

bg

Los peligros del uso de hipnóticos y sedantes

Los hipnosedantes son ampliamente prescritos. En 2011 en Cataluña, se consumieron 80 DDD por 1.000 habitantes y día (figura 1). Parece que en 2011 el consumo por habitante en España superó al de Estados Unidos y Francia, y posiblemente fue el más alto del mundo. Además, el consumo se concentra en los ancianos (figura 2). El amplio uso de estos fármacos, sobre todo en personas de edad avanzada, y los riesgos asociados (pérdida de memoria, caídas y fracturas, fatiga durante el día, tolerancia y adicción) aconsejan revisar su relación beneficio-riesgo.

Los resultados de una encuesta realizada en el Reino Unido en personas a las que se había prescrito algún hipnótico en los seis meses anteriores ponen de relieve lo que sucede en la práctica clínica. La mayoría de los encuestados (92%) recibía prescripciones repetidas de hipnóticos, y más de dos tercios los tomaban diariamente, y no de manera intermitente. Un 42% no había recibido consejos sobre la duración del tratamiento, y entre los que los habían recibido, a un 45% se les había aconsejado que alargaran el tratamiento más allá de las recomendaciones oficialmente aprobadas. Un 87% creía que su insomnio había mejorado con el fármaco y un 72% quería seguir tomándolo.¹

Eficacia modesta en el insomnio de corta duración

Los resultados de los ensayos en pacientes con insomnio indican que las benzodiacepinas tienen eficacia, aunque limitada, en el insomnio de corta duración. La información sobre su eficacia a largo plazo es escasa.²

Un metanálisis de 24 ensayos clínicos sobre hipnosedantes para el tratamiento del insomnio mostró que **de cada 13 personas mayores de 60 años que toman alguno de estos fármacos durante cinco o más noches consecutivas:**³

- Sólo en una mejora el sueño, pero esta mejoría sólo consiste en dormir 25 min más por término

medio y en un despertar de menos en medio de la noche cada dos noches. En las otras 12 personas, el fármaco no modifica el patrón de sueño, y no lo mejora más que un placebo.

- Dos personas presentan algún efecto adverso (resaca, somnolencia, confusión, efectos psicomotores), que no habría aparecido con placebo.

En el metanálisis no se observaron diferencias de eficacia entre benzodiacepinas y fármacos z. Los autores concluyen que en personas mayores de 60 años, las mejoras del sueño producidas por los hipnosedantes son marginales y los riesgos superan los efectos beneficiosos, sobre todo en pacientes con riesgo elevado de caída o de alteración cognitiva. Otro metanálisis más reciente ha confirmado estos resultados.⁴

Caídas y fracturas

Recientemente se ha publicado un metanálisis de 14 estudios sobre riesgo de fractura de cuello de fémur en relación con el uso de fármacos hipnóticos y sedantes. En todos ellos se observó un aumento del riesgo. El aumento de riesgo global de fractura de fémur fue de 42% (figura 3). También se evaluó el posible impacto del uso de hipnosedantes sobre la incidencia de fractura de cadera en cinco países europeos (Francia, Alemania, Ita-

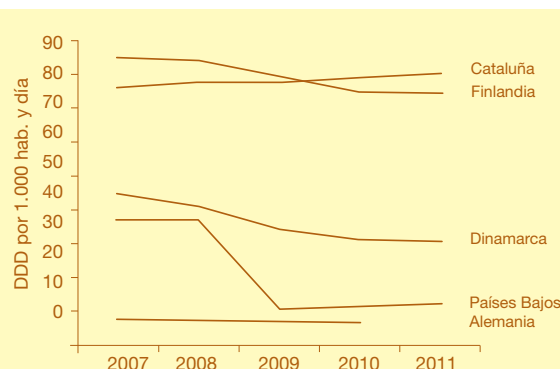


Figura 1. Consumo de hipnosedantes en varios países.

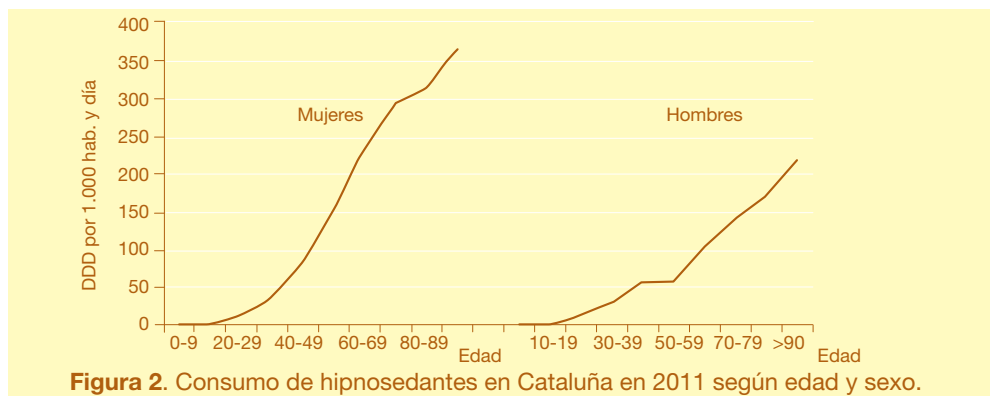


Figura 2. Consumo de hipnosedantes en Cataluña en 2011 según edad y sexo.

lia, España y Reino Unido) y en Estados Unidos.⁵ De estos países, España es el que consume más hipnosedantes por habitante, y en consecuencia es el país con la mayor proporción de fracturas de cuello de fémur atribuibles al consumo de estos fármacos (8,2%, frente a 1,8% en Alemania, 2% en el Reino Unido, 5,2% en Italia, 7,4% en Francia y 8% en Estados Unidos). En Cataluña esto se traduciría en unas 750 fracturas de cuello de fémur atribuibles solamente a hipnosedantes.

En un estudio en ancianos, el zolpidem se asoció a un riesgo mayor de fracturas que el alprazolam y el loracepam, y a un riesgo similar al de diacepam.⁶ En otro estudio, el uso de zolpidem aumentó el riesgo de **caídas en pacientes ingresados**.⁷ La tasa de caídas en 4.962 pacientes ingresados en la Clínica Mayo que recibían zolpidem (3,04 por 100 pacientes) fue cuatro veces más alta que la tasa en 11.358 pacientes ingresados que no los tomaban (0,71 por 100). Los autores calcularon que se produciría una caída adicional por cada 55 pacientes tratados con zolpidem durante un año.

En Cataluña hay, por término medio, más de 40.000 usuarios crónicos de zolpidem, de los cuales poco más de 21.000 son mayores de 70 años; si la cifra sugerida en el estudio mencionado se aplica a nuestra población, habría 393 caídas atribuibles sólo a zolpidem.

Accidentes de tráfico

Varios medicamentos, sobre todo las benzodiazepinas, se han asociado a un aumento del riesgo de accidentes de tráfico.⁸ En un gran estudio noruego, los conductores de 18 a 69 años que habían tomado zopiclona o zolpidem en los siete días anteriores tuvieron el doble de riesgo de accidente de tráfico (de 5 a 9 accidentes por 1.000 personas y año de exposición) que los que no habían tomado (2 por 1.000 y año).⁹ No se registraron diferencias entre zopiclona, zolpidem y nitrazepam.

En otro estudio en 5.200 conductores implicados en accidentes y 31.000 controles que no habían sufrido accidente, se observó un aumento del riesgo de accidente entre los que tomaban antidepresivos (riesgo de 1,73), benzodiazepinas (1,56) o bien zolpidem o zaleplona (1,42), pero no se apreció aumento de riesgo con los antipsicóticos.¹⁰

En todos los estudios se vio que estos riesgos se multiplican cuando hay consumo concomitante de alguna bebida alcohólica.

Demencia en ancianos

El hecho de que los hipnosedantes afecten la función cognitiva en el corto plazo ha hecho pensar que su uso crónico podría afectar la función cognitiva de manera crónica e irreversible. En un estudio realizado en Taiwán, cuya información fue extraída de la base de datos de la seguridad social, se registró una incidencia de demencia dos veces más alta en 5.693 personas con insomnio que habían tomado hipnóticos (benzodiazepinas o de otros tipos), comparadas con 28.465 sin insomnio que no los tomaban.^{11,12} Los usuarios más jóvenes (entre 50 y 65 años) presentaron un riesgo todavía más elevado (5,22 veces más alto). El riesgo de demencia fue más alto con dosis más elevadas de hipnótico. No se registraron diferencias de riesgo entre las benzodiazepinas y los demás hipnóticos. Los autores concluyeron que, aunque no se puede descartar que el insomnio que motivó el uso de hipnóticos sea una de las manifestaciones precoces de demencia, el consumo de hipnóticos podría ser un factor de riesgo de demencia, sobre todo en personas relativamente jóvenes.

Dado que la demencia puede ser consecuencia de procesos degenerativos lentos en el tiempo, el estudio de sus factores de riesgo es complicado y está sujeto a un posible sesgo "protopático": la indicación que conduciría a consumir un hipnosedante podría ser de hecho una manifestación precoz, o incluso prodrómica, de la demencia propiamente dicha. Por ello tiene especial interés un estudio prospectivo francés de base poblacional publicado a finales de 2012, en el que el uso de benzodiazepinas se asoció a un mayor riesgo de demencia.¹³

El estudio duró 20 años. Entre 1987 y 1989 se incluyeron inicialmente 3.777 personas mayores de 65 años que no habían consumido hipnosedantes y que no presentaban signos de demencia. Los participantes eran visitados cada 2 o 3 años. Se dejaron pasar 3 años, al cabo de los cuales, de los 2.084 que quedaban, se excluyeron los que habían consumido hipnosedantes en los primeros 3 años (n=735), los que habían desarrollado demencia en

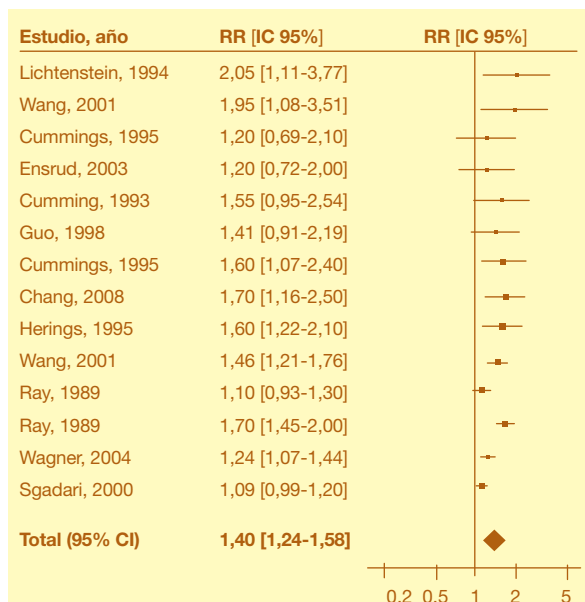


Figura 3. Metanálisis de 14 estudios sobre el riesgo de fractura de cuello de fémur asociado al uso de hipnosedantes.

los primeros 5 años (con el fin de evitar el sesgo protopático, n=154), y los que tenían información incompleta (n=132), de manera que quedaron 1.063 que fueron seguidos durante 15 años o más. Se consideraron expuestos los que habían iniciado el consumo de hipnosedantes entre el 3º y el 5º año. Al cabo de 15 años más, la incidencia de demencia entre los 95 expuestos fue de 4,8 por 100 pacientes y año, y entre los no expuestos fue de 3,2 por 100 y año, de manera que el riesgo ajustado de demencia entre los expuestos a hipnosedantes fue un 60% más alto [HR=1,60 (IC95%, 1,08-2,38)]. En un análisis complementario de casos y controles se observó un riesgo similar.

Es poco probable que en los próximos años se publique algún estudio que confirme o desmienta estos resultados. Son necesarios muchos años de seguimiento cuidadoso para demostrar una relación causal en una enfermedad degenerativa. Por este motivo, aunque por ahora no se puede considerar que exista una relación de causalidad definida entre la exposición a hipnosedantes y el riesgo de demencia, nos parece que estos resultados obligan a adoptar una actitud mucho más prudente que la dominante actualmente entre nosotros, relativa al uso de fármacos hipnóticos y ansiolíticos.

Riesgo de neumonía

Los resultados de los estudios sobre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de neumonía son contradictorios.¹⁴ En un estudio reciente con 4.964 casos de neumonía extrahospitalaria y 29.697 controles, el uso de benzodiazepinas se asoció a un aumento del riesgo de neumonía y de la mortalidad relacionada de un 54%.¹⁵ Según los autores, este efecto podría ser debido a la activación de los receptores del GABA en las células inmunitarias.

Càncer y mortalidad

Un estudio sobre población del sur de California sugirió que el uso crónico de hipnóticos para el insomnio podría aumentar la **mortalidad**.¹⁶ Se compararon 10.531 pacientes tratados con hipnóticos con 23.674 no usuarios de estos fármacos (controles). Los fármacos más utilizados fueron zolpidem y temacepam. Durante 2,5 años de observación, murió un 6% de los tratados con hipnóticos y un 1% de los no tratados. Se registró un aumento de la mortalidad incluso en los adultos que habían tomado menos de 20 comprimidos al año; además, la mortalidad aumentaba con la dosis y la edad. El uso de más de 18 comprimidos al año se asoció a un mayor riesgo de cáncer. Se están realizando estudios similares para comprobar estos inquietantes resultados.

Otros riesgos

A principios de año, la FDA recomendó **reducir a la mitad la dosis de zolpidem** para el insomnio, porque su uso se puede asociar a alteración del estado de vigilia al día siguiente, sobre todo en mujeres.¹⁷ La alerta se basó en que al día siguiente de tomar el fármaco algunos pacientes, sobre todo los tratados con zolpidem de liberación retardada, presentaban unas concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco, que pueden alterar las actividades que requieren vigilancia, como conducir. El riesgo es más elevado en mujeres porque metabolizan el fármaco de manera más lenta. La FDA recomienda que en mujeres tratadas con las presentaciones de liberación inmediata, la dosis se reduzca de 10 mg a 5 mg, y con las presentaciones de liberación retardada, se reduzca de 12,5 mg a 6,25 mg. Tanto con zolpidem como con otros hipnóticos, hay que prescribir siempre la mínima dosis necesaria para tratar los síntomas tanto en hombres como en mujeres.

Por otra parte, se van notificando casos de **comportamientos complejos durante el sueño** en pacientes tratados con zolpidem, muchos de ellos con sonambulismo. En Australia entre enero de 2009 y abril de 2012 se notificaron 54 casos de sonambulismo, de los que 29 eran atribuidos a zolpidem.¹⁸ Los pacientes se levantan sin estar despiertos y hacen actividades que no recuerdan al día siguiente, como conducir un vehículo, comer o salir de casa. Este efecto es común a las benzodiazepinas de acción ultracorta.¹⁹ Recordemos que el zolpidem está contraindicado en pacientes con antecedente de sonambulismo.²⁰

Algunos consejos...

Para evitar el insomnio son fundamentales las medidas higiénicas del sueño: horario regular, cenar un buen rato antes de acostarse, asegurar la co-

modidad de la cama, no hacer vida en ella, evitar las cabezadas durante el día, evitar luz y ruido durante el sueño, y descartar –y tratar– síntomas (por ej., dolor), enfermedades, medicamentos o dependencias de drogas que puedan causar insomnio. Los hipnosedantes sólo se deberían prescribir si el insomnio es grave, incapacitante o causante de importante estrés, y si no se resuelve con las medidas no farmacológicas.²¹ En los casos que sea necesario, se puede utilizar un hipnótico como una benzodiacepina, a la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. Si el tratamiento dura más de seis semanas, se recomienda retirarlo de manera gradual con el fin de evitar un rebote.²² En todos los pacientes, pero sobre todo en las personas de edad avanzada, es prioritario descartar causas externas o enfermedades que puedan provocar o empeorar el insomnio. Los hipnóticos z (zolpidem, zopiclona, zaleplona) no han mostrado ventajas sobre las benzodiacepinas.

Uso de hipnóticos en el insomnio.

- Hay que recomendar la dosis mínima que mejore los síntomas.
- El tratamiento no debe durar más de 4 semanas.
- No se recomienda su uso crónico (pérdida de eficacia, dependencia).
- El tratamiento se debe retirar de manera gradual.
- Cuando se utiliza una benzodiacepina como hipnótico, el tratamiento debe ser intermitente en la medida de lo posible.

Conclusión

Para evitar y tratar el insomnio es esencial aconsejar sobre las medidas de higiene del sueño. El insomnio sólo se debería tratar con fármacos cuando es grave, incapacitante o causante de mucho malestar, y si no mejora con las medidas no farmacológicas. No se recomienda el uso prolongado de fármacos hipnóticos. Hay que revisar y modificar de manera periódica la prescripción de hipnosedantes, porque los riesgos asociados a su uso continuado y prolongado pueden superar sus efectos beneficiosos, sobre todo en las personas de edad avanzada, en las que se concentra su uso.

Los hipnóticos pueden producir efectos cognitivos (pérdida de memoria, falta de atención), psicomotores (caídas, fracturas y accidentes de tráfico), fatiga durante el día, tolerancia y adicción, y los de acción más corta, como los fármacos z, se han asociado a sonambulismo y a reacciones paradójicas al día siguiente. A estos riesgos conocidos desde hace tiempo, se han añadido recientemente señales que indican un posible aumento del riesgo de demencia, de neumonía e incluso de aumento de la mortalidad. Dado el elevado consumo de estos fármacos en Cataluña, los riesgos asociados pueden tener un impacto sanitario considerable.

Bibliografía

- 1 Siriwardena A, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R. Br J Gen Pract 2008;58:417-22.
- 2 Llop R, Clusa D. Butll Inf Ter 2009;21:7-12.
- 3 Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. BMJ 2005;331:1169-73.
- 4 Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. BMJ 2012;345:e8343.
- 5 Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, et al. Calcif Tissue Int 2012;91:24-31.
- 6 Finkle WD, Der JS, Greenland S, et al. J Am Geriatr Soc 2011;59:1883-90.
- 7 Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morgenthaler TI. J Hosp Med 2013;8:1-6.
- 8 Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, et al. PLoS Med 2010;7:e1000366.
- 9 Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Sleep Med 2008;9:818-22.
- 10 Chang CM, Wu ECH, Chen CY, et al. Br J Clin Pharmacol 2012;75:1125-33.
- 11 Brefel-Courbon C. BIP31.fr 2012;19:47.
- 12 Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Plos One 2012;7:e49113.
- 13 Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. BMJ 2012;345:e6231.
- 14 Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. J Am Geriatr Soc 2011;59:1899-907.
- 15 Obiora E, Hubbard R, Sanders R, Myles PR. Thorax 2013;68:163-70.
- 16 Kripke DF, Langer RD, Kline LE. BMJ Open 2012;2:e000850.
- 17 FDA. Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs: FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). Safety announcement. 10 de gener de 2013.
- 18 Aust Prescriber 2012 ;35:99.
- 19 Butll Groc 1991;4:13-18.
- 20 WHO Pharmaceuticals Newslett 2012;1:14.
- 21 MeReC Bull 2012;22:8-10.
- 22 Roca M, Delgado L. Butll Inf Ter 2011;22:8-12.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.