



Volumen 8, Número 1, Agosto 2004

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● AUMENTA EL EMPLEO DE PSICOTROPICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Victoria, Australia

En niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos aumenta el empleo de la farmacoterapia combinada a pesar de la falta de respaldo científico.

**Australian and New Zealand Journal of Psychiatry** 38:204-211, 2004

*Autores:*

Reed E, Vance A, Luk E y Nunn K

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Alfred Child and Adolescent Mental Health Service, Victoria; Department of Psychological Medicine, Monash University; Nexus Unit, John Hunter Hospital, New Lambton, Australia

*Título original:*

[Single and Combined Psychotropic Medication Use in a Child and Adolescent Mental Health Service]

*Título en castellano:*

Empleo de Psicotrópicos Solos y Combinados en un Servicio de Salud Mental de Niños y Adolescentes

#### Introducción

El empleo de fármacos en la población psiquiátrica infantil y adolescente aumentó notablemente en los últimos años, sin hallazgos científicos que lo respalden. Un grupo informó que el 80% de estos agentes se utilizan por motivos que no figuran en el prospecto y que existe gran desigualdad entre el nivel de prescripción de psicotrópicos no estimulantes y el conocimiento empírico respecto de su empleo. Los niños y adolescentes son más sensibles a los efectos adversos de estos agentes debido a la farma cocinética y farmacodinamia de las drogas en esta población. Los expertos destacan que es escasa la información respecto del empleo de estos fármacos en los diferentes servicios, así como en los fundamentos de su utilización y los resultados. La identificación de diferencias y sus motivos permitirá la creación de pautas más uniformes para su utilización. Con este objetivo, los autores describieron el empleo de estas drogas en un servicio de salud mental dirigido a niños y adolescentes (SSMNA). El análisis comprende la prevalencia y tipos de agentes utilizados en un SSMNA regional, los síntomas, síndromes y diagnósticos para los que son seleccionados y la profesión del que los receta. Los autores también investigaron los fundamentos para la elección de la terapia combinada y la percepción de su eficacia por parte de los profesionales.

#### Métodos

La población comprendió sujetos de 3 a 18 años con trastornos psiquiátricos, residentes en el área del SSMNA participante. Los diagnósticos de las patologías fueron confirmados por el psiquiatra o pediatra tratante y las dosis de los agentes fueron reguladas para alcanzar una disminución acordada de la sintomatología más importante. Todos los tratamientos se efectuaron de acuerdo con procedimientos aceptados. Las medidas consignadas incluyeron edad, sexo, diagnóstico, enfermedades asociadas, psicotrópicos recetados y especialidad del profesional tratante. Los investigadores revisaron las historias clínicas de todos los casos registrados en 1999 y documentaron los datos relevantes que incluyeron el empleo de psicotrópicos. Esta información

permitió calcular la cantidad y porcentaje asociado de pacientes bajo tratamiento con estos agentes en los diferentes grupos diagnósticos y la de sujetos tratados por las distintas clases de profesionales. Por otra parte, una entrevista semiestructurada incluyó preguntas sobre los fundamentos para utilizar psicofármacos, los resultados y los efectos adversos. El Índice de Eficacia y Mejoría Global de la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI), consti tuyó uno de los puntos de la entrevista. La mejoría global permite conocer los efectos de los psicotrópicos y de los factores psicosociales relevantes en el estado clínico del paciente. Por otra parte, el índice de eficacia establece si los efectos adver sos superan el efecto terapéutico de los agentes. Los índices de eficacia fueron calculados para cada fármaco utilizado en combinaciones y luego para cada combinación. Los autores contaron con una lista de profesionales que indicaron terapia combinada, q uienes fueron entrevistados.

## Resultados

El servicio trató 734 pacientes durante 1999, de los cuales 235 (32%) se encontraban bajo terapia farmacológica (70% con una droga y el resto con tratamiento combinado). El 70% de los sujetos tratados con psicofármacos eran varones. Las razones más f recuentes para recetar fármacos comprendieron el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno depresivo mayor. Por otra parte, el psiquiatra del servicio fue el profesional que indicó la farmacoterapia con mayor frecuencia, mi entras que los pediatras privados fueron responsables del 25% de los tratamientos con una droga y de un tercio de las terapias combinadas. En otro orden, 67 de los 69 profesionales entrevistados refirieron que indicaron el tratamiento combinado de forma secuencial después de la respuesta inadecuada con un agente. Los motivos de esta conducta incluyeron el antagonismo de los efectos adversos del tratamiento inicial, la terapia de la patología asociada y el fracaso terapéutico de la elección inicial. Todos los profesionales dejaron en claro su preferencia por la monoterapia, dosis bajas para evitar los efectos adversos, empleo por un periodo lo suficientemente extenso como para determinar su eficacia y revisiones frecuentes. Los estimulantes fueron utilizados con mayor frecuencia en regímenes combinados para el tratamiento de los síntomas del TDAH, mientras que la clonidina fue empleada con mayor frecuencia para el insomnio inicial asociado con los estimulantes, junto con hiperactividad motora, impulsividad y agresión en esta población de pacientes. La risperidona se empleó en combinación con estimulantes y clonidina para el tratamiento de la agresión y para disminuir la frecuencia e intensidad de labilidad en el estado de ánimo en los pacientes con TDAH y para el tratamiento de trastornos psicóticos. La tasa de enfermedades asociadas en los sujetos tratados con regímenes combinados ascen dió a 83%. En el 77% de los casos la mejoría fue importante, mientras que el 10% no experimentó cambios o empeoró levemente. La sedación y el insomnio fueron los principales efectos adversos asociados con la monoterapia, mientras que no se describieron nuevas reacc iones colaterales con la terapia combinada. Finalmente, los beneficios terapéuticos superaron a los efectos adversos asociados con las terapias combinadas.

## Conclusión

La tasa de empleo de psicofármacos en niños y adolescentes comprobada en esta revisión coincide con la de experiencias anteriores e ilustra la importancia de la farmacoterapia como modalidad terapéutica. El empleo creciente de estos agentes podría es tar asociado con el mayor reconocimiento de las bases biológicas de diversos trastornos, los perfiles de seguridad más favorables y las expectativas familiares y del sistema educativo. Sin embargo, los autores destacan la necesidad de contar con más info rmación para profundizar en los fundamentos de las indicaciones terapéuticas. Por lo tanto, se requieren investigaciones en las poblaciones que no responden al tratamiento psicológico y a la monoterapia para determinar cuáles síntomas, conductas y marcad ores neuropsicológicos y neurobiológicos responden a determinados regímenes combinados.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿En cuál trastorno psiquiátrico de niños y adolescentes se utiliza con mayor frecuencia terapia farmacológica combinada?

- A. **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.**
- B. **Fobia social.**
- C. **Trastorno obsesivo compulsivo.**
- D. **Enuresis.**

[Respuesta Correcta](#)

---

## TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

Lausana, Suiza

En esta reseña los autores analizan el modo de evaluación de los pacientes con dolor crónico e insomnio, y los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles para los trastornos del sueño.

**CNS Drugs** 18(5): 285-296, 2004

*Autores:*

Stiefel F y Stagno D

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Psychiatry Service, University Hospital Lausanne, Lausana, Suiza; Psychiatry Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

*Título original:*

[Management of Insomnia in Patients with Chronic Pain Conditions]

*Título en castellano:*

Evaluación y Tratamiento del Insomnio en Pacientes con Dolor Crónico

### Introducción

El insomnio es el trastorno del sueño más comúnmente informado en los países industrializados. El dolor es una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular real o potencial. La experiencia del dolor es un fenómeno que afecta no solamente al cuerpo sino también la parte emocional y, por ende, a la persona como un todo. Además, la definición toma en cuenta la subjetividad del dolor y así incluye el origen psicógeno del dolor, por el cual las emociones se expresan mediante quejas corporales. El dolor crónico se refiere al dolor que se prolonga más allá del tiempo esperado de recuperación del proceso patológico o, en forma arbitraria, a aquel que persiste durante más de 6 meses. Los trastornos del sueño se caracterizan por una interrelación circular con el dolor crónico, por la cual el dolor lleva a los trastornos del sueño y estos últimos incrementan la percepción del dolor. Este artículo examina la evaluación de los pacientes con dolor crónico e insomnio, así como los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles para los trastornos del sueño y, en los casos en que fue posible, las recomendaciones se basaron en la evidencia publicada.

### Frecuencia de insomnio en los pacientes con dolor crónico

La valoración de la relación entre los trastornos del sueño y el dolor es dificultosa debido a que la mayoría de los datos epidemiológicos acerca del impacto del dolor en el sueño se basan en las

referencias de los pacientes; además, como la definición del sueño normal no está bien establecida, la prevalencia y la gravedad del insomnio varían entre los diferentes estudios. No obstante, se informó que los trastornos del sueño se producen en hasta el 27% de la población de atención primaria, con mayor frecuencia en los ancianos y en los pacientes con enfermedades avanzadas. Se estimó que más de 50 millones de personas en los EE.UU. padecen dolor crónico y que el 70% de ellas presentan alteraciones del sueño. Las evidencias sugieren que el insomnio es una patología crónica, aunque esto puede reflejar el hecho de que el insomnio permanece subinformado, subdiagnosticado y subtratado, más que demostrar que es un trastorno con un curso crónico inevitable. Por ende, la identificación e intervención tempranas pueden cumplir un papel crucial en la prevención del insomnio crónico.

### **Relación entre el insomnio y el dolor crónico**

Desde un punto de vista clínico, la relación entre dolor crónico e insomnio parece sólida ya que el dolor produce el despertar de causa emocional y éste interfiere con la capacidad para iniciar y mantener el sueño. Sin embargo, los estudios que investigaron esta relación mostraron una asociación significativa pero sólo moderada entre la intensidad del dolor y el trastorno del sueño. Se sabe que las vías neuroanatómicas de la nocicepción se proyectan al sensorio y la corteza asociativa y hacen que el despertar de causa emocional sea una consecuencia inevitable de la percepción del dolor y probablemente constituya una categoría distinta de despertares, diferente del despertar de causa somática o cognitiva del insomnio. Una de las variables que median el insomnio mejor estudiadas es la depresión, aunque hay controversias. La presencia de depresión secundaria al dolor crónico puede contribuir a la alta prevalencia de trastornos del sueño en esta población. Se demostró que las alteraciones del sueño se correlacionan más firmemente con la gravedad de la depresión que con la del dolor. Sin embargo, según algunos estudios, la presencia de depresión y ansiedad no permite distinguir los pacientes con dolor crónico con trastornos del sueño o sin ellos. Otra variable es la medicación analgésica que puede provocar trastornos del sueño. Los opioides y corticoides pueden influir sobre el ciclo de sueño-despertar y los antiinflamatorios no esteroides evidenciaron efectos diferentes sobre el sueño en ratas normales y en ratas con dolor crónico. De modo que la relación entre el insomnio, el dolor crónico, la medicación analgésica y los trastornos psiquiátricos es multifacética y escasamente entendida, lo cual puede explicar el éxito limitado de los tratamientos disponibles.

### **Evaluación del insomnio en los pacientes con dolor crónico**

Los datos de la polisomnografía no son prácticos para definir insomnio en la rutina clínica. Por ende, por razones prácticas, el insomnio se define mejor por la referencia de los pacientes mediante las quejas de mal dormir o sueño insatisfactorio. El descontento puede incluir diferentes aspectos, tales como dificultad en conciliar el sueño, despertares repetidos o prolongados, despertar temprano, tiempo total de sueño inadecuado, mala calidad de sueño o disfunción durante el día como alteraciones en la vigilia, pérdida de energía o cambios cognitivos, conductuales o emocionales. El primer paso ante un paciente con dolor crónico e insomnio debe ser la correcta evaluación de los síntomas. La evaluación adecuada incluye el diagnóstico, la identificación de los factores precipitantes y la valoración de las respuestas cognitivas, conductuales y emocionales frente al insomnio. Debe obtenerse una apropiada historia clínica del sueño, incluso los patrones de sueño y despertar, los antecedentes familiares de trastornos del sueño y los tratamientos previos antes de considerar el diagnóstico de insomnio. Las quejas de sueño inadecuado en ausencia de efectos residuales durante el día o angustia no indican insomnio significativo. El insomnio produce disturbios psicosociales, físicos y laborales, informados comúnmente como fatiga/letargia, alteraciones del humor, ineficiencia cognitiva, deterioro motor, incomodidad social y síntomas físicos inespecíficos. Para promover la evaluación del insomnio se elaboraron instrumentos como la entrevista estructurada para trastornos del sueño del DSM-III-R y el cuestionario *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), de 19 ítems, que mide subjetivamente la calidad del sueño. Las escalas analógicas visuales (VAS) para dolor e insomnio son fáciles de utilizar y miden la intensidad de los síntomas durante el día y la noche. El uso regular de estas escalas puede brindar información útil sobre el monitoreo del tratamiento, para ajustar la medicación analgésica y establecer posibles vínculos entre el dolor crónico y el insomnio. Los registros del sueño, ampliamente utilizados en investigación y práctica clínica, son especialmente útiles en la recolección de información sobre los patrones de insomnio y los factores desencadenantes, la calidad del sueño y el funcionamiento durante el día. En los pacientes con insomnio secundario a un trastorno médico debe considerarse la adecuación del tratamiento de la

enfermedad subyacente y la presencia de comorbilidades psiquiátricas, especialmente depresión y ansiedad. Además, en muchos casos, puede ser difícil determinar si las patologías médicas o psiquiátricas o los medicamentos utilizados provocan insomnio y cómo el insomnio puede agravar la percepción del dolor o el trastorno psiquiátrico.

### **Tratamiento no farmacológico del insomnio**

A pesar de que las intervenciones no farmacológicas son fáciles de implementar, permanecen relativamente desconocidas y subutilizadas en la práctica clínica.

#### *Medidas de higiene del sueño*

Las medidas de higiene del sueño son importantes y deben ser parte del tratamiento del insomnio, a pesar de que no fueron extensamente estudiadas. Se pueden dar al paciente en forma escrita y controlarse durante el seguimiento. Entre éstas se encuentran: 1) relajarse durante la segunda mitad de la tarde, descansar por 60-90 minutos antes del momento de irse a dormir, evitar los pensamientos intensos, discusiones y acciones y separar la mente y el cuerpo de las actividades diarias; 2) introducir una rutina antes de dormir; 3) practicar técnicas de relajación durante el día y antes de irse a dormir; 4) mantener un estado físico saludable (dentro de los límites dictados por el dolor); 5) evitar comidas y bebidas abundantes tales como café, té y alcohol (3 horas antes de dormir); 6) dejar de fumar (al menos en la tarde y primeras horas de la noche); 7) crear un ámbito para dormir adecuado (cama, colchón, sonidos externos, temperatura), y 8) mantener horas de sueño regulares, utilizar la cama para dormir (y para la actividad sexual) solamente, evitar el exceso de tiempo en la cama y levantarse a una hora regular (sin importar la calidad del sueño). *Intervenciones conductuales*

Las intervenciones conductuales para el insomnio han recibido escasa atención por parte de la comunidad médica, debido a la amplia variedad de intervenciones disponibles, la necesidad potencial de entrenamiento y algunas dudas con respecto a su eficacia. De acuerdo con los resultados de dos metaanálisis importantes, las intervenciones conductuales son beneficiosas para una gran mayoría de los pacientes y producen modificaciones de larga duración (6 meses) sobre los diferentes parámetros del sueño en individuos con insomnio. Sin embargo, hay pocas evidencias acerca de que provoquen sensación de bienestar y un alivio del funcionamiento durante el día. Las siguientes intervenciones conductuales pueden implementarse en la práctica clínica sin entrenamiento específico y si bien no están avaladas en todos los casos por evidencias sólidas es importante tener en cuenta que la ausencia de certezas no implica necesariamente ausencia de eficacia. *Control de estímulos*: consiste en un conjunto de instrucciones dirigidas a restringir las conductas incompatibles con el sueño y asegurar que el paciente no pierda tiempo en la cama despierto. El objetivo es reasociar la cama y el dormitorio con un rápido comienzo del sueño. Las instrucciones centrales son similares a las medidas de higiene del sueño e incluyen: acostarse sólo cuando aparece sueño; utilizar la cama sólo para dormir o mantener actividad sexual; ante la incapacidad de conciliar el sueño levantarse e ir a otra habitación y retornar al dormitorio sólo para dormir y ante la duración mayor de 10 minutos de un despertar estando en la cama, repetir el paso previo. *Restricción de sueño*: es la restricción del tiempo de permanencia en la cama, de modo que concuerde con la cantidad de tiempo que el paciente pasa realmente dormido. Se otorgan incrementos de 15 minutos en el tiempo de permanencia en la cama a medida que el sueño se torna más eficiente. No hay restricciones para tiempos de permanencia en cama menores de 4 horas. *Entrenamiento con imágenes*: involucra la visualización de imágenes placenteras o neutras; puede considerarse una subcategoría de las técnicas de relajación. *Relajación muscular progresiva*: consiste en la tensión y relajación de diferentes músculos.

### **Tratamiento farmacológico**

Los agentes hipnóticos son prescritos rutinariamente para los trastornos del sueño, pero la racionalidad de esta práctica no fue establecida. La utilización de hipnóticos a corto plazo puede ser útil para el insomnio agudo, pero el uso a largo plazo es controvertido. Las benzodiazepinas constituyen las drogas más ampliamente utilizadas para el tratamiento del insomnio secundario a trastornos médicos y psiquiátricos, incluido el dolor crónico, a pesar de la falta de evidencia de beneficios importantes y el riesgo potencial. Si bien las benzodiazepinas suprimen efectivamente el insomnio, no hay evidencias que avalen su uso a largo plazo. Por el contrario, diversos estudios informaron un alto riesgo de accidentes de tránsito, caídas y fracturas, intoxicación, declinación general en el estado funcional y deterioro cognitivo asociado con su utilización a largo plazo. Antes de prescribir benzodiazepinas a pacientes con insomnio y dolor crónico es obligatoria la evaluación cuidadosa del enfermo, el tratamiento de la causa subyacente del insomnio (síntomas físicos no

controlados o trastornos psiquiátricos) y la consideración de alternativas no farmacológicas. En un metaanálisis reciente se demostró que la terapia conductual y la farmacoterapia producen resultados similares a corto plazo, por lo cual las benzodiazepinas sólo deben usarse luego del fracaso de las intervenciones no farmacológicas. También es necesario valorar los riesgos y beneficios. Debe explicarse a los pacientes el peligro de abuso, las interacciones farmacológicas y el síndrome de abstinencia. Una vez que se tomó la decisión de prescribir benzodiazepinas deben seguirse las siguientes recomendaciones: indicaciones claras, utilizar la mínima dosis y por cortos períodos (máximo 4 semanas), vigilar los efectos adversos y no interrumpir el régimen terapéutico abruptamente. Con respecto a las reacciones adversas, es importante reconocer que el deterioro cognitivo (olvidos, accidentes menores, dificultad para finalizar tareas y déficit de atención) es frecuente en enfermos con dolor crónico y que las benzodiazepinas pueden agravar estos síntomas. Las benzodiazepinas de vida media corta son los agentes de elección para las personas con problemas para conciliar el sueño, mientras que las de vida media prolongada son útiles para aquellos con interrupciones del sueño. En cambio, se prefieren las sustancias de acción intermedia (lorazepam, oxazepam) para los pacientes con patologías médicas subyacentes. Los agentes antidepresivos deben considerarse para los individuos con dolor crónico que experimentan depresión e insomnio. La terapia antidepresiva puede aliviar el insomnio, la depresión y otros síntomas asociados como fatiga y ansiedad que a menudo coexisten con el dolor e influyen negativamente sobre la percepción del dolor y el dolor *per se*, ya que estas drogas tienen un efecto analgésico independiente de su acción antidepresiva. Los agentes antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, trimipramina y doxepina probaron ser efectivos como analgésicos en diversos síndromes dolorosos. También pueden considerarse otros compuestos de esta clase como mirtazapina, nefazodona o trazodona. El tratamiento debe comenzar con bajas dosis que se incrementen tan progresivamente cada 4 días hasta lograr una respuesta satisfactoria. Entre las reacciones adversas se destacan la sedación, los efectos anticolinérgicos y la inducción o agravamiento de los trastornos del movimiento preexistentes vinculados con el sueño. Las drogas antipsicóticas sedantes como clorprotixeno, levomepromazina y promazina son potencialmente dañinas debido a los efectos adversos como hipotensión o discinesia. Estos agentes deben considerarse sólo cuando hay contraindicaciones para el uso de benzodiazepinas o en individuos con rasgos psicóticos. En pacientes con demencia puede ser útil la pipamperona. Pocos estudios controlados indicaron que las drogas antipsicóticas tienen impacto positivo sobre la experiencia dolorosa, principalmente la levomepromazina. Entre otros agentes psicotrópicos se encuentran: clometiazol, los análogos de las benzodiazepinas, el hidrato de cloral, barbitúricos, antihistamínicos sedantes y melatonina. El clometiazol puede considerarse efectivo en pacientes con insomnio secundario a agitación nocturna asociada con deterioro cognitivo. Los análogos de las benzodiazepinas zolpidem, zaleplon y zopiclona pueden considerarse en el tratamiento de los pacientes con insomnio y dolor crónico con las mismas indicaciones y precauciones que las benzodiazepinas. Los dos primeros pueden utilizarse para la inducción del sueño y la zopiclona para los despertares nocturnos. El hidrato de cloral y los barbitúricos son raramente utilizados debido a su mayor tendencia a producir depresión respiratoria y a que generalmente son menos efectivos que las benzodiazepinas. Los barbitúricos tienen un alto potencial para provocar abuso y un estrecho margen terapéutico. La experiencia clínica sugiere que los antihistamínicos sedantes como difenhidramina, hidroxicina, doxilamina y prometazina pueden ser de utilidad en algunos pacientes, pero su eficacia para el tratamiento del insomnio no está establecida y su potencial para producir delirio o hipotensión, especialmente en las personas con enfermedades, cuestiona su valor. La melatonina puede tener algún beneficio en la regularización de la actividad del sueño y efectos adyuvantes analgésicos; su tolerancia es buena. Si n embargo, en comparación con los compuestos mencionados anteriormente, los datos sobre su actividad inductora del sueño son relativamente limitados. Esta droga debe considerarse en los casos menos graves y en las personas renuentes a tomar medicamentos con potenciales efectos adversos.

### **Consideraciones generales y conclusiones**

El tratamiento de los pacientes con dolor crónico e insomnio debe basarse en un modelo de enfermedad biopsicosocial que considere los diversos factores psicosociales que pueden empeorar o mejorar tanto el dolor como el insomnio. Con respecto al tratamiento médico, lo más importante es la relación médico paciente. La terapia del insomnio en las personas con dolor crónico es un desafío para el médico clínico. Requiere cuidadosa evaluación, capacidad diagnóstica, familiaridad con las intervenciones no farmacológicas y conocimiento de los tratamientos farmacológicos.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuándo deben utilizarse las benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio en pacientes con dolor crónico?

**A. Siempre.**

**B. Nunca.**

**C. Sólo después del fracaso de las intervenciones no farmacológicas.**

**D. Sólo después del fracaso del tratamiento con antidepresivos.**

Respuesta Correcta

---

## LA PRESCRIPCIÓN POR TRIPLICADO REDUJO EL EMPLEO DE LAS BENZODIAZEPINAS

Boston, EE.UU.

El Programa de Prescripción por Triplicado de Nueva York redujo el empleo de benzodiazepinas entre pacientes crónicamente enfermos, para quienes estos agentes constituían tratamiento efectivo.

*Clinical Therapeutics* 26(2): 322-336, 2004

*Autores:*

Simoni-Wastila L, Ross-Degnan D, Mah C y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[A Retrospective Data Analysis of the Impact of the New York Triplicate Prescription Program on Benzodiazepine Use in Medicaid Patients with Chronic Psychiatric and Neurologic Disorders]

*Título en castellano:*

Análisis Retrospectivo de los Datos sobre el Impacto del Programa de Prescripción por Triplicado para el Uso de Benzodiazepinas en Pacientes de Medicaid con Trastornos Neurológicos y Psiquiátricos Crónicos

### Introducción

La vigilancia de las prácticas de prescripción de los médicos es una táctica comúnmente empleada por los planes de cuidado de la salud y por los aseguradores para reducir el uso inadecuado de las drogas. Los Programas de Prescripción por Triplicado (PPT), que requieren que los médicos indiquen las drogas con cobertura empleando formularios con copias múltiples, constituyen una de las estrategias utilizadas para identificar conductas inusuales de prescripción de drogas, su expendio y consumo. En enero de 1989, Nueva York fue el primer estado en incluir las benzodiazepinas (BD) en sus PPT. Si bien los PPT no restringen directamente la libertad del médico para prescribir, sus críticos sostienen que puede reducir el acceso a las drogas adecuadas, creando un "efecto atemorizante" que limita la indicación de las drogas debido al temor a sanciones, violaciones de la confiabilidad y al aumento de la carga administrativa impuesta por los PPT. Si bien las BD se asocian con problemas de dependencia y adicción, está bien documentado

su valor terapéutico en pacientes con esquizofrenia, crisis de angustia, trastorno bipolar y cuadros convulsivos. Hasta la amplia difusión de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en la década de 1990 las BD eran consideradas el tratamiento de elección para las crisis de angustia y continúan siéndolo actualmente, ya sea solas o en combinación con ISRS u otros antidepresivos.

### Material y métodos

El presente ensayo utilizó los datos de cohortes de Medicaid idénticamente definidas de Nueva York (estudio) y Nueva Jersey (control), clasificadas en tres categorías: ayuda a las familias con niños, esencialmente mujeres de bajos ingresos y sus niños; asistencia a los ancianos, pacientes de 65 o más años, y ayuda al discapacitado total y permanente, ya sea de tipo físico o mental. Los datos se extrajeron de los informes mensuales, de los pedidos médicos y de los formularios de solicitudes de drogas. Las características extraídas de los pacientes a partir de su ingreso incluyeron edad, sexo y categoría de inclusión en Medicaid. Se determinó el empleo de todas las BD comercializadas en los EE.UU. durante el periodo de estudio. En el momento del PPT, clonazepam era la única BD específicamente indicada para el tratamiento de las convulsiones y de las crisis de angustia, en general prescrita en dosis sustancialmente más altas que las otras BD para dichas patologías. También se analizó el uso de otras drogas psicoactivas que representaban sustitutos potenciales de las BD, como otros ansiolíticos, hipnóticos sedantes barbitúricos y no barbitúricos, ISRS y otros antidepresivos, litio, agentes antipsicóticos típicos y atípicos y anticonvulsivos. Un panel integrado por psiquiatras, psicofarmacólogos y clínicos trabajó junto con el grupo de estudio para identificar potenciales medicaciones sustitutivas, y basó sus determinaciones en los artículos de revisión, los folletos de prescripción y la experiencia clínica. Se calculó el número de utilizadores de BD por cada 100 individuos elegibles del estudio por cada mes, en todas las cohortes de riesgo. Los resultados estadísticos de las series en función del tiempo, provenientes de las cohortes de grupos de riesgo incluídas continuamente se validaron comparándolas con los resultados transversales de las cohortes anuales de 1988 y 1990.

### Resultados

Se enrolaron en forma continua 125 837 pacientes de Nueva York y 139 405 de Nueva Jersey que cumplían los criterios de inclusión. Las características demográficas de los dos grupos fueron marcadamente similares, y generalmente los individuos en todas las cohortes de riesgo tendieron a ser más jóvenes que aquéllos sin riesgo. La mayor diferencia de acuerdo con el estado ocurrió entre los pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados, ya que el 41.1% de esos pacientes en Nueva York empleaban BD, comparados con el 29.9% en Nueva Jersey. El empleo de las otras clases de drogas psicotrópicas mostró, en general, gran uniformidad con respecto al estado y a la cohorte. El PPT tuvo un impacto inmediato, significativo y sostenido sobre el uso de las BD en los grupos de riesgo de los pacientes en Nueva York. De acuerdo con las tendencias basales, los individuos con 1 o más de las condiciones diagnósticas especificadas en Nueva York tuvieron disminución relativa del 48.1% en el uso de BD a los 6 meses luego de la implementación del PPT, en comparación con los niveles de predicción en ausencia de dicho programa. La cohorte definida idénticamente en Nueva Jersey no experimentó reducción en el empleo de las BD. La mayor disminución, del 59.9%, se observó entre los pacientes con epilepsia, y 2 años después del PPT se mantenían esas reducciones en el empleo de las BD. El uso de clonazepam disminuyó 12.9% en el grupo de Nueva York, luego de los 6 meses de la implementación del programa. Para determinar si las reducciones en el uso de BD causadas por el PPT se asociaban con cambios en el empleo de otras drogas se evaluaron las diferencias en la indicación de los posibles sustitutos. El uso de dos clases de drogas sustitutas (ansiolíticos e hipnóticos sedantes) se incrementó luego de los 6 meses. Los ansiolíticos aumentaron en el grupo de Nueva York el 85.7%, mientras que en el de Nueva Jersey permanecieron sin modificación. Los pacientes en el grupo de Nueva York incrementaron en un 35% el uso de los hipnóticos sedantes a los 6 meses, en tanto que en Nueva Jersey no se modificaron.

### Discusión

La implementación del PPT produjo reducciones inmediatas, amplias y sostenidas en el uso de las BD entre los pacientes crónicamente enfermos en Nueva York, con respecto a pacientes idénticamente definidos en Nueva Jersey, en quienes no se aplicó el PPT. La disminución parece haberse sostenido a lo largo de 7 años luego de su implementación, lo que sugiere que los programas de vigilancia médica pueden tener impactos duraderos sobre las prácticas de



prescripción. Por otra parte, esas reducciones en el uso tuvieron lugar en todas las cohortes de pacientes clínicamente vulnerables, con resumen de cambio relativo de -48.1% en el empleo de las BD, luego de los 6 meses de implementación del PPT. Entre las cohortes individuales de riesgo, los pacientes con trastornos convulsivos tuvieron la mayor declinación (-59.9%), comparados con -48.6% en aquellos con esquizofrenia o trastornos relacionados y -38.9% en los pacientes con trastorno bipolar. Si bien el impacto clínico actual de estas reducciones en el uso es desconocido, las alteraciones en el manejo farmacéutico de esas poblaciones de riesgo podrían producir potencialmente una variedad de evoluciones adversas, incluso la recurrencia de convulsiones y otros síntomas de las patologías inicialmente tratadas, reacciones por abstinencia y fenómenos de rebote. Cabe destacar que los pacientes más gravemente enfermos tuvieron disminución del 31,8% en el uso de las BD a los 6 meses de la implementación del PPT. Si bien esa reducción fue menor a la esperada para el conjunto de los grupos de riesgo y para los grupos individuales, cualquier magnitud de la disminución tiene implicancias clínicas entre los pacientes más gravemente enfermos, para quienes el empleo de las BD es frecuentemente efectivo para mejorar los síntomas y prevenir las evoluciones adversas. La disminución del uso de clonazepam en Nueva York luego del PPT, en comparación con el aumento en Nueva Jersey, es de particular interés, comentan los autores. Esa reducción en el empleo de clonazepam es preocupante debido a que en Nueva York se pensaba salvaguardar el uso de clonazepam para los efectos inesperados del PPT, debido a su papel importante en el tratamiento de la angustia, las convulsiones y los trastornos bipolares. Si bien el uso de potenciales drogas sustitutas aumentó en el período posterior al PPT, los niveles basales de empleo de dichas drogas eran inicialmente muy bajos, por lo que el aumento absoluto de su utilización fue menor en comparación con las grandes reducciones en el uso de las BD. La disminución en el empleo de clonazepam sugiere que probablemente el uso adecuado no problemático de BD fue restringido por el PPT. Esto es reforzado por las mediciones anuales, que demuestran que si bien probablemente disminuyó el uso problemático de las BD también es probable que el empleo no problemático fuera afectado en mayor medida.

### Conclusiones

A medida que se aumenta la integración de los datos médicos y sanitarios, el PPT y otros mecanismos de vigilancia empleados para analizar y controlar el uso de la medicación desempeñan un papel más importante para identificar tanto el fraude como el abuso, así como para detectar individuos con riesgo para las consecuencias inesperadas de la discontinuación de las drogas. Resulta claro que durante el período de estudio del presente análisis, concluyen los autores, el PPT redujo el uso de las BD entre los clínicamente vulnerables y crónicamente enfermos en Nueva York, para quienes las BD representan un tratamiento efectivo. Por otra parte, tanto el uso no problemático como probablemente el problemático parecen estar afectados por el PPT. Si bien algunas de las declinaciones en el empleo de BD pueden ser atribuibles a reducciones del fraude y del abuso, es menos probable que sea un factor contribuyente en los pacientes gravemente enfermos que entre la población general de Medicaid. La sustitución de otras drogas por las BD fue baja, lo que sugiere que la mayoría de los pacientes neoyorquinos de Medicaid que recibían BD no tuvieron ninguna intervención farmacológica. No se ha establecido, concluyen los autores, cómo y en qué medida las reducciones observadas en el empleo de las BD pudieron haber afectado el estado de salud de esas poblaciones clínicamente vulnerables.

## Autoevaluación de Lectura

---

Las benzodiazepinas presentan valor terapéutico en:

- A. Crisis de angustia.**
- B. Trastorno bipolar.**
- C. Cuadros convulsivos.**
- D. Todas las patologías anteriores.**

**Respuesta Correcta**

## FARMACOLOGIA, EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ALPRAZOLAM

Utrecht, Países Bajos

El alprazolam es efectivo en el tratamiento de las crisis de angustia, la ansiedad generalizada y la depresión, aunque no se recomienda como droga de primera elección.

**CNS Drug Reviews** 10(1): 45-76, 2004

*Autores:*

Verstr JC, Volkerts ER

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Psychopharmacology, University of Utrecht, Utrecht, Países Bajos

*Título original:*

[Clinical Pharmacology, Clinical Efficacy, and Behavioral Toxicity of Alprazolam: A Review of the Literature]

*Título en castellano:*

Farmacología Clínica, Eficacia Clínica, Toxicidad y Efectos Sobre el Comportamiento del Alprazolam: Revisión de la Literatura

### Introducción

El alprazolam es una benzodiazepina que se utiliza en trastornos psiquiátricos como las crisis de angustia, la ansiedad generalizada y la depresión. Desde su introducción en la década de 1960, el alprazolam ha sido una de las drogas más utilizadas en los EE.UU. y en la actualidad es el psicofármaco más prescrito.

### Farmacología clínica

Luego de 1 a 2 horas de la administración ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de 1 mg de alprazolam, la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de 12 a 22  $\mu\text{g/l}$ , el volumen de distribución ( $V_d$ ) 0.8 a 1.3 l/kg, la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de 9 a 16 horas y la depuración plasmática de 0.7 a 1.5 ml/min/kg. Después de la administración oral el 90% de la droga se absorbe y se fija a las proteínas plasmáticas en un 70%. La tasa de absorción es independiente de la dosis administrada. Si n embargo, los niveles plasmáticos del alprazolam y sus metabolitos se correlacionan de manera lineal con la dosis administrada. Se alcanza el estado estacionario a los 2 a 3 días, independientemente de la dosis empleada. El fármaco se metaboliza en el hígado a través de la oxidación microsomal, proceso que es mediado por el sistema enzimático citocromo P450 3A (CYP3A4). Hasta la fecha se identificaron 29 metabolitos del alprazolam, los cuales no contribuyen a los efectos clínicos de la droga. Se excreta en un 80% por los riñones sin metabolizar.

### Consideraciones farmacocinéticas

Un estudio demostró que los picos plasmáticos se alcanzan significativamente más tarde con la vía sublingual (2.8 horas) que con la oral (1.8 horas) aunque los demás parámetros farmacocinéticos no se vieron afectados. La vía intravenosa no difiere de la oral excepto por la  $T_{m\acute{a}x}$  más rápida (0.48 horas). El comienzo de acción de la sedación es más rápido con la administración intravenosa (10 a 20 minutos) que con la oral (40 minutos). La farmacocinética del alprazolam no es afectada por el sexo o los ciclos menstruales aunque los anticonceptivos orales pueden modificarla. Cuando se utiliza durante el primer trimestre del embarazo se incrementa el riesgo de malformaciones congénitas. D ado que sus metabolitos se han encontrado en la leche materna, la cual presenta una farmacocinética similar a la plasmática, el alprazolam está clasificado como droga clase D, por lo que las mujeres deben suspender la lactancia si deben ser tratadas con este fármaco. En ancianos, los picos plasmáticos son más elevados. Los metabolitos del alprazolam no se acumulan tras las dosis repetidas. Debido a que se metaboliza en el hígado, los pacientes con alteraciones en este órgano deben ser tratados cuidadosa mente con esta droga. Los pacientes con cirrosis hepática presentan disminución de la depuración de la droga y aumento significativo de la vida media de eliminación. La enfermedad renal también reduce su depuración y contribuye a la acumulación del fármaco y sus metabolitos. Se han comprobado niveles aumentados de alprazolam libre en pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria, éstos últimos han

demostrado una tendencia a incrementar el  $T_{\text{máx}}$ , la depuración y la vida media de la droga. Su metabolismo se reduce significativamente con la obesidad y el tabaquismo acelera la eliminación del fármaco. Las drogas que inhiben el metabolismo del sistema citocromo P450 pueden aumentar la vida media del alprazolam y aumentar las concentraciones plasmáticas pico del fármaco. En este sentido se informaron interacciones significativas con eritromicina, ketocoazol, itraconazol, venlafaxina, nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina, carbamazepina, cimetidina y propoxifeno. Sin embargo, otros sustratos del CYP3A4 como el jugo de pomelo o el sertindol no alteran el metabolismo del alprazolam de manera significativa. Debido a que las tabletas de liberación inmediata son efectivas clínicamente a las 3 a 6 horas, el alprazolam debe ser administrado varias veces al día, lo que puede alterar los niveles plasmáticos y afectar la eficacia clínica. Los preparados de liberación prolongada disminuyen la variabilidad interdosis de los niveles plasmáticos del alprazolam y sus efectos adversos.

### Mecanismo de acción

El alprazolam atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se liga de manera selectiva al complejo de receptores asociado al ácido gamma amino butírico ( $\text{GABA}_A$ ), facilitando la unión del GABA y aumentando la entrada de moléculas de cloro. La inhibición ejercida por el GABA retarda la actividad cerebral, proceso conocido como sedación. El sistema GABA interactúa con otros sistemas de neurotransmisión como el noradrenérgico, serotoninérgico, colinérgico y opioide. Su actividad sobre las vías serotoninérgicas y adrenérgicas del sistema límbico y estructuras del tronco cerebral como el *locus coeruleus* contribuye a su efectividad clínica en el tratamiento de la ansiedad y la depresión.

### Eficacia clínica del alprazolam

*Trastorno por ansiedad generalizada (TAG)* La eficacia del alprazolam en períodos de 4 a 8 semanas ha sido determinada por medidas de escalas de ansiedad como la de Hamilton. La dosis promedio de alprazolam utilizada en este trastorno es de 0.5 a 3.0 mg. La mayoría de los estudios controlados con placebo informaron mejoría clínica significativa durante el tratamiento con este fármaco. Sin embargo algunos estudios no pudieron demostrar diferencias significativas entre el alprazolam y el placebo, lo que quizá se deba a la significativa mejoría clínica durante el tratamiento con placebo. Se han comunicado tasas de mejoría del 50% así como mejor eficacia tras el tratamiento con placebo en pacientes con TAG. Diversos estudios demostraron que este fármaco tiene eficacia similar a otras benzodiazepinas como oxazepam, diazepam, lorazepam, clobazam, etizolam, bromazepam y el agonista parcial de las benzodiazepinas abecarnil. También demostró eficacia similar a los antidepressivos tricíclicos como la imipramina y más efectividad que ésta en el alivio de síntomas somáticos, mientras que esta última mostró efecto positivo en el control de síntomas positivos como la disforia y la expectación aprehensiva. En un estudio de 6 semanas a doble ciego controlado con placebo en 94 pacientes ambulatorios, el alprazolam resultó ser igualmente efectivo que la buspirona, aunque con la primera se obtuvo mejoría clínica más rápidamente (dentro de la primera semana). También mostró eficacia similar al diazepam en el tratamiento de la ansiedad moderada a aguda durante el síndrome de abstinencia de alcohol. Además 98% de los pacientes con TAG y síndrome de intestino irritable presentaron reducción significativa de la ansiedad y 89% mostraron disminución significativa de los síntomas gastrointestinales luego de 4 semanas de tratamiento con alprazolam. En el tratamiento de la ansiedad asociada al cáncer el fármaco demostró eficacia dentro de la primera semana de terapia, la que posteriormente se mantuvo. Sin embargo, en muchos estudios esta mejoría fue obtenida con relajantes musculares y con placebo. *Trastorno de angustia (TA)* En muchos estudios multicéntricos el alprazolam probó ser significativamente más eficaz que el placebo a las 4 semanas, pero a las 8 semanas las diferencias fueron moderadas. Para lograr una respuesta óptima y debido a la gran variedad interindividual existente, se deben realizar ajustes de dosis en cada paciente. Muchos otros estudios controlados con placebo también informaron esta superioridad del alprazolam respecto del placebo, aunque muchos grupos placebo exhibieron altas tasas de no adhesión al tratamiento. Otros estudios demostraron eficacia similar con otras benzodiazepinas como diazepam, clonazepam y lorazepam y superior a otras drogas como propranolol. En un estudio que comparó la eficacia de imipramina y alprazolam con placebo, se demostró a las 8 semanas la eficacia similar de ambas drogas sobre el placebo, aunque con la benzodiazepina se obtuvieron respuestas más tempranas (a la cuarta semana). El grupo medicado con placebo mostró una alta tasa de abandono del tratamiento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) introducidos recientemente son una opción terapéutica en el

tratamiento del TA, pero hasta la fecha no se han realizado estudios de comparación de eficacia entre este grupo de drogas y el alprazolam. Un metaanálisis demostró que los ISRS fueron significativamente superiores al alprazolam y al placebo, por lo que deben considerarse como los fármacos de primera elección en este trastorno. *Depresión* Aunque se asocia al alprazolam con la presentación de ideación suicida, una revisión y un metaanálisis demostraron que el alprazolam no se asoció con un aumento en el riesgo de suicidio. Es más, a diferencia de otras benzodiazepinas el alprazolam es conocido por sus propiedades antidepresivas. Las drogas de primera elección en la depresión son los antidepresivos tricíclicos (ATC) y muchos estudios probaron que el alprazolam es tan efectivo como los ATC como la amitriptilina.

### **Trastorno disfórico premenstrual**

Muchos estudios a doble ciego controlados con placebo demostraron que el alprazolam causa mejoría dentro de la fase lútea pero no demostró efectos posmenstruales. Actualmente se considera el uso de este agente en el trastorno disfórico premenstrual e n caso de que agentes como los ISRS no provean suficiente alivio sintomático.

### **Otras áreas terapéuticas**

Se estudió la eficacia del alprazolam en la reducción de la intensidad del *tinnitus* con resultados variables. También se lo ha evaluado en el trastorno por estrés postraumático (TEP) pero resultó ineficaz. Otros trastornos incluyen la fobia a los vuelos, en donde 1 mg de alprazolam redujo la incidencia de la ansiedad, aunque con aumentos de las frecuencias respiratoria y cardíaca durante el vuelo; el trastorno afectivo estacional; en la esquizofrenia, coadministrado con haloperidol; con ibupr ofeno en la fibrositis primaria y la fibromialgia; en temblor esencial, fobia social y en pacientes con trastornos del comportamiento. *Efectos adversos* Se comunicaron, entre otros, sedación, fatiga, astenia, trastornos de la memoria, ataxia y lenguaje inarticulado. En estudios de fase IV y en una revisión no se informaron eventos adversos serios.

### **Abstinencia y efecto rebote tras la discontinuación**

Muchos estudios comprobaron que el tratamiento del trastorno por angustia con benzodiazepinas es seguido por un síndrome de abstinencia y síntomas de rebote (angustia superior a la normal) especialmente si las drogas son suspendidas de manera abrupta . La gravedad de este cuadro parece estar relacionada con la vida media, ya que estos efectos son más importantes para el alprazolam que para el diazepam, el cual posee vida media más prolongada. *Dependencia, adicción y abuso* En contraste con la creencia general, la incidencia de abuso y dependencia en pacientes es muy baja. Sin embargo, como muchas otras benzodiazepinas, el alprazolam es utilizado por razones no médicas, a menudo en combinación con alcohol u otras drogas de abuso. Diversos estudios demostraron que el uso de alprazolam es seguido por sedación dependiente de la dosis y euforia. Los efectos eufóricos del fármaco pueden reforzar la utilización de drogas en adictos. Por el contrario, en sujetos sanos y en pa cientes los efectos sedativos del alprazolam son más pronunciados. También se informó disminución de la eficacia intelectual, de la energía y aumento de la disforia. *Efectos conductuales Actividad cerebral* El flujo sanguíneo y la activación cerebrales disminuyen luego de la administración de alprazolam. Se reducen de manera significativa las amplitudes de las ondas N1 y P1. Asimismo disminuye la amplitud P300 y hay aumento de la latencia de dicho parám etro, lo que refleja empeoramiento de la función cognitiva, la reducción del proceso de información y su calidad. *Efectos sobre voluntarios sanos Area psicomotriz:* La administración aguda de alprazolam produce un enlentecimiento en la respuesta de distintas pruebas, sin embargo estos resultados tienen bajo poder estadístico y su seguridad es cuestionable.

### **Manejo de automóviles:**

*Estudios epidemiológicos muestran que los usuarios de benzodiazepinas tienen un riesgo aumentado para los accidentes de tránsito. Una revisión mostró que las acciones hipnóticas de las benzodiazepinas afectan la ca pacidad de manejo el día siguiente a la administración nocturna. Estudios realizados con alprazolam mostraron que la administración de 1 mg equivale a los efectos sobre el manejo de 0.15% de alcohol en sangre. Memoria:* Las estructuras cerebrales involucradas en los procesos de la memoria (cerebelo, hipocampo, amígdala y corteza cerebral) poseen una alta afinidad por el alprazolam debido al número elevado de complejos receptores relacionados al GABA<sub>A</sub> en dichas regiones. Muchas revisiones señalaron que los efectos de las benzodiazepinas sobre la memoria son dependientes de la dosis en relación con la adquisición y la reparación de

información recientemente aprendida, mientras que la información previamente aprendida permanece intacta. El alprazolam produce efectos similares. Dosis de 0.5 mg o más alteran los recuerdos inmediatos o los retrasan, afectan el reconocimiento aunque no se afecta la memoria de trabajo. Otras pruebas concluyen que estas alteraciones no indican un efecto sobre los procesos de memoria sino que se enlentecen luego de la administración de la droga.

### **Dependencia de la dosis**

Con aumentos en los niveles plasmáticos del alprazolam las pruebas de memoria y psicomotrices se encuentran alteradas. Los efectos conductuales y los eventos adversos son menos frecuentes tras la administración de dosis menores y más frecuentes. *Vías de administración:* Muchos estudios muestran que el alprazolam afecta el desempeño de las pruebas independientemente de las vías de administración. *Interacciones con el alcohol:* Con altas dosis de alcohol, las alteraciones de las pruebas fueron mayores en combinación con el alprazolam que con cada droga por separado. Esta combinación aumenta los grados de agresión e irritabilidad en individuos sanos que beben moderadamente y en pacientes con trastorno de angustia. *Interacciones con inhibidores del CYP3A4* Las pruebas se alteran de manera significativa con la administración de ketoconazol, itraconazol, nefdazodona, fluoxetina, fluvoxamina, carbamazepina, cimetidina y propoxifeno. *Tolerancia aguda* Las alteraciones en pruebas simples son mayores durante la fase de absorción que en fases posteriores, aun si los niveles plasmáticos de una droga son similares. Este efecto, denominado *protéresis*, sugiere el desarrollo de tolerancia aguda. *Miscelánea* Las mujeres medicadas con alprazolam y anticonceptivos orales son más sensibles a desarrollar alteraciones en las distintas pruebas conductuales, aunque esto no se correlacionó con los parámetros farmacocinéticos. Idénticas alteraciones producen la edad avanzada en algunas de estas pruebas. Los efectos conductuales parecen ser similares en niños y adultos. Los pacientes con historia de abuso de drogas psicoactivas desarrollaron más alteraciones cuando ingirieron 2 mg de alprazolam que aquellos que recibieron placebo.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

El alprazolam es una benzodiazepina que presenta interacciones importantes con:

- A. Los inhibidores del CYP3A4.**
- B. Los inductores del CYP2D6.**
- C. Los inhibidores del CYP2C19.**
- D. Los inductores del CYP1A2.**

[Respuesta Correcta](#)