



Unidad de Farmacovigilancia  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



## **La FDA exige un Recuadro de advertencia actualizado para mejorar el uso seguro de los medicamentos de la clase de las benzodiazepinas**

**Dr Mauricio Castro, Dr. Leandro Barboza,; QF,BQ Irene Wood, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Noelia Speranza**

**Febrero 2021**

En septiembre de 2020 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) emitió una alerta exigiendo la incorporación de un recuadro de advertencia para todos los medicamentos que contengan benzodiazepinas como principio activo. La FDA además sugiere que se actualicen las guías para prescriptores y que se agregue información que describa los riesgos de abuso, uso indebido, adicción, dependencia física y reacciones por abstinencia en todos los medicamentos de la clase. <sup>(1)</sup>

Las benzodiazepinas (BZD) constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos para tratamiento insomnio y ansiedad a nivel mundial. A pesar de la aparición de nuevos tratamientos para estos trastornos el consumo de BZD va en ascenso.

En cuanto a su mecanismo de acción, las BZD ejercen sus efectos farmacológicos mediante la unión al receptor del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-amino-butírico (GABA), mas específicamente en el subtipo de receptor GABA-A. Actúan como moduladores alostéricos del receptor GABA-A, aumentando la conductancia al ion cloruro a través del aumento de la frecuencia de apertura del canal y de esta forma potencian la neurotransmisión gabaérgica. <sup>(4-6)</sup>. Sus principales efectos se dan a nivel del sistema nervioso central (SNC), entre ellos ansiolisis, sedación, hipnosis, relajación muscular y anticonvulsivante. Estos son considerados efectos de grupo, independientemente de su indicación. <sup>(4-6)</sup>

Sus principales indicaciones aprobadas, según las fichas técnicas de las principales agencias reguladoras de medicamentos, son el tratamiento de trastornos de ansiedad e insomnio. También se indican como anticonvulsivantes en episodios agudos de crisis convulsivas. <sup>(6)</sup>

Con respecto a la farmacocinética, todas las BZD son liposolubles, se metabolizan a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 (reacciones de



Unidad de Farmacovigilancia  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



óxido-reducción), generando muchas veces metabolitos intermedios, activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original. El metabolito activo luego se conjuga con ácido glucurónico para así eliminarse por la orina. Otras BZD, requieren únicamente glucuronconjugación para ser eliminadas, tal es el caso de lorazepam y oxazepam. <sup>(4-6)</sup>

Debemos recordar que todos los depresores del SNC se potencian y que la modulación del citocromo P450 es una interacción que cada vez debemos tener más en cuenta y las BZD no son la excepción. <sup>(4-6)</sup>

Las BZD pueden diferenciarse según su potencia. La misma condiciona su perfil de uso y algunos efectos adversos, de tal forma que, las de mayor potencia determinan mayores alteraciones en la memoria y un mayor riesgo de dependencia. Por otro lado, las BZD de menor potencia no generan tan rápidamente dependencia, pero su acumulación en el organismo interfiere en forma más marcada en las funciones cognitivas superiores. <sup>(6)</sup>

La duración del tratamiento con estos fármacos va desde 8 a 12 semanas y de 4 a 8 semanas dependiendo de su indicación, debiendo aplicar un plan de desprescripción adecuada desde el inicio del tratamiento. En el caso de requerir tratamientos de mayor duración se deberá valorar la posibilidad de utilizar otros fármacos. <sup>(4)</sup>

Las BZD pueden generar efectos adversos a corto plazo tales como: sedación, somnolencia, visión borrosa, debilidad muscular, ataxia, incoordinación motora y disminución del tiempo de reacción, tolerancia y dependencia; mientras que los efectos a largo plazo involucran: deterioro cognitivo, alteraciones de la memoria, caídas y fracturas, entre otros. <sup>(4-6)</sup> **El riesgo de sufrir estos efectos se ve influenciado por la dosis, la vía de administración, la edad, la duración del tratamiento, la potencia y/o la asociación de otras sustancias psicoactivas.**

Una de las controversias fundamentales que surge con la utilización prolongada de BZD es la aparición de fenómenos adaptativos como la tolerancia y la dependencia. En nuestro medio se estima que esta dependencia se presenta en un 10% a 30% de los consumidores. <sup>(2)</sup>

La velocidad de aparición y la intensidad del síndrome de abstinencia aumentan con la dosis, la duración del tratamiento y la farmacocinética de la BZD específica involucrada. <sup>(9)</sup> Para minimizar los cuadros de abstinencia se recomienda indicar la menor dosis eficaz y que la duración del tratamiento no sea superior a lo recomendado. En cada oportunidad se deberá evaluar la posibilidad de suspender su uso. No deben retirarse bruscamente en usos prolongados, se recomienda disminuir la dosis en un 25% cada semana a lo largo de cuatro semanas, tomando en cuenta que algunos pacientes pueden requerir una disminución de dosis más lenta, pudiendo durar la retirada hasta 8 semanas. <sup>(10)</sup>



Esta alerta surge tras la problemática observada a partir de la revisión de bases de datos posteriores a la comercialización y de literatura publicada sobre el uso de BZD. Los datos obtenidos de estas observaciones sugieren que el uso indebido y el abuso de BZD son comunes y que los daños asociados son sustanciales. Sin embargo, cabe destacar que generalmente dichos eventos se asocian al uso de BZD en combinación con otros medicamentos. <sup>(1)</sup>

En cuanto a los datos de 2019, se dispensaron aproximadamente 92 millones de recetas de BZD en farmacias para pacientes ambulatorios de EE. UU., de estas el alprazolam fue el más común (38%), seguido por clonazepam (24%) y lorazepam (20%). En 2018, aproximadamente el 50% de los pacientes a los que se les dispensaron BZD por vía oral las recibieron durante dos meses o más. <sup>(1,11)</sup>

En cuanto a los datos de dependencia y adicción está alerta menciona datos de la Encuesta Nacional sobre la Salud y el Consumo de Drogas (National Survey on Drug Use and Health) de 2015 a 2016, se estimó que medio millón de adultos estadounidenses presentaban algún trastorno por uso de BZD. <sup>(1,12)</sup> En 2017, aproximadamente el 1% (n=10,316) de las admisiones a los programas de tratamiento de trastornos por uso de sustancias financiados con fondos públicos, indicó que las BZD eran la principal sustancia de abuso; sin embargo, un 7% y un 10% adicionales de las admisiones indicaron que las BZD eran las sustancias de abuso secundaria y terciaria, respectivamente. Para aclarar el contexto, las principales sustancias de abuso fueron opioides recetados en aproximadamente el 3.6% de las admisiones, y la mayoría de las admisiones incluyeron como agente principal de abuso una sustancia no farmacéutica, como el alcohol (33%), la heroína (31%), marihuana/hachís (12%) y metanfetamina/speed (sulfato de anfetamina) (6.3%). <sup>(1,13)</sup>

En nuestro país el trabajo de Domiguez et al <sup>(15)</sup> de 2016 hace referencia que en la VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas del Año 2014 revela que el 27,2% de la población estudiada ha consumido alguna vez en su vida BZD. Otro estudio publicado por el Departamento de Farmacología y Terapéutica <sup>(2)</sup> evaluó el consumo de BZD en nuestro medio. Este incluyó el 62% de la población uruguaya entre el 2010 y 2012 y concluye que el consumo global fue de 110,28 DHD (Dosis Diaria Definida/ 1.000 habitantes / día). Este consumo de BZD es superior al de otros países, como Portugal (96 DHD) España (89,3 DHD) y lejos de Italia (53 DHD) y Dinamarca (31 DHD). En este estudio las BZD más consumidas fueron alprazolam, seguidas por clonazepam y BZD hipnóticas como flunitrazepam. Un estudio observacional retrospectivo realizado en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó muestra otro aspecto alarmante que es la asociación de mas de una BZD en un mismo paciente, circunstancia que es extremadamente frecuente



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*



en nuestro medio. Este estudio reveló que un 40% de los pacientes recibe dos BZD, y un 5 % asociación de tres BZD. (16)

Con respecto a datos de seguridad en nuestro medio, datos obtenidos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo (CIAT) entre el 2010 y 2011, hacen referencia que las BZD están implicadas en el 28.8% del total de las consultas por intoxicaciones, no difiriendo con datos internacionales. En este estudio se aprecia un claro predominio de la población adulta de sexo femenino, siendo intencional la circunstancia de intoxicación en la mayoría de los casos (89,5%). Clonazepam, diazepam y alprazolam fueron las BZD implicadas más frecuentemente, correspondiendo a un 1% a casos graves. (19)

En 2016 la FDA ya había ideado la iniciativa de incluir un recuadro de advertencia para BZD en este caso relacionado al riesgo del uso combinado de opioides con BZD u otros depresores del SNC, ya que estas combinaciones se asocian a depresión del centro respiratorio pudiendo llegar incluso a la muerte. Por lo que se recomienda además a los profesionales de la salud **limitar la prescripción de medicamentos opioides en conjunto con benzodiacepinas u otros depresores del SNC**, y a los pacientes buscar atención médica inmediata si esto sucede. (14)

Estudio	Objetivo	Población	Resultado
Uso Racional de Medicamentos Psicotrópicos en los Países de Cono Sur Informe final Montevideo Uruguay 12-15 de octubre 1993	Promover uso adecuado de medicamentos psicotrópicos en países del Cono Sur	> 15 años residentes de Montevideo	40% consumió tranquilizantes por lo menos una vez en la vida; 21% en el último mes, 68% lo hizo por más de 1 año. 5,9% lo consumió por cuenta propia
Uso de psicofármacos en la población internada en un hospital de adultos Riva et al Rev Med Uruguay 2000 16:201-211	Prevalencia del uso de psicofármacos en la población hospitalaria y factores asociados a su consumo	> 15 años internados en el Hospital de Clínicas 28/11/98 (n=169)	53 (31,4%) usaban psicofármacos (9 más de un psicofármaco). 47 (88,7%) ansiolíticos. Diazepam fue el



Unidad de Farmacovigilancia  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



			fármaco más utilizados (44). Dentro de los 20 pacientes que consumían psicofármacos por más de 6 meses, 14 consumían ansiolíticos y 2 hipnoticos
Consumo de psicofármacos en el Centro de Salud Sayago, Montevideo 1998 García et al. Rev Med Uruguay 2002; 18 154-160.	Distribución del consumo de psicofármacos (CS Sayago)	> 65 aos usuarias del centro de salud Sayago 06-09/1998 (n=91)	Prevalencia mensual 67%; anual 75% y de vida 81%. 85% utilizaron psicofármacos por >1 año. El fármaco más utilizado fue Diazepam (52%)
Consumo de sustancias psicoactivas en pacientes de emergencia del Hospital Pasteur, Montevideo Flelitz et al Rev psiquitr Urug 2009;73 (2): 143-156	Prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas y posible asociaciones entre este y los motivos de consulta	Pacientes que consultan en Emergencias del Hospital Pasteur, 1 sm Marzo 2007	6% prueba+BZD en orina. En los últimos 30 días (dao que sse asocia con el consumo frecuente de una sustancia), 40,7% del total de encuestados consumió tabaco, 34, 9% alcohol, 4,6 % marihuana, 3,5 % tranquilizantes sin indicación médica, 2,7% pasta base de cocaína y 0,9% cocaína. 43,8% de la población con patologías psiquiátricas presentó trastornos relacionados con el consumo de sustancia psicoactivas.
Estudio de consumo	Consumo de BZD	Recetas	87% (3.150)



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*



<p>de benzodicepinas en la Policlínica Psiquiátrica Vilardebó Mato et al. Rev Psiquitr Urug 2012; 76 (1):25-34</p>	<p>benzodicepinas por DDP (HV)</p>	<p>dispensadas por Departamento de Farmacia en Policlínica del Hospital Vilardebó 08/2009-07/2010</p>	<p>pacientes) retiro al menos 1 BZD y 47% (1.666 pacientes) crónico          BZD mas utilizada: flunitrazepam (55%), clonazepam (37%), diazepam (21%) 56% 1 bzd, 41% 2 bzd</p>
<p>V Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas. Observatorio Nacional de Drogas JND 2012</p>	<p>Magnitud y características del consumo de drogas legales e ilegales en Uruguay</p>	<p>Personas de 15 a 65 años residentes en localidades de 10000 y más habitantes</p>	<p>16% consumió alguna vez en su vida tranquilizantes, de los cuales 14.1% consumieron tranquilizante sin prescripción médica en algún momento (2,2%del total). El consumo en el último año de tranquilizantes sin prescripción médica 1,1% de la población (15000 personas) y último mes 0,7%. 4,6% de la población declara que ha consumido hipnóticos (con o sin prescripción) alguna vez en su vida.</p>

**Conclusiones:**

Los problemas de seguridad asociados al uso de las BZD, inclusive a las dosis recomendadas, conllevan diferentes tipos de riesgo para los pacientes: abuso, uso indebido, dependencia física y reacciones de abstinencia. La falta de advertencias sobre dichos posibles riesgos podría propiciar su uso inadecuado.

Resulta necesario actualizar las guías de prescripción y brindar información a los pacientes sobre estos riesgos a los pacientes. Es importante que los prescriptores evalúen consideraciones acerca del paciente, la condición a tratar, el uso de otros medicamentos y la relación riesgo-beneficio al indicar una BZD. Asimismo, la



indicación debería ser a la **menor dosis y duración posibles**, monitoreando la evolución clínica del paciente y evaluando los riesgos potenciales asociados al tratamiento, instaurando una reducción gradual de la dosis y específica para cada paciente evaluando la posibilidad del desarrollo de abstinencia. Es importante que los pacientes estén informados sobre los medicamentos que consumen y las precauciones sobre otras sustancias cuyo consumo simultáneo es potencialmente riesgoso. Por otro lado, es necesario brindarles información y hacer hincapié en la necesidad de retirada gradual de BZD y solicitarles que notifiquen sobre síntomas de abstinencia y acudan a emergencias ante síntomas graves. Una manera de limitar los efectos adversos por el uso a largo plazo de benzodiazepinas es indicar al inicio del tratamiento la duración total estimada del mismo.

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

## Bibliografía

- 1) Food and Drugs Administration FDA, 2020. *La FDA exige un Recuadro de advertencia actualizado para mejorar el uso seguro de los medicamentos de la clase de las benzodiazepinas*. [online] Available at: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-exige-un-recuadro-de-advertencia-actualizado-para-mejorar-el-uso-seguro-de-los-medicamentos>> [Accessed 16 February 2021].
- 2) Speranza N., Dominguez V., Pagano E. et col. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Revista Médica Uruguaya*, 2015; 31(2): 112-119. Disponible en: <http://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/213>
- 3) Nuevo estudio
- 4) Plá A., García A., González H., Ferrari C., Melania, Olmedo M., Rodriguez J., Castellano L., Demassi P., Faustina, Furtado F., Couture E. "Consumo de benzodiazepinas y otros psicofármacos en territorio nacional". Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Consumo%20de%20Benzodiazepinas%20y%20o>



Unidad de Farmacovigilancia  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



[tros%20sicof%C3%A1rmacos%20en%20territorio%20nacional%C2%A02017.pdf](#)

- 5) Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica 13va ed. Capítulo 19 Hipnóticos y sedantes.
- 6) Fichas Técnicas Agencia española de medicamentos y productos sanitarios <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- 7) Alvaro Danza; Federico Cristiani, Gustavo Tamosiunas. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. Arch Med interna 2009; XXXI;4:103-107.
- 8) Whalen K, Finkel R, Panavelil A. Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. En: Harvey RA, editor. Farmacología. 6a ed. España: Wolters Kluwer. 2015. p. 121-135.
- 9) Nutt DJ. Benzodiazepine dependence: new insights from basic research. In: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, eds. Benzodiazepines: Current Concepts. New York: John Wiley & Sons; 1990:19-41.
- 10) Documento de consenso del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Clínica Psiquiátrica, Departamento de Toxicología y Clínica Médica A de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y Hospital Vilardebó y Programa de Salud Mental de la Administración de Servicios de Salud del Estado. "Recomendaciones para el uso de benzodiazepinas". Actualización, Julio 2006. Disponible en: [http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones\\_uso\\_benzodiazepinas.pdf](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones_uso_benzodiazepinas.pdf)
- 11) Symphony Health, Integrated Dataverse™
- 12) Blanco C, Han B, Jones, C, Johnson K and Compton WM "Prevalence and Correlates of Benzodiazepine Use, Misuse, and Use Disorders Among Adults in the United States," J Clin Psychiatry 2018; 79(6); e1-10. [PubMed: 30403446]
- 13) Treatment Episodes Data Set-Admissions (TEDS), 2017.
- 14) Food and Drug Administration FDA, 2016. *La FDA advierte acerca de los graves riesgos y muerte cuando se combinan medicamentos opioides para la tos o el dolor con benzodiazepinas; requiere su advertencia más enérgica.* [online] Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca>



[-de-los-graves-riesgos-y-muerte-cuando-se-combinan-medicamentos-opioide-s-para](#)> [Accessed 16 February 2021].

- 15) Domínguez V., Collares M., Ormaechea G., Tamosiunas G. "Uso racional de benzodicepinas: hacia una mejor prescripción". Rev. Urug. Med. Interna. ISSN:2393 - 6797. Diciembre 2016 N°3: pág. 14 - 24. Uruguay. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a02.pdf>
- 16) Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini M, Nan M, Parpal F, et al. Estudio de consumo de benzodicepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. Rev Psiquiatr Urug 2012; 76(1):25-34.
- 17) Misa Sixto A. Congreso químico farmacéutico. "Utilización de benzodiazepinas en el adulto mayor en la Red de Atención Primaria Metropolitana de ASSE". Facultad de Química, UDELAR. Rev. Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. N°79 [38-43]. Recuperado de: <https://docplayer.es/134044898-Tel-ejido-montevideo-uruguay.html>
- 18) Castencio, F., Feirer, S., Machiavello, A., Perutti, A., Rodriguez, A., Castro, M., Fabbiani, S. and Goyret, A., 2020. *Estudio de utilización de benzodiazepinas en adultos mayores usuarios de la RAP Metropolitana en 2019*. Facultad de Medicina Universidad de la Republica.
- 19) Domínguez Trobo V, Tortorella MN , Speranza N, Amigo C, Laborde A, Goyret A. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el período 2010-2011. Rev Méd Urug 2015; 31(1):32-38.
- 20) Danza A, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodicepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles Rev Méd Urug 2015; 31(2):119-126