolizar y eliminar las Bz. Los efectos adversos sobre el SNC son dosis y edad dependientes.

#### **Hipnosis:**

El uso de Bz como hipnóticas, principalmente las de corta duración de acción (como el triazolam) ha provocado grandes discusiones científicas. El debate es sobre **riesgo/beneficio** de estos compuestos de vida media corta, debido a que inducen trastornos de conducta, rápido síndrome de abstinencia con hiperexcitabilidad a la mañana siguiente comparada con la resaca (hang over) matinal.

#### **d)Efectos endócrinos:**

Pueden influenciar la función endócrina por acciones desarrolladas en el hipotálamo, sobre factores de liberación y sobre la secreción de hormonas en hipófisis anterior. Pueden ocurrir con administración prolongada de diazepam, temazepam u oxazepam.

Fue observado aumento de la secreción de prolactina, que puede producir congestión mamaria, aumento de la secreción de somato-

trofina y cortisol e interferencia con la producción normal de gonadotrofinas. Se observó tensión premenstrual, irregularidades menstruales. En otros casos se halló ginecomastia con aumento de la secreción de estradiol en hombre que utilizaban crónicamente diazepam.

Las Bz pueden producir inhibición del orgasmo femenino, como numerosos depresores del SNC.

#### **Efectos Adversos en el embarazo:**

Las benzodiazepinas pueden producir útero inhibición, prolongación del parto, dificultades en el ajuste funcional neonatal, depresión respiratoria y síndrome de abstinencia del RN. Las Bz, como otros depresores del SNC pueden producir teratogenicidad del comportamiento, es decir que no se observa una malformación estructural, sino cambios de comportamiento, dificultades en el aprendizaje y memoria, anestesia afectiva, etc..

#### **II-Farmacodependencia a las Benzodiazepinas**

##### **Dependencia y síndrome de abstinencia:**

##### **USO INDEBIDO DE ANSIOLÍTICOS**

##### **I - Reacciones adversas por sobreutilización**

##### **a-Excesiva sedación y depresión del SNC**

- Debilidad muscular
- Disartria y diplopía
- Ataxia, vértigo, pérdida del equilibrio
- Confusión mental
- Sedación residual matinal

##### **b- Efectos cognoscitivos**

- Alteraciones del aprendizaje
- Alteraciones de la memoria

##### **c- Reacciones psicoafectivas y emocionales**

- Apatía, confusión mental, indiferencia afectiva, "anestesia emocional"
- Agravación de depresiones psíquicas (reactivas o endógenas).

##### **d - Reacciones psicoafectivas paradójales**

- Síndrome de ansiedad de grave
- Comportamiento antisocial
- Ataques de ira, irritabilidad
- Pesadillas y alucinaciones

##### **e - Efectos endocrinos**

- Ginecomastia, aumento estradiol en el hombre
- Tensión premenstrual, irregularidades menstruales,

##### **galactorrea. Inhibición del orgasmo femenino.**

- Aumento cortisol, prolactina y somatotrofina
- f - Efectos neurotóxicos**

##### **-Mayor relación ventrículo cerebral. Daños estructurales.**

##### **g- Efectos adversos en el embarazo:**

- Útero inhibición, prolongación del parto
- Dificultades en el ajuste funcional neonatal
- Depresión respiratoria y síndrome de abstinencia del RN

##### **- Teratogenicidad del comportamiento.**

Los síntomas de abstinencia a las benzodiazepinas pueden ocurrir en 1/3 de usuarios crónicos. Los síntomas comienzan a los 2-3 días de suspendida la Bz de acción corta o intermedia, o 7-10 días de suspendida las Bz de acción prolongada. Los síntomas persisten 1 a 6 semanas pero pueden durar meses, llevando al paciente a un estado vulnerable de recurrencia de síntomas, que lo inducen a volver a administrarse Bz (conducta de reforzamiento). Al administrarse el agente desaparecen los síntomas, el paciente hace una conducta de reforzamiento y no puede dejar de utilizar el agente.

Los síntomas de abstinencia son variables. Insomnio "rebote" puede observarse 1 o 2 noches después de suspendida la Bz de acción corta. La ansiedad es un síntoma común con manifestaciones físicas y psíquicas, con aprehensión, insomnio, palpitaciones, sudoración, temblores, trastornos gastrointestinales, posibilidad de agorafobia y ataque de pánico. También se halló depresión después de la retirada de Bz. Incrementada o distorsionada percepción sensorial como alteración del gusto (sabor metálico), fotofobia, hipersensibilidad a los ruidos y al dolor. Espasmo y dolor muscular y tensión muscular son comunes. Distorsión perceptual incluyendo crepitación o sensación de quemaduras en la piel. Malestar general con pérdida del apetito, puede ocurrir Psicosis paranoide y delirio o confusión, o al igual que en la retirada del alcohol pueden aparecer ataques convulsivos.

##### **II - Farmacodependencia a las Benzodiazepinas**

- Se desarrolla en 1/3 de los pacientes
- Los síntomas de abstinencia aparecen 2-10 días después de la supresión (Bz de corta, media o larga duración)



-Todas pueden producir dependencia. Lorazepam, flurazepam, triazolam y alprazolam, pueden producir dependencia en una semana.

#### SÍNDROME DE ABSTINENCIA:

-Síntomas psicológicos

-Síntomas neurológicos

-Síntomas G-I

-Síntomas cardiovasculares

-Otros: respiratorios, urinarios, pérdida de la libido, síndrome "gripal" prolongado.

#### SÍNDROME DE REFORZAMIENTO

en 6 a 8 semanas, En tratamientos mayores de 3 meses retirar gradualmente

ZOPICLONA Y ZOLPIDEM: A TRAVÉS DE FVG SE REPORTÓ CONFUSIÓN, DEPRESIÓN, DEPENDENCIA, SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS, DÉFICIT DE MEMORIA

ANSIEDAD AGUDA O SITUACIONAL: PROPRANOLOL O BZ DE T $\frac{1}{2}$ LARGA, POR LA NOCHE

ANSIEDAD GENERALIZADA: SON DE ELECCIÓN, 60-80% DE PACIENTES (BZ de acción larga 4-6 semanas, disminución gradual de la dosis hasta 8 semanas)

#### TIPOS DE INSOMNIO

Transitorio: no tratar o sino una sola dosis de diazepam

De corta duración: (menor de 3 semanas: stress emocional, pérdida afectiva, laboral) : Bz de acción intermedia (no más de 2 semanas)

Crónico: Tratar la causa subyacente (farmacológica, médica o psiquiátrica), Bz de corta duración, a menos que el insomnio se acompañe de ansiedad. Si el tratamiento es mayor de un mes debe ser intermitente y la retirada debe ser gradual.

#### Elección de Bz:

acción corta: Insomnio-ansiedad rebote, abstinencia, amnesia anterógrada

Acción intermedia: acumulación efectos residuales

Efectos Indeseables.: fenómenos residuales: Reflejos disminuidos, ataxia, disartria, fracturas de fémur, tolerancia, dependencia y abstinencia

Reacciones paradójales: marcadas en anciano, niños, contraria a efectos esperados, aumento ansiedad, hostilidad, alteración conducta social

#### Síndrome Abstinencia:

1) leve: anorexia, ansiedad leve

2) Moderado: ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, pánico, temblor, sudoración, palpitaciones, disestesias, síndrome gripal-like, alteraciones de la memoria.

#### SINTOMAS DE ABSTINENCIA A LAS BENZODIAZEPINAS

Después de dosis moderadas Ansiedad, agitación Aumento de la sensibilidad a la luz y a los ruidos Parestesias, Calambres musculares Crisis mioclónicas Disturbios del sueño Vértigos

Después de altas dosis Convulsiones Delirios

#### FACTORES QUE PREDICEN DEPENDENCIA A BENZODIAZEPINAS

FACTORES	PUNTAJE
Bz t $\frac{1}{2}$ larga: 1, inter $\frac{1}{2}$ 2, corta: 3	3
Dosis elevada (0-1-2)	2
Tratamiento mayor de 3 meses (2) tratamiento mayor de 2 semanas (1) menor de 2 semanas (0)	2
Características de la personalidad (0-2)	2
t $\frac{1}{2}$ de eliminación corta (0 - 2)	2
Evidencias de tolerancia o escalada (0 - 2)	2
<b>Total máximo puntaje</b>	<b>13</b>

PUNTAJE	RESULTADOS
1	NO DEPENDENCIA
2-4	CIERTA DEPENDENCIA (RETIRADA GRADUAL)
5-8	RETIRADA EN 12 MESES
8-13	ASEGURA QUE HABRÁ SÍNDROME DE ABSTINENCIA

En tratamientos mayores de 3 semanas para retirar se comienza reduciendo la dosis; retirar

**REPORTES DE EFECTOS ADVERSOS DE BENZODIACEPINAS COMUNICADOS EN EL NORDESTE ARGENTINO CON LAS FICHAS AMARILLAS DE FARMACOVIGILANCIA**

Dra Mabel Valsecia Prof. Adjunta Farmacología - Dr Luis Malgor Prof. Titular Farmacología Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste

En las tablas siguientes se describen algunos reportes de diferentes síntomas producidos por benzodiazepinas que fueron comunicados en el nordeste argentino a través de las fichas amarillas de farmacovigilancia.

BENZODIACEPINA	SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS Y/O PSIQUIÁTRICOS	
ALPRAZOLAM	Neurosis	Irritabilidad, disartria, inestabilidad emocional
ALPRAZOLAM	Neurosis de angustia (3 semanas)	Trastornos mnésicos de la memoria reciente, falta de concentración, sexo F 26 años
ALPRAZOLAM	Ansiolítico	Paciente que recibe 3 dosis y comienza con taquicardia, intolerancia a los ruidos, acúfenos, inestabilidad emocional. (53 años)
DIAZEPAM	Ansiolítico	Inestabilidad postural (sexo F 45 años)
HALOPERIDOL LEVOPROMAZINA DIAZEPAM	Esquizofrenia	Cuadro disociativo, inconciencia, depresión respiratoria severa, hipotensión (80/60) Sexo M 49 años
LOFLAZEPATO	Trastornos del sueño, bruxismo	Angustia, depresión alternando con euforia (26 años F)
LORAZEPAM	Intoxicación accidental	Niño de 4 años ingiere lorazepam, padece alucinaciones visuales, auditivas.
LORAZEPAM	Ansiofisis, hipnosis utilización por más de 10 años, 10 mg/día	Crisis de ausencia, movimientos automáticos miembros superiores siempre en igual secuencia (40-60 seg.) Melanosis facial, seborrea fluyente (49 años, M)

BENZODIACEPINA	SÍNDROME DE ABSTINENCIA	
ALPRAZOLAM	Historia de uso de BZ de 13 años , anteriormente adicta a lorazepam	Presenta síndrome de abstinencia, excitación psíquica, ansiedad, angustia, insomnio intolerancia a los ruidos 32 años, F
ALPRAZOLAM	Al suspender la medicación por internación por problemas cardiovasculares	psicosis paranoide, excitación, irritabilidad, cambio de carácter, agresividad. (Síndrome de abstinencia agudo , cedió con la administración de diazepam) Sexo M 45 años
ALPRAZOLAM	Ansiedad circunstancial (automedicación) +/- 3 meses	Al suspender se produce alteración de la conducta (timia hipomaníaca) 26 años F
BROMAZEPAM	Hace 2 años es medicado por insomnio con bromazepam 6 mg/día	Al no poder conseguir el medicamento presenta grave insomnio, llanto, síntomas autonómicos (34 años F)
BROMAZEPAM + ALPRAZOLAM	Hace 3 años ingiere bromazepam y hace un año además alprazolam	Padece alucinosis (micro y macrozoopsias) con inquietud, sudoración, insomnio y cenestesias
DIAZEPAM d-PROPOXIFENO	Adicto a klosidol y Valium,	consulta por esfacelo en brazo y

DIAZEPAM LORAZEPAM BROMAZEPAM (en forma simultánea, no se puede precisar la dosis) ha probado marihuana, hongos alucinógenos (cucumelo)	luego de revascularización miocárdica hace 16 años (6-10 ampollas/día de cada droga, se autoadministra e.v., Adicción a Bz con síndrome de abstinencia, más de 5 años de uso, se le indica clonazepam, internación laborterapia	dolor torácico atípico, cede con administración e.v. de los agentes (66 años, sexo masculino)  síndrome abstinencia con agresividad, inquietud motora, angustia depresión, temblores generalizados, crisis autonómicas vagotónicas con brusca caída de la PA 50/30 (30 años, sexo masculino)
FLUNITRAZEPAM	26 años, adicto desde los 19 años a flunitrazepam marihuana y cocaína	presenta alucinaciones auditivas y visuales tanto en la ingesta como en la abstinencia, internado por adicción a flunitrazepam, cuando no lo toma presenta ansiedad, insomnio, agresividad (26 años M)
LORAZEPAM	Neurosis de angustia (5 años de utilización)	10 mg/día, al no ingerir una dosis presenta síndrome de abstinencia nerviosismo intenso, temblores, ansiedad, angustia, insomnio. 32 años F
LORAZEPAM+ CLONAZEPAM	Paciente adicto a benzodicepinas alcohólico crónico	39 años sexo masculino, cuando no las consigue síndrome de abstinencia, padece flatulencia con clonazepam.

#### BENZODIACEPINA

#### REACCIONES DERMATOLÓGICAS

ALPRAZOLAM + LEVOME-PROMAZINA	Ezquizofrenia paranoide	Fotosensibilidad. Melanosis facial seborrea (24 años sexo masculino)
BROMAZEPAM + CLOR-PROMAZINA	S. Maníaco depresivo	Fotosensibilidad , eritema eccema (43 años, F)
BROMAZEPAM + LEVOME-PROMAZINA	Excitación psicomotriz, ansiedad aguda	Seborrea, fotosensibilidad (49 a. F)
ALPRAZOLAM, HALOPERIDOL, CLORPROMAZINA	Esquizofrenia, excitación psicomotriz, ansiedad	Seborrea intensa, alopecia difusa progresiva, melanosis facial (28 años, M)
ALPRAZOLAM CARBAMACEPINA	Disfunción cerebral difusa	Múltiples manchas eritematosas en cara y cuello, pruriginosas a la quinta dosis de alprazolam (35 años, F)

#### BENZODIACEPINA

#### OTROS SÍNTOMAS

DIAZEPAM	Crisis histérica se administra diazepam 10 mg i.m., a los 15 min. se administran 10 mg más por vía i.v.	Depresión respiratoria severa (sexo F, 31 años) Guardia de un hospital
DIAZEPAM	Síndrome de abstinencia al alcohol, 15 mg/día, diazepam oral	Mialgia severa en miembros inferiores, cede con AINEs y disminución de la dosis de diazepam. (58 años, M)
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO + SULPIRIDA	Trastorno de la personalidad	Ginecomastia, galactorrea, disminución de la libido (37 años, M)