

## BENZODIAZEPINAS EN EDAD AVANZADA: DESCRIPCION DE UN CASO

García, N., *Farmacéutica Residente*; Recuenco, I., *Farmacéutica Residente*; Herrero, A., *Farmacéutica Adjunta*; García, B., *Farmacéutico, Jefe de Sección*

Servicio de Farmacia. Hospital La Paz.

### Palabras clave:

Benzodiazepinas. Geriátría. Efectos adversos.

### Resumen:

Se describe un caso de somnolencia excesiva por flurazepam en un paciente geriátrico cuyo efecto tuvo que ser revertido con flumazenilo. El paciente estuvo tratado con otras dos benzodiazepinas diferentes: lorazepam en un episodio previo y bromazepam en un episodio posterior, sin que presentara ningún síntoma de sedación excesiva o confusión. Las benzodiazepinas de acción prolongada, como el flurazepam, son utilizadas de forma frecuente en la población geriátrica, lo que requiere un especial seguimiento debido a la mayor susceptibilidad que presentan los ancianos a estos fármacos con el consiguiente riesgo de efectos adversos.

### Key words:

Benzodiazepines. Geriatrics. Side effects.

### Summary:

The present work describes a case of a geriatric patient showing excessive somnolence caused by flurazepam which was reversed by flumazenil. The patient was treated with other two different benzodiazepines (lorazepam in a previous episode, and bromazepam in a latter episode) without showing symptoms of excessive sedation or confusion. The long L-acting benzodiazepines, as flurazepam, are frequently used in the geriatric population, who has higher susceptibility to these drugs and, subsequently, a high risk of side effects. Therefore, a special follow-up is required in these patients.

*Farm Hosp* 1995; 19: 45-47

### INTRODUCCION

El uso de fármacos en la población geriátrica requiere un seguimiento especial debido a que parece existir una relación directa entre edad avanzada e incremento de riesgo de efectos adversos (1). Así, en un estudio publicado, las reacciones adversas ocurrieron entre un 12-17 por 100 de pacientes mayores de setenta años y en un 10 por 100 de pacientes entre diez y treinta años (2). Esta mayor incidencia se debe a múltiples factores, habiéndose descrito alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, interacciones, número de fármacos prescritos y estado mental y físico, entre otros (3).

Los fármacos psicotrópicos y cardiovasculares son los responsables de las reacciones adversas más frecuentes en los ancianos (4). Las benzodiazepinas son los fármacos psicotrópicos más prescritos como ansiolíticos, produciéndose sedación excesiva como principal efecto adverso.

En algunos estudios se ha observado que los enfermos geriátricos parecen poseer una mayor sensibilidad para algunas benzodiazepinas debido a cambios farmacodinámicos en los receptores (5, 6). Otros autores sugieren que esta sensibilidad se debe a los cambios farmacocinéticos que ocurren en el anciano y que pueden dar lugar a una acumulación de las benzodiazepinas, sobre todo en aquellas de vida media de eliminación prolongada (7).

Las benzodiazepinas son fármacos extensamente metabolizados por el hígado, pudiendo establecerse dos grupos: unas que se metabolizan por glucuronconjugación (oxazepam, lorazepam, temazepam y lormetazepam) y otras por oxidación, tales como el diazepam, bromazepam y flurazepam, entre otras. Esta última ruta metabólica es la más afectada por la edad y por la insuficiencia hepática (8).

La asociación entre el uso de benzodiazepinas de acción prolongada y los traumatismos por caídas en pacientes mayores de sesenta y cinco años, debido a somnolencia excesiva o confusión, ha sido establecida por algunos autores (9). A pesar de ello, estas benzodiazepinas, como el flurazepam, son utilizadas de forma frecuente en la población geriátrica (10).

*Correspondencia:* Benito García. Servicio de Farmacia. Planta 5.<sup>a</sup> Hospital General. Complejo Hospitalario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

Fecha de recepción: 2-8-1994.

Presentamos un caso en el que se produjo una somnolencia marcada en un paciente anciano al que se le administró flurazepam.

## DESCRIPCION DEL CASO

Paciente de setenta y un años con cáncer epidermoide de laringe y metástasis hepáticas y pulmonares, que ingresó por disnea y mal estado general, presentando fiebre y dolor torácico en hemitórax derecho de tipo pleurítico. Su analítica reflejó un valor de SGOT, 73 U/l (6-42); SGPT 51 U/l (6-43), y albúmina, 3,6 g/dl. El resto de parámetros hepáticos fueron normales. Fue tratado con cefotaxima, ambroxol, salbutamol y nifedipino retard. El paciente presentó fibrilación auricular, por lo que se le trató con digoxina. Como hipnótico fue prescrito el lorazepam 1 mg una vez al día durante cuatro días, sin que presentara ningún síntoma de somnolencia excesiva. Al día siguiente se le cambió el tratamiento por flurazepam 30 mg/noche por insomnio y se le añadió además clorpromazina en caso de persistencia del insomnio. Después de dos dosis de flurazepam el paciente presentó un estado de obnubilación con respuesta adecuada a órdenes; esta somnolencia excesiva tuvo que ser tratada con flumazenilo i.v. cada cuatro horas hasta un total de tres dosis. El paciente presentó un mejor estado general, estando consciente y orientado. Posteriormente, en otro ingreso del paciente le fue prescrito bromazepam y clorpromazina durante doce días, sin que presentara ningún efecto adverso relacionado con somnolencia exagerada.

## COMENTARIO

La somnolencia que presentó el paciente con flurazepam parece ser un efecto frecuente en pacientes con edad avanzada. Según un estudio del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) realizado en 2.542 pacientes hospitalizados, la incidencia de toxicidad del flurazepam fue del 1,9 por 100 en pacientes menores de sesenta y cinco años y de un 7,1 en mayores de ochenta (11).

Varios factores, unos dependientes del fármaco y otros del propio paciente, pueden haber contribuido a la exagerada respuesta a este hipnótico. Entre los primeros es de destacar el tipo de benzodiazepina utilizada y la dosificación prescrita y entre los segundos el funcionamiento hepático, influido a su vez por la edad y las alteraciones hepáticas y la hipoalbuminemia que presentaba el paciente.

El tipo de benzodiazepina utilizada puede influir en la intensidad y duración de la respuesta. El paciente estuvo tratado con tres benzodiazepinas diferentes durante dos episodios de hospitalización y sólo con el flurazepam se presentó una mayor respuesta. Una explicación a este hecho es que las otras dos benzodiazepinas, lorazepam y bromazepam, son de acción corta y tienen menos tendencia a acumularse en el paciente de edad avanzada (12).

Otro factor que influyó decisivamente en la aparición

de la somnolencia fue la dosificación empleada. En el estudio citado anteriormente del BCDSP, se observó que la toxicidad del flurazepam estaba relacionada también con la dosis. Con 15 mg/día la toxicidad fue de un 2 por 100, pero aumentó hasta un 39 cuando la dosis era de 30 mg/día. Esto explicaría la profunda somnolencia que presentó el paciente a dosis de 30 mg/día.

Un problema importante asociado al uso de muchos medicamentos en geriatría es la falta de adecuación de la dosis a una característica importante del paciente, como es su peso. Este último factor declina generalmente al aumentar la edad, por lo que los pacientes con edad avanzada reciben dosis en mg/kg superiores a los que recibe el resto de la población. Este hecho se ha podido comprobar en 592 pacientes cuya edad media era de 72,4 años y que recibieron flurazepam como hipnótico en dosis que oscilaron un 88 por 100 entre el grupo de mayor y menor peso (13).

Dentro de los factores dependientes de las características del paciente cabe destacar los que influyen sobre el metabolismo hepático de las benzodiazepinas. Así, la oxidación de estos fármacos puede estar alterada con la edad avanzada y con la insuficiencia hepática. En el caso del flurazepam se metaboliza por vía hepática en tres metabolitos activos. El más importante es el N-desalquilflurazepam, que tiene una vida media de eliminación entre 40-150 horas (14). Es probable que en nuestro paciente la eliminación se viera alterada debido a una disminución del metabolismo hepático, bien por la edad o por la discreta insuficiencia hepática que presentaba el paciente.

Por el contrario, las benzodiazepinas que se eliminan sólo por conjugación con el ácido glucurónico, como el lorazepam, son menos afectadas por la edad o el funcionamiento hepático. Este hecho podría explicar que el paciente no presentara síntomas de acumulación cuando se utilizó esta benzodiazepina.

Un factor que también explica parcialmente la mayor incidencia de efectos adversos con el flurazepam en el paciente geriátrico es el aumento en la redistribución a tejidos lipofílicos y al SNC. Como se sabe, el volumen de distribución aumenta con la edad para fármacos lipofílicos, ya que disminuye la masa muscular y aumenta la proporción de tejido adiposo. La duración de acción después de una sola dosis de flurazepam viene determinada por el tiempo para la redistribución del fármaco o sus metabolitos desde el SNC a otros tejidos lipídicos del organismo. En nuestro caso el paciente recibió sólo dos dosis de esta benzodiazepina, por lo que podría aplicarse aquí también esta situación farmacocinética.

Otro factor, aparte del metabolismo hepático que puede influir en la eliminación de las benzodiazepinas, es la unión a proteínas plasmáticas. Los niveles bajos de albúmina, como los que presentó el paciente, puede aumentar la acción del flurazepam, ya que aumenta el porcentaje de fármaco no unido y, por tanto, activo (15).

Aunque no se puede descartar que el uso de clorpromazina junto con benzodiazepinas pudiera influir en la somnolencia, lo consideramos poco probable, ya que no existen interacciones publicadas entre ambos fármacos. La reversión del cuadro está en clara relación con la infusión de flumazenilo y además el paciente estuvo

en tratamiento con bromazepam y clorpromazina, sin que se presentara este efecto adverso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gurwitz J H y Avorn J: *The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions*. Ann Intern Med 1991; 114: 956-66.
2. Hurwitz M: *Predisposing factors in adverse reaction to drugs*. Br Med J 1969 ; 1: 536-9.
3. Greenblatt D, Sellers E M y Shader R I: *Drug disposition in old age*. N Engl J Med 1982; 306: 1081-8.
4. Ouslander J G: *Drug therapy in the elderly*. Ann Intern Med 1981; 95: 711-22.
5. Reidenberg M M, Levy M, Warner H et al.: *Relationship between diazepam dose, plasma level, age and central nervous system depression*. Clin Pharmacol Ther 1978; 23: 371-4.
6. Castelden C M, George C F, Mercer D y Hallen C: *Increased sensitivity to nitrazepam in old age*. Br Med J 1977; 1: 10-2.
7. Thompson T L, Moran M G y Nies A S: *Psychotropic drug use in the elderly I*. N Engl J Med 1983; 308: 134-8.
8. Greenblatt D J, Divoll M, Abernethy D R, Ochs H R y Shader R I: *Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines*. Clin Pharmacokinet 1983; 8: 233-52.
9. Ray W A, Griffin M R y Downey W: *Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture*. JAMA 1989; 262: 3303-7.
10. Beers M, Avorn J, Soumerai S B et al.: *Psychoactive medication use in intermediate-care facility residents*. JAMA 1988; 260: 3016-20.
11. Greenblatt D J, Allen M D y Shader R I: *Toxicity of high-dose flurazepam in the elderly*. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 355-61.
12. Kraus J W, Desmond P V, Marschall J P et al.: *Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam*. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 411-9.
13. Champion E W, Avorn J, Reder V A y Olins N J: *Overmedication of the low-weight elderly*. Arc Inter Med 1987; 147: 945-7.
14. Greenblatt D J, Divoll M, Harmatz J S, McLaughlin D S y Shader R I: *Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly noninsomniacs*. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 475-86.
15. Cooper S F y Drolet D: *Protein binding of lorazepam and its major metabolites in plasma*. Curr Ther Res 1982; 32: 751-60.