

Benzodiazepinas

Antes de las irrupciones estelares del Prozac (1987) y el Viagra (1998) en la escena de la farmacología mundial, la promesa más grande de felicidad en cápsulas eran las “benzo”, **drogas sedantes utilizadas para tratar la ansiedad y el insomnio**, que reinaron en solitario durante tres décadas y que al día de hoy, pese a cierta mala prensa, no parecen haber perdido su sex appeal.

Todo empezó en 1930, cuando el químico Leo Sternbach sintetizó una serie de tinturas entre las que se encontraban las primeras benzodiazepinas. Seguramente no imaginó que la fabricación de estos compuestos causaría, treinta años más tarde, **una verdadera revolución en el área de la medicina psiquiátrica y tendría un tremendo impacto para la industria farmacológica**. En 1955, Leo se convirtió en el capo máximo de uno de los laboratorios de investigación de la empresa Hoffmann-La Roche en Nueva Jersey (Estados Unidos), más conocida como “Roche”, pero esta vez con objetivos bien diferentes al de fabricar tinturas. En ese entonces se encontraba examinando las propiedades de un grupo enorme de sustancias con la intención de conseguir drogas con propiedades tranquilizantes. En un momento, en el laboratorio consideraron prescindir de varias sustancias que habían dado resultados negativos, entre las que estaban las antiguas preparaciones de benzodiazepinas. Pero, antes de proceder al descarte, un colaborador le sugirió testearlas nuevamente sobre animales de experimentación y, para su sorpresa, la inyección de benzodiazepinas produjo un fuerte efecto sedante en los roedores, probablemente debido a la elección de una dosis más alta que la usada anteriormente. A partir de este descubrimiento, que fue asumido públicamente como accidental, la empresa

patentó inmediatamente la invención de las benzodiazepinas y apuró los ensayos en humanos para que se autorizara la venta. Pocos años después las introdujeron en el mercado acuñando el primero de una saga de nombres de fantasía que parecen salidos de un capítulo de *Mad Men*. La primera molécula comercializada fue el Librium (clordiazepóxido) en 1960, a la que le siguió el Valium (diazepam) en 1963. Luego se les sumaron más de treinta compuestos hermanos. Entre los más difundidos están el Rohypnol (flunitrazepam), el Ativan (lorazepam), el Xanax (alprazolam), el Klonopin y el Rivotril (ambos clonazepam).

En los años '60, el consumo de benzodiazepinas se hizo tan masivo en Estados Unidos y Europa que los Rolling Stones les dedicaron la canción "Mother's Little Helper" y en los '70 los típicos personajes neoyorquinos de las películas de Woody Allen se las mandaban como caramelos para calmar su angustia existencial. En 1977, las benzodiazepinas se convirtieron en los medicamentos más prescritos a escala mundial. Hoy, a medio siglo de su introducción en la práctica clínica, **las benzodiazepinas continúan siendo los tranquilizantes más recetados y vendidos del mundo** (Lader, 2014).

Calma tóxica

El motivo del éxito de estas drogas probablemente se deba a los **cambios de ritmo y de estilo de vida** a los que se enfrentaron los habitantes de grandes ciudades industriales plagadas de una enorme variedad de estímulos externos de naturaleza amenazante, condición que puede resumirse en una palabra: **estrés**. En ese contexto, se observó un marcado aumento en la incidencia de una serie de trastornos como el insomnio, la ansiedad y el pánico, que motivó el desarrollo de drogas psicotrópicas con propiedades ansiolíticas (antiansiedad), hipnóticas (inductoras del sueño) y sedantes

(tranquilizantes), que permitieran combatir o calmar los síntomas de estos cuadros psiquiátricos de manera efectiva y segura (Dekker y otros, 2008). La regla de oro de las investigaciones era básicamente **encontrar algún tipo de droga que atacara estos cuadros, pero que a la vez no disminuyera las capacidades intelectuales y el rendimiento físico de los sujetos.**

Hasta ese momento, los únicos tranquilizantes relativamente efectivos eran los **barbitúricos**. Estas drogas, producidas desde los años '30 por el laboratorio Abbott en Chicago (Estados Unidos), son sedantes de corta duración (sus efectos duran sólo unos minutos) que inducen el sueño a pequeñas dosis. El pentobarbital, popularizado como “suero de la verdad” en las novelas negras policiales de Raymond Chandler y otros, era el más utilizado en aquel entonces y es el único que sigue en carrera como sedante actualmente. Sin embargo, estas drogas no son adecuadas para tratar los síntomas de la ansiedad y, por ser muy adictivas, **su consumo repetido puede ser bastante riesgoso.** Como si eso fuera poco, la dosis necesaria para producir efectos sedantes está **bastante cerca de los valores de concentración en los que estas drogas resultan letales**, sobre todo si se consumen en combinación con bebidas alcohólicas de alta graduación. Son muchos los casos trágicos que fueron conocidos por involucrar a celebridades del espectáculo, como Marilyn Monroe, Judy Garland, Brian Epstein, Jimi Hendrix y Elvis Presley, todos ellos víctimas de sobredosis de drogas en las que el empleo de barbitúricos jugó un papel decisivo (Lathan, 2009). La única alternativa disponible antes de la aparición de las benzos era el meprobamato, muy utilizado en los '50 y menos adictivo que los barbitúricos, pero con una potencia sedante y ansiolítica muy limitada.

Es así que **hasta el surgimiento de las benzodiazepinas, los tranquilizantes disponibles eran peligrosamente tóxicos y producían efectos colaterales graves.** En este sentido, una de

las ventajas de las benzos fue su mayor seguridad, aunque, como veremos más adelante, no se trata de fármacos inocuos.

Una vida de furia

El **estrés** —y la ansiedad asociada a este— es una **respuesta normal del organismo que nos incita a estar alertas y preparados para tomar decisiones rápidas**; un mecanismo fundamental en la historia evolutiva de todas las especies animales para sobrevivir ante potenciales peligros como por ejemplo, salir corriendo ante un tigre dientes de sable. Es muy fácil reconocer estos episodios, caracterizados por la aparición de emociones y pensamientos negativos o desagradables, cuya raíz se encuentra en los procesos psicológicos y fisiológicos que se desencadenan al percibir un peligro real o imaginario. Las manifestaciones a nivel corporal pueden ser aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, transpiración, temblores, debilidad y cansancio; mientras que a nivel psicológico pueden surgir sentimientos de peligro inminente, de falta de poder o pérdida de control de la situación, tristeza, aprehensión o inquietud.

Se estima que una de cada cuatro personas presenta distrés y esto generalmente ocasiona serias consecuencias de ausentismo e improductividad laboral. El grupo más afectado es el de las amas de casa, pero como lamentablemente su actividad no es remunerada, no se refleja en las estadísticas laborales.

Sin embargo, a diferencia de las épocas en donde las amenazas se resolvían más o menos rápidamente —ya sea porque las víctimas lograban escapar del peligro o porque el peligro se los comía—, en nuestra sociedad moderna esos estímulos se repiten constantemente y a veces de manera imperceptible. Esto termina generando desbalances de esta respuesta adaptativa seleccionada a lo largo de la evolución y, eventualmente, sobrevienen estados de ansiedad patológica (tanto que tenemos un nombre particular para este estrés a largo plazo: **distrés**). No

existe ningún tipo de dudas de que **este tipo particular de estrés puede causar problemas graves en la salud psicofísica** de las personas, que van desde trastornos de ansiedad hasta gastritis y enfermedades cardiovasculares (Schneiderman y otros, 2005).

Se considera que **el consumo de benzodiazepinas produce beneficios evidentes siempre y cuando se administren bajo estricto control médico y con un criterio adaptado a cada persona** (O'Brien, 2005).

Aunque suene tentador imaginar que una pastillita puede hacer desaparecer el ladrillo que tenemos en el pecho, las benzodiazepinas por sí solas no resuelven el trasfondo de estos problemas. Cuando estas son prescritas, se requiere de un trabajo conjunto y sostenido de psicoterapia y fármacos.

Debido a su efecto sedativo y calmante, las benzodiazepinas se utilizan a corto plazo para tratar varios problemas de salud mental asociados al estrés, como alteraciones del sueño y de la alimentación, así como trastornos de ansiedad y miedo de diferente gravedad, incluyendo ataques de pánico. También son muy utilizadas durante los síndromes de abstinencia para calmar a los pacientes, en los episodios de epilepsia y convulsiones febriles para reducir los espasmos y en diversos estados afectivos negativos que incluyen cuadros depresivos, agitación y comportamiento agresivo. En la previa de una cirugía, durante procedimientos menos invasivos –como ir de visita a los crueles e indispensables amos del torno– o durante una endoscopia, se usan también como tranquilizantes (gracias, benzos).

Bajando un cambio

Las benzodiazepinas pueden ser administradas de diferentes maneras (por vía oral, intramuscular, endovenosa, rectal). Una vez que ingresan al torrente sanguíneo, circulan por todo el organismo y se difunden al cerebro fácilmente, donde se pegan

a proteínas específicas que actúan como receptores localizados en las redes neuronales encargadas de bajarle un cambio a **la actividad de varias zonas del cerebro** (denominadas “receptores de GABA”), particularmente en la corteza cerebral y el sistema de recompensa (de ahí viene la magia de producir un efecto relajante) (Rudolph y otros, 1999). Naturalmente, la dosis juega un papel fundamental a la hora de desencadenar los efectos farmacológicos. A bajas concentraciones, las benzo comúnmente producen una sensación placentera de tranquilidad y eventualmente generan el deseo de querer visitar la cama, pero a dosis mayores la misma droga puede inducir un estado de confusión. Si se aumenta aún más la cantidad administrada, la persona puede perder la consciencia, y si además se ha consumido alcohol, el riesgo es aún mayor, ya que ambas drogas reducen la actividad de las neuronas encargadas de controlar el ritmo respiratorio (cuando esto pasa, es de vital importancia el soporte médico). A pesar de ello, la sobredosis de benzodiazepinas muy raramente es mortal si no se han consumido al mismo tiempo otras sustancias psicoactivas. Más inusuales aún son los efectos paradójicos: aunque poco frecuentes, se han visto casos en que algunas personas se tornaron agresivas o violentas después de haber tomado la droga, algo que posiblemente se deba a sus efectos desinhibitorios.

Además de producir sedación general y relajación de los músculos, las benzos también pueden causar **adormecimiento, mareos, falta de coordinación y disminución de la concentración y de la capacidad de estar alerta**. Si a esta ecuación le agregamos la conducción de un auto o de maquinarias, resulta una fórmula para el desastre por el incremento de riesgo de accidentes. Conducir cualquier tipo de medio de transporte bajo los efectos de las benzodiazepinas, aun en dosis moderadas, es potencialmente peligroso para el usuario y la sociedad (Chang y otros, 2013). Por el mismo motivo, se pueden producir caídas y lesiones en ancianos, aunque la

población general no está exenta de este riesgo. Estas drogas también pueden causar deterioro cognitivo, como por ejemplo, en el desempeño de tareas de memorización (como la memoria verbal). Los daños, de nuevo, son más severos si se las consume junto con alcohol. Otros efectos colaterales de las benzodiazepinas son la disminución de la libido y problemas de erección, resaca después de la ingesta, dolor de cabeza, depresión, desinhibición exacerbada, alteración del ritmo cardíaco, hipotensión, dolor de pecho, temblores, debilidad y varias otras cosas desagradables.

Fácil llega, difícil se va

Debido a la facilidad para su compra y la falta de educación en la población general, las benzos no escapan al riesgo asociado a muchas drogas, como la autoadministración indiscriminada e inespecífica, el uso recreacional en combinación con otras sustancias y el consumo durante tiempo prolongado. **El abuso de benzodiazepinas, además de producir deterioro cognitivo y psicomotor, puede generar tolerancia y llevar a la adicción** (Tan y otros, 2011).

Hacia los años '80 se hizo evidente que las benzodiazepinas se prescribían innecesariamente. Se comenzó a advertir que ciertos pacientes desarrollaban dependencia luego de tratamientos largos y que, debido a la aparición de un síndrome de abstinencia, experimentaban dificultades para interrumpir el consumo. Entre sus quejas, declaraban el haberse convertido en adictos. Después, diversas investigaciones demostraron que las benzodiazepinas podían producir una verdadera dependencia en las dosis que normalmente se utilizaban. Es así que desde 1988 las organizaciones de salud intervinieron para prevenir los perjuicios a la Salud Pública que ocasiona el mal uso y el abuso de estas drogas. Las pautas indicadas por la **Organización Mundial de la Salud enfatizan actualmente que estos**

fármacos no son la primera opción terapéutica entre los tranquilizantes disponibles y que su uso debería restringirse a tratamientos de corto plazo. En general, se recomienda que la duración de un tratamiento no supere los seis meses, aunque algunos sugieren que no debería ser mayor a cuatro semanas (O'Brien, 2005). De todas formas, es bueno aclarar que los criterios de uso de las benzodiazepinas son permanente objeto de polémica y debate académico, principalmente debido a que, si bien los efectos adversos más comunes fueron estudiados con bastante detalle, todavía falta más profundidad en las investigaciones.

Mundo benzo

Existe una tendencia a la banalización del consumo de benzodiazepinas en nuestra sociedad, ya sea con o sin prescripción médica. “Una benzo para cada momento” es casi un eslogan. ¿Estás por rendir un examen? Usá Xanax. ¿Vas a viajar en avión? Tomate un Alplax. ¿Tenés problemas laborales? No te preocupes, Lexotanil. ¿Te cuesta dormir? Tranqui, Dalmane es la posta. ¿Tenés los hombros contracturados? Un Diazepam es lo que buscás. ¿Falleció un ser querido? Rivotril puede ayudar. Si te agarra una crisis de angustia, ataques de pánico, o si te estás planteando qué va a ocurrir con el mundo, con la política, el medio ambiente, qué hacer en el futuro, qué será de tu vida: MANDALE BENZOS. Además, **las benzodiazepinas ocupan el primer lugar entre los agentes medicamentosos responsables de intoxicaciones agudas**, los cuales son en su mayoría gestos suicidas no fatales que generalmente concurren con otras sustancias de por medio, como el alcohol.

Generalmente, las recomendaciones oficiales sobre el uso de estos medicamentos son ignoradas. Gran parte de las prescripciones de benzodiazepinas se realizan con indicaciones

sin sustento, muchas veces exceden tanto las duraciones recomendadas para los tratamientos como las dosis que se consideran apropiadas, y en muchos casos las indicaciones ni siquiera son especificadas. Las **acciones para la prevención y reducción de los perjuicios ocasionados por las benzodiazepinas** deben enfocarse sobre el monitoreo continuo y estricto de los tratamientos, la elección de tratamientos psicológicos adecuados y farmacológicos alternativos y, por sobre todas las cosas, la difusión de los nuevos conocimientos para educar tanto a los profesionales como a los consumidores.

Referencias Bibliográficas

- Chang, C. M. y otros (2013).** “Psychotropic Drugs and Risk of Motor Vehicle Accidents: A Population-based Case-control Study”. *Br J Clin Pharmacol*, 75(4): 1125-1133.
- Dekker, J. y otros (2008).** “Psychiatric Disorders and Urbanization in Germany”. *BMC Public Health*, 8: 17.
- Lader, M. (2014).** “Benzodiazepine Harm: How Can It Be Reduced?”. *Br J Clin Pharmacol*, 77(2): 295-301.
- Lathan, S. R. (2009).** “Celebrities and Substance Abuse”. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 22(4): 339-341.
- O’Brien, C. P. (2005).** “Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence”. *J Clin Psychiatry*, 66(Suppl 2): 28-33.
- Rudolph, U. y otros (1999).** “Benzodiazepine Actions Mediated by Specific Gamma-aminobutyric Acid(A) Receptor Subtypes”. *Nature*, 401(6755): 796-800.
- Schneiderman, N. y otros (2005).** “Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants”. *Annu Rev Clin Psychol*, 1: 607-628.
- Tan, K. R. y otros (2011).** “Hooked on Benzodiazepines: GABAA Receptor Subtypes and Addiction”. *Trends Neurosci*, 34(4): 188-197.



Daniel Calvo

Licenciado en Ciencias Biológicas y

Doctor en Ciencias Biológicas.

Investigador del CONICET.