

C. Vicens Caldentey¹
F. Fiol Gelabert¹
E. Gonzalez Garrido¹
E. Martínez Ojeda²
C. Mateu Sabater³
J. Llobera Cánaves⁴

Eficacia a largo plazo de una intervención para la deshabitación del consumo crónico de benzodiazepinas

¹ Centro de Salud Son Serra-La Vileta
Palma de Mallorca

² Centro de Salud Can Redó
Palma de Mallorca

³ Centro de Salud San Ferriol
Palma de Mallorca

⁴ Unidad de Investigación
Gerencia de Atención Primaria de Mallorca
Palma de Mallorca

Introducción. Se evalúa la efectividad a largo plazo de una intervención para la deshabitación del consumo crónico de benzodiazepinas.

Métodos. Diseño: seguimiento posterior al cierre de un ensayo clínico aleatorizado. Ámbito: tres centros de salud que cubren una población de 82.000 habitantes. Sujetos: 135 pacientes finalizaron el ensayo clínico previo (66 del grupo intervención, 63 del grupo control y 6 habían fallecido). Intervención-mediciones: el ensayo clínico previo comparó la eficacia de una intervención basada en una entrevista estructurada y reducción gradual de dosis frente a un grupo control con seguimiento clínico habitual. Los resultados fueron evaluados a los 12 meses. La variable principal es consumo o no de benzodiazepinas 3 años tras finalizar el estudio, principio activo y motivo de consumo.

Resultados. Tras 3 años de seguimiento, 25/66 del grupo de intervención y 14/63 del grupo control no consumen benzodiazepinas. La probabilidad de abandonar el consumo de benzodiazepinas entre los pacientes que recibieron intervención era un 41% más elevada que en el grupo control. Riesgo relativo: 1,41 (intervalo de confianza del 95%: 0,98-1,66). En el grupo intervención, 16 de los 31 (51,6%) que abandonaron el consumo a los 12 meses siguen sin consumir. La benzodiazepina más prescrita es lorazepam (27,9%) seguida de alprazolam (12,4%), y el principal motivo de prescripción es ansiedad (16,3%) seguido de trastorno mixto ansiosodepresivo (10,9%).

Conclusiones. A pesar de la importante tasa de recaída, la intervención para reducir el consumo crónico de benzodiazepinas mantiene su eficacia a largo plazo.

Palabras clave:
Ensayo clínico. Seguimiento. Deshabitación. Benzodiazepina. Atención primaria.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(5):295-298

Correspondencia:
Catalina Vicens Caldentey
Centro de Salud Son Serra-La Vileta
Matamunos, s/n
07011 Palma de Mallorca
Correo electrónico: domicatrin@telefonica.net

Long-term effectiveness of an intervention to discontinue chronic benzodiazepine use

Introduction. We establish the long-term effectiveness of a brief intervention to withdraw from chronic benzodiazepine use.

Methods. Follow-up after a randomized clinical trial. Setting: Three health care centers covering 82,000 inhabitants. Subjects: 135 patients who completed the previous clinical trial (66 from the intervention group, 63 from the control group, 6 had died). Intervention-measurements: the previous clinical trial compared an intervention consisting of standardized advice and a dose tapering schedule against a control group followed by usual care. Results were evaluated at 12 months. Main outcome: benzodiazepine use three years after the end of the clinical trial, type of drug and the reason for prescription.

Results. After 3 years of follow up, 25/66 (37.9%) subjects from the intervention group and 14/63 (22.2%) from the control group were benzodiazepine free. The probability of withdrawal from benzodiazepine between patients in the intervention group was 41% higher than in the control group. Relative risk: 1.41 (95% confidence interval: 0.98-1.66). In the intervention group, 16 from 31 (51.6%) patients who had withdrawn at 12 months were benzodiazepine free after 3 years. The most prescribed benzodiazepine is lorazepam (27.9%), followed by alprazolam (12.4%) and the main reason for prescription is anxiety (16.3%) followed by anxious-depressive disorder (10.9%).

Conclusions. Even though there is a substantial relapse rate, the intervention to reduce chronic benzodiazepine use remains effective in the long-term.

Key words:
Clinical trial. Follow-up. Withdrawal. Benzodiazepine. Primary health care.

INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas son eficaces en el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad y el insomnio, pero su

eficacia a largo plazo está cuestionada y expone a quien las consume a una serie de riesgos. Además de su conocida capacidad de producir tolerancia y dependencia se han relacionado con el aumento de riesgo de accidentes de tráfico, incremento de caídas, fracturas de cadera y deterioro de la memoria²⁻⁴. La prevalencia estimada de consumo crónico se sitúa entre el 2-3% de la población^{5,6}.

Algunos estudios han evaluado estrategias para reducir dicho consumo⁶, desde una intervención mínima por carta con información escrita de por qué y cómo retirar la benzodiazepina⁷, una intervención más avanzada con mensaje breve informativo y una pauta de reducción gradual conducida por el propio médico de familia en consulta¹, hasta otras estrategias acompañadas de sesiones de psicoterapia cognitivo-conductual^{8,9} y/o de farmacoterapia coadyuvante⁶. Por lo general estas intervenciones son evaluadas a los 12 meses y el cese del consumo oscila entre el 18% para la intervención por carta, del 24 al 51% en intervención estructurada en consulta y resultados más heterogéneos en intervenciones mixtas.

Por otra parte, pocos son los estudios que han evaluado si la eficacia de estas intervenciones se mantiene a largo plazo tras 2 o 3 años de seguimiento^{4,10-12}. En uno de ellos se observa que el hecho de haber participado en una intervención con retirada gradual predice de forma significativa el mantenerse sin consumir a largo plazo¹⁰. Por otra parte, coinciden en que existe una elevada tasa de recaída entre aquellos pacientes que consiguen abandonar el consumo a los 12 meses, ya que a los 2 o 3 años cerca de la mitad vuelven a consumir benzodiazepinas.

En los años 2001 a 2003 realizamos un ensayo clínico aleatorizado¹ con dos ramas para evaluar la eficacia de una intervención, consistente en un mensaje estandarizado con una pauta de reducción gradual de dosis y visitas de seguimiento quincenales para la deshabituación del consumo crónico de benzodiazepinas comparándola con un grupo control. La intervención era realizada por el propio médico de familia del paciente. Se observó que el 45% (33/73) de los pacientes del grupo de intervención habían cesado el consumo de benzodiazepinas a los 12 meses frente al 9% (6/66) del grupo control, lo que se traduce en un riesgo relativo de 4,97 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2,2 a 11,1).

Nuestro objetivo actual consiste en conocer 3 años después de la intervención la evolución del consumo de los pacientes que participaron en el ensayo clínico.

MÉTODOS

Diseño

Se ha realizado un seguimiento al cierre de un ensayo clínico aleatorizado que se desarrolló en tres centros de salud de Mallorca durante los años 2001 a 2003.

Sujetos

Para la realización del ensayo clínico los pacientes habían sido captados en la consulta del médico de familia si cumplían criterios de inclusión de edad (de 14 a 75 años) y de consumo (consumo mínimo 5 días a la semana durante al menos 1 año) y se descartaban aquellos con trastorno depresivo o ansioso en seguimiento en la unidad de salud mental, aquellos con enfermedad orgánica grave, enfermedad terminal, deterioro cognitivo, dependencia alcohólica o consumo de drogas ilegales. Se evaluó el consumo de benzodiazepinas tras la intervención y a los 12 meses comparando ambos grupos.

De los 139 pacientes que participaron en el ensayo clínico, 135 lo finalizaron y constituyen la muestra del presente estudio.

Mediciones

La variable principal es el consumo o no de benzodiazepinas 3 años tras la finalización del ensayo; también se ha analizado el principio activo de la benzodiazepina prescrita, vida media y el motivo por el que se consume, clasificándose como ansiedad, insomnio, trastorno mixto ansiosodepresivo, trastorno depresivo u otros.

Para ello se han revisado las historias clínicas de los 135 pacientes incluidos, evaluando de forma retrospectiva la prescripción de alguna benzodiazepina en los 6 meses previos. La recogida de datos se ha realizado durante el primer trimestre del año 2006. El modelo de historia clínica que se utiliza en Baleares desde el año 2003 es el que forma parte del programa informático e-Siap. La fiabilidad de los datos es alta, pues la totalidad de la atención primaria de Baleares utiliza el mismo programa informático y queda registrada la prescripción realizada por cualquier profesional que atienda al paciente, ya sea en consulta o en urgencias. A esto se añade la obligatoriedad de obtener la receta médica para la dispensación en farmacia de cualquier benzodiazepina, lo que imposibilita su obtención directa.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS para Windows versión 14.0. Se aportan las frecuencias absolutas y relativas de evolución del consumo por grupos intervención y control relacionándolo con el consumo o no a los 12 meses. Se ha calculado el riesgo relativo (RR), es decir, la probabilidad de que los pacientes en el grupo intervención no consuman benzodiazepinas en relación con el grupo control. También se ha calculado la reducción absoluta del riesgo (RAR) entendida como la diferencia entre el porcentaje de pacientes que no consumen benzodiazepinas en ambos grupos y, por tanto, el efecto absoluto atribuible a la intervención. Finalmente, el número de pacientes necesario a tratar (NNT) determina el número de pacientes sobre los que

se debe intervenir para conseguir que uno cese el consumo. Es el inverso del RAR ($NNT=1/RAR$). Para cada uno de los parámetros se han calculado los intervalos de confianza (IC) del 95% (IC 95%). Hemos utilizado el programa <http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clising.html> en abril de 2007. Se han comparado los resultados con los obtenidos a los 12 meses.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 135 pacientes, de los cuales 6 habían fallecido, 66 pertenecían al grupo intervención y 63 al grupo control. La media de edad fue de 64 años en el grupo intervención y de 62 en el grupo control. El 77,8% de los que recibieron la intervención y el 82,5% de los que no, eran mujeres.

Tres años después de finalizar el ensayo no consumían benzodiazepinas el 37,8% (25/66) del grupo intervención y el 22,2% (14/63) del grupo control frente a un 62,2% (41/66) del grupo intervención y un 77,8% (49/63) del grupo control que sí lo hacían. La reducción de consumo de benzodiazepinas que puede ser atribuida a la intervención (RAR) ha sido del 15,6% (IC 95%: 0,03 a 31,3%). La probabilidad de dejar de consumir benzodiazepinas a los 3 años en los pacientes que han recibido una intervención ha sido un 41% superior que los que no la recibieron, o sea, un RR de 1,41 (IC 95%: 0,98-1,66). Observamos que el número necesario de pacientes en los que se debe realizar una intervención para conseguir que uno cese el consumo de benzodiazepinas a los 3 años (NNT) es de 6. En los resultados publicados en nuestro trabajo previo habíamos observado que la probabilidad de dejar de consumir benzodiazepinas en los pacientes del grupo intervención era muy superior a la del grupo control (RR: 4,97) y el NNT fue de 3.

Si comparamos con la situación de consumo a los 12 meses observamos que el 51,6% (16/31) de los pacientes del grupo intervención que estaban deshabitados a los 12 meses han seguido sin consumir, mientras que el 48,4%

(15/31) han reiniciado el consumo. El 66,6% (4/6) de los pacientes deshabitados a los 12 meses del grupo control sigue abstinerse.

Paralelamente, el 25,7% (9/35) del grupo intervención que no consiguieron deshabituarse a los 12 meses no consumen en la actualidad, así como el 17,5% (10/57) del grupo control.

El principal motivo por el que se ha prescrito una benzodiazepina durante los 3 años del seguimiento ha sido: ansiedad (16,3%) seguido de trastorno mixto ansiosodepresivo (10,9%), trastorno depresivo (10,1%) e insomnio (7%). El tipo de benzodiazepina más prescrita es lorazepam (27,9%) seguido de alprazolam (12,4%) y diazepam (7%).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar por subgrupos según la vida media de la benzodiazepina, posiblemente por la falta de potencia en los contrastes.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la eficacia de la intervención para la deshabitación del consumo crónico de benzodiazepinas se mantiene a largo plazo, aunque disminuye con el tiempo. Para conseguir un cese en el consumo de benzodiazepinas a los 3 años necesitaríamos tratar al doble de pacientes que para conseguirlo a los 12 meses. Un 37,8% de los pacientes sobre los que se intervino no consume benzodiazepinas a los 3 años frente a un 22% del grupo control; sin embargo, casi la mitad de los pacientes que a los 12 meses de la intervención estaban deshabitados vuelven a consumir benzodiazepinas a los 3 años. Por otra parte, uno de cada cuatro pacientes que habían participado en la intervención y que no habían conseguido deshabituarse a los 12 meses lo consiguieron a lo largo de los 3 años siguientes, al igual que uno de cada 6 del grupo control; esta proporción es muy superior a la deshabitación esperada en la consulta habitual, que se sitúa entre el 5 y el 9%^{1,4}. Posiblemente existe un efecto «residual», ya que los médicos que participaron en el ensayo clínico, además de estar más sensibilizados con el tema, aprendieron a manejar la retirada de benzodiazepinas y de alguna forma esta habilidad podría haber quedado incorporada a la práctica habitual de dichos profesionales. Suponemos que durante estos 3 años han seguido aplicando la intervención libremente a sus pacientes y por ello se alcanza este índice de retirada superior al esperado.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Se han podido revisar la totalidad de historias clínicas de cada uno de los 135 pacientes que finalizaron el ensayo clínico aleatorizado. La fiabilidad de los datos es alta.

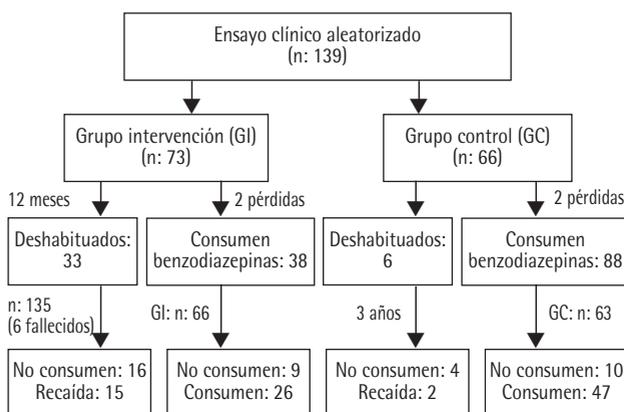


Figura 1

Resultados del estudio.

La limitación principal del estudio es el escaso número de pacientes. La muestra no es suficiente para poder realizar análisis por subgrupos ni establecer conclusiones a este nivel.

Comparación con trabajos publicados

Nuestros resultados coinciden en algunos aspectos con los publicados hasta ahora. Rickels et al.¹¹ realizaron un seguimiento a 3 años de una cohorte de pacientes que había seguido una intervención basada en reducción gradual de dosis, y de los que habían finalizado con éxito, el 73% permanecía sin consumir. Además, de los que no consiguieron cesar el consumo tras la intervención, un 39% se había deshabitado durante los 3 años siguientes. Si bien los resultados son algo superiores a los de nuestro estudio, ambos coinciden en que durante los 3 años de seguimiento un elevado porcentaje de pacientes que había participado en la intervención sin conseguir abandonar el consumo lo consiguió durante los 3 años de seguimiento.

En otros dos estudios, Oude Vosahar et al.¹⁰ (seguimiento 2 años) y Gorgels et al.⁴ (seguimiento 21 meses) observan que en el 49 y el 52%, respectivamente, de los que no consumían benzodiazepinas a los 12 meses seguían sin consumir al finalizar el seguimiento. Similar resultado hemos hallado en nuestro estudio. Globalmente lo que se deduce del conjunto de estudios que han evaluado el consumo de benzodiazepinas a largo plazo tras haber participado en un programa de retirada gradual es que cerca de la mitad de los pacientes vuelven a consumir benzodiazepinas después de haber abandonado su consumo tras la intervención. Por otra parte, existe evidencia de que el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y otros trastornos de ansiedad pueden tener un carácter recurrente, por lo que es esperable que se reanude el consumo si reaparece la sintomatología.

Implicaciones clínicas de los hallazgos obtenidos

El presente estudio demuestra que la eficacia de la intervención para el abordaje de la deshabitación mantiene, en parte, la eficacia a largo plazo.

La intervención es factible en cuanto a tiempo y dedicación en el contexto de la atención primaria, y dado que la prevalencia de consumo crónico de benzodiazepinas es elevada puede ser aplicada a un amplio grupo de pacientes.

Se ha relacionado el consumo crónico de benzodiazepinas con el deterioro cognitivo, aumento de caídas, accidentes de tráfico y fracturas de cadera³. Si se aplica la intervención a un considerable número de pacientes podemos esperar un descenso de morbilidad en relación con estos efectos desfavorables.

Como conclusión destacamos que, a pesar de que casi la mitad de los pacientes que participaron en el programa de

retirada de benzodiazepinas y cesaron el consumo, aunque lo reanuda durante los 3 años de seguimiento, la eficacia de la intervención perdura en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practise. *Br J Gen Pract* 2006;56:958-63.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Prescripción Terapéutica (GPT). Adaptación española de la 51.ª ed. del British National Formulary (BNF), 1.ª ed. española. Barcelona: Pharma Editores, 2006.
3. Herings RM, Stricker BH, De Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995;155:1801-7.
4. Gorgels WJ, Oude Vosahar RC, Mol AJ, Van de Lisdonk EH, Van Balkom AJ, Van den Hoogen HJM, et al. Discontinuation of longterm benzodiazepine use by sending a letter to users in family practise: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:49-56.
5. Zandstra SM, Furer JW, Van de Lisdonk EH, Van't Hof M, Bor JHJ, Van Weel C, et al. Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2002;37:139-44.
6. Oude Vosahar RC, Couvée JE, Van Balkom A, Mulder P, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use. *Br J Psychiatry* 2006;189:213-20.
7. Cormack M, Sweeney K, Hughes-Jones H, Foot A. Evaluation of an easy cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br Gen Pract* 1994;44:5-8.
8. Voshaar RC, Gorgels W, Mol AJ, Van Balkom AJ, Van de Lisdonk EH, Breteler MH, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504.
9. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation on older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
10. Oude Vosahar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Van Balkom A, Mulder J, Van de Lisdonk EH, et al. Predictors of long term benzodiazepine abstinence in participants of a randomised controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry* 2006;51:445-52.
11. Rickels K, Case WC, Schweizer E, García-España F, Fridman R. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry* 1991;148:757-61.
12. Oude Vosahar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Van Balkom A, Breteler M, Van de Lisdonk EH, et al. Predictors of relapse after discontinuation of long-term benzodiazepine use by minimal intervention: a 2 year follow-up study. *Fam Pract* 2003;20:370-2.
13. Morin CM, Belanger L, Bastien C, Vallières A. Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse. *Behav Res Ther* 2005;43:1-14.