

ACTUALIZACION POR TEMAS

El manejo de los fármacos ansiolíticos e hipnóticos en el paciente geriátrico

Moisés Alvarez-Rueda*
Jesús Gutiérrez-Aguilar*
Miguel Krassoievitch Zibach*

Summary

The management of anxiety and sleep disorders in the elderly is of hard approaching, because these subjects have complex medical, economic and social conditions. A multidisciplinary approach is always necessary to make a good evaluation and an adequate treatment.

The therapeutic management of anxiety may be carried out with cognitive or behavioral therapies, psychotherapy or drug therapy. The efficacy of such therapies is variable. However, the decision, in elderly, is harder, because these subjects have complex medical conditions, cognitive deficiencies, high probability of refuse psychotherapy, less economic and social support and transport problems.

In sleep disorders treatment, before using an hypnotic drug, the choice is to try to improve the sleep hygiene as a non-pharmacological treatment. Changes in sleep habits and sleep hygiene, frequently decrease or void the need for drugs. The physicians should judge many factors, specially in the aged patient, that may contribute to disturbed sleep. In these patients a complete diagnostic approach is needed to make an adequate evaluation. The purpose of treatment is not to induce a continuous sleep, but to improve a better diurnal performance.

The benzodiazepines (BZ) are the most common anxiolytics or hypnotics drugs prescribed in the elderly, because they are better tolerated, less toxic and more safety than other hypnotics, such as barbiturates. However, there are few studies which characterize the use of these drugs in the elderly. The mechanism of action of BZ could be explained by a direct action on the central nervous system (CNS), at specific binding sites named BZ-receptors that are coupled to GABA-receptors and chloride channels.

After the apparition of BZ in the world pharmacopeia, in 1960, the demand for them increased very much, almost excessively. This phenomena took this magnitude because the apparent safety of this substances. This situation has recently been inquired because the evidence of some important unwanted effects of BZ, that are frequently ignored.

In elderly patients, physicians should prescribe BZ at minimal effective doses and sometimes at lower doses than those needed in younger subjects. The dosage should be increased slowly according to the patient requirements. The efficacy of drugs and the apparition of unwanted effects, must be closely observed. It is also important to differentiate which effect, hypnotic or anxiolytic, is desired, because different doses are required to obtain one or another effect. However, BZ should not be prescribed routinely, it does not matter the

circumstances, including hospitalization. In these cases, BZ should be prescribed after an integral evaluation of the patient.

Special caution must be taken, when other drugs with action in the CNS, are prescribed with BZ simultaneously, because it is possible to induce an effect summation which results in drowsiness, lethargy and confusion. Aging, as a normal process of life, shows a decrease in metabolic capabilities, that predisposes to pharmacological interactions of the pharmacokinetic kind. This situation can be applied to cimetidine and other related drugs, because in predisposed patients, and combined with triazolam or flurazepam, it can occur an increase in the response to BZ, caused by a raise in plasmatic concentrations, because of disturbed renal clearance and delayed excretion half-life, with consequent raises in plasmatic concentration of the drug. Undesirable effects of clinical significance may be present.

Digoxin represents a particular situation, its renal clearance decreases when is administered together with diazepam or alprazolam. This effect is not observed with triazolam, flurazepam or oxazepam. However, when BZ and digoxin would be prescribed together, it is necessary to monitor digoxin levels for detect any intoxication symptom at a proper time.

The contraindications to prescribe BZ in elderly patients include: respiratory diseases, tendency to drug abuse, pulmonary, renal or hepatic diseases, risk of lesions at work, because the reflex decrease provoked by BZ, and suicide risk.

The BZ analyzed in this review are the compounds of currently use in elderly patients. In fact, all the BZ may be used in the elderly, with the only necessity of to adjust the dose and the schedule of administration. Aged patients are a group with less homogeneous pharmacokinetics characteristics, then the best BZ is that with metabolic rates less altered by aging with obviously low occurrence of accumulation after repeated administration. Short half-life BZ represent the best choice in elderly patients.

In the market there are other compounds which represent a different option of pharmacological treatment for anxiety or sleep disorders. Buspirone, beta-blockers, antidepressants or neuroleptics, can be used as anxiolytics. However, at least in elderly patients there are not controlled clinical assays.

Within the hypnotic drugs frequently used in sleep disorders treatment in elderly, exists chloral derivatives, L-tryptophane and barbiturates. Chloral derivatives are a reasonable choice in short term sleep therapy for elderly patients, however they produce gastric alterations, and its efficacy decreases with prolonged use. There is little information about the effects of L-tryptophane, in elderly patients, although this situation, it remains as a potential drug that may be of great utility.

Barbiturates and other non-barbiturates hypnotics (glutethimide, ethylchlorvinol, metiprilon and methaqualone) can be an alternative option. Although, significant alterations of sleep architecture, high potential for physical dependence,

* Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-167, Coyoacán, México 04510, D. F.

high hepatic enzyme induction and short safety margins, are characteristics of these drugs. For all these reasons elderly patients never must receive barbiturates for sleep disorders treatment.

It is important to point that many anxiety disorders are frequently accompanied by sleep disorders, and viceversa, sometimes prescription of anxiolytic drugs may produce an improving on sleep. Also, it is important to consider the pharmacological interactions, because sometimes aged patients have medical disorders that need chronic treatment with drugs that may alter or may be altered by anxiolytic or hypnotic drugs, specially BZ, that are the more prescribed drugs to treat anxiety and sleep disorders in the present.

Resumen

El manejo terapéutico de la ansiedad y de los desórdenes del sueño en el anciano resultan de difícil abordaje, ya que estos sujetos tienen condiciones médicas, económicas y sociales complejas. Por lo que un abordaje múltiple es generalmente necesario para realizar una evaluación y un tratamiento adecuados.

El manejo terapéutico de la ansiedad se puede lograr por medio de las terapias cognitivo-conductuales, de la psicoterapia o de la farmacoterapia. La eficacia de cada una de ellas es variable. Sin embargo, la decisión se torna más difícil en los ancianos, ya que tienen condiciones médicas más complejas, deficiencias cognoscitivas, probabilidad más alta de rechazo a la psicoterapia, menor ingreso económico, menos apoyo social así como problemas de transporte.

En el tratamiento de las alteraciones del sueño, antes de prescribir un fármaco hipnótico, se debe acudir al abordaje no farmacológico. Un cambio en la higiene del sueño y de los hábitos previos a la hora de acostarse, frecuentemente disminuyen o eliminan la necesidad de un hipnótico. El médico debe tener en cuenta que muchos factores, sobre todo en el paciente añoso, pueden contribuir al síntoma del sueño alterado. Por esto, se necesita un abordaje diagnóstico simultáneo y múltiple para una evaluación adecuada. La meta del tratamiento de los desórdenes del sueño no es lograr un sueño ininterrumpido, sino mejorar el funcionamiento diurno.

Las benzodiazepinas (BZ) son los ansiolíticos e hipnóticos más comúnmente prescritos en los ancianos, debido a que su tolerancia es mejor y su toxicidad es menor, lo que brinda una mayor seguridad en comparación con los barbitúricos. Sin embargo, existen pocos estudios en los que se caracterice la prescripción y el uso de estos fármacos en este grupo de pacientes. El mecanismo de acción de las BZ está dado por una acción directa sobre el sistema nervioso central (SNC), en sitios específicos de unión denominados receptores a las BZ, que se encuentran acoplados a los receptores a GABA y a los canales de cloro. Después de la aparición de las BZ en la farmacopea mundial, en el año de 1960, su consumo ha aumentado rápidamente y, para algunos, en forma excesiva. Este fenómeno pudo tomar esta magnitud debido a la aparente inocuidad de estas sustancias, lo que ha sido cuestionado por la evidencia de que algunas propiedades indeseables de las BZ han sido hasta ahora subestimadas.

En el paciente geriátrico, el clínico debe prescribir las BZ a dosis mínimas efectivas e incluso a menores dosis que las recomendadas para pacientes más jóvenes; debe aumentar las dosis lentamente según sea necesario, y vigilar estrechamente la eficacia del medicamento y la aparición de efectos adversos. Es importante diferenciar, además, si el efecto deseado es hipnótico o ansiolítico, ya que generalmente se necesitan diferentes dosis de un medicamento para lograr uno u otro de estos efectos. Sin embargo, ninguna BZ debe ser prescrita en forma rutinaria, cualquiera que sea la situación, incluyendo la hospitalización, en este último caso, sólo se prescribirán BZ hasta que el paciente haya sido evaluado completamente.

Cuando se prescriben BZ es necesario tener especial cuidado con los medicamentos que actúan sobre el SNC, debido al peligro potencial de suma de efectos, que resulta en

somnolencia, letargia y confusión. Por otra parte, se debe hacer referencia a la cimetidina y a fármacos relacionados, los que en personas predispuestas, y combinados con el triazolam o el flurazepam, tienen la capacidad potencial de aumentar la respuesta a estas BZ, debido a las alteraciones en la excreción renal, prolongándose así su vida media de eliminación y aumentando consecuentemente sus concentraciones plasmáticas. Los ancianos, como resultado del proceso de envejecimiento, muestran una disminución en las capacidades metabólicas, que los coloca como sujetos predispuestos a sufrir una interacción farmacológica en los mecanismos de biotransformación y lleva a la observación de efectos indeseables clínicamente significativos. Dentro de este contexto merece mención la digoxina, cuya excreción renal se ve disminuida cuando se administra conjuntamente con el diazepam o el alprazolam. Este efecto no ha sido observado con el triazolam, el flurazepam o el oxazepam. Sin embargo, cuando se prescriban BZ y digoxina, deberán siempre monitorizarse los niveles sanguíneos de esta última, para detectar oportunamente cualquier síntoma de intoxicación.

Las contraindicaciones para prescribir BZ en el paciente geriátrico incluyen a los trastornos respiratorios, ya que las BZ deprimen el centro respiratorio; la tendencia al abuso de fármacos, facilitada por los problemas de tolerancia que provocan las BZ; las enfermedades pulmonares, renales o hepáticas, por los problemas metabólicos que estos padecimientos conllevan; los riesgos de lesiones en el trabajo, ya que las BZ provocan una disminución de los reflejos; y el riesgo de suicidio.

Las BZ que se revisan en este trabajo son las de mayor uso geriátrico. De hecho, cualquier BZ puede ser utilizada en el paciente anciano, siempre y cuando se hagan los ajustes apropiados en la dosis y el esquema de administración. Los pacientes añosos constituyen un grupo farmacocinéticamente menos homogéneo que el de los jóvenes, y el fármaco preferible será aquél cuyo metabolismo se afecte menos por el envejecimiento y que no se acumule después de una administración repetida. Las BZ de vida media corta representan la mejor elección para el paciente geriátrico.

En el mercado se encuentran otros compuestos que representan una opción diferente para el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad y sueño. La buspirona, los beta bloqueadores, los antidepresivos y los neurolepticos, pueden ser usados como ansiolíticos. Sin embargo, en el paciente geriátrico no han sido objeto de ensayos clínicos controlados, por lo que no hay datos confiables para su prescripción en este tipo de pacientes. Dentro de los fármacos hipnóticos frecuentemente prescritos para el tratamiento de los desórdenes del sueño en geriatría, se encuentran los derivados del cloral, el L-triptofano y los barbitúricos.

Los derivados del cloral permanecen como una alternativa razonable en las terapias a corto plazo en los pacientes ancianos pero producen alteraciones gastrointestinales y su eficacia puede disminuir con el uso prolongado. Se conoce poco sobre los efectos del L-triptofano en los pacientes geriátricos por lo que los estudios clínicos cuidadosos con este compuesto, podrían ser de gran utilidad. Los barbitúricos y los hipnóticos no barbitúricos (glutetimida, etilclorvinol, metiprilon y metacualona) alteran importantemente la arquitectura del sueño, tienen un alto potencial de dependencia física, inducen la acción de las enzimas microsomales hepáticas y son extremadamente peligrosos cuando ocurre una sobredosis, por lo que deben ser indicados muy raramente, si no es que nunca, en los pacientes geriátricos.

Es importante recordar que muchas de las alteraciones de ansiedad cursan con problemas de sueño y viceversa, por lo que en ocasiones la prescripción de fármacos ansiolíticos puede llevar a una mejoría del sueño. También es importante tomar en consideración las interacciones farmacológicas, ya que en ocasiones los pacientes ancianos presentan desórdenes médicos que requieren de tratamientos crónicos con medicamentos que pueden alterar o ser alterados por las concentraciones terapéuticas de los hipnóticos o sedantes, en particular las BZ, medicamentos que en la actualidad son los más prescritos para modificar las alteraciones de la ansiedad y del sueño.

La decisión respecto al tratamiento de los trastornos de ansiedad debe ser particular para cada paciente y dentro de su entorno biopsicosocial y no sólo tomando en cuenta el tratamiento que estadísticamente tiene más probabilidad de ayudarlo. El manejo terapéutico de la ansiedad se puede llevar a cabo mediante terapia cognitivo-conductual, psicoterapia o farmacoterapia. La eficacia de estos diferentes tipos de terapia es variable. Sin embargo la decisión de qué terapia debe ser utilizada, se torna más difícil en los ancianos, ya que tienden a tener condiciones médicas más complejas, tienen una mayor probabilidad de déficits cognoscitivos, presentan una probabilidad más alta de rechazo a la psicoterapia, un menor ingreso económico, menos apoyo social y problemas de transporte (52).

Para el tratamiento de los desórdenes del sueño, antes de prescribir un fármaco hipnótico, se debe acudir al abordaje no farmacológico (Apéndice), o debe ser aplicado conjuntamente con un hipnótico de acción corta. Un cambio de la higiene del sueño, y de los hábitos previos a la hora de acostarse frecuentemente disminuyen o eliminan la necesidad de un hipnótico, aun si ha sido detectado una causa específica que explique las alteraciones del sueño. El médico deberá tener en cuenta que muchos factores, sobre todo en el paciente anciano, pueden contribuir al síntoma de sueño alterado, y que por esto, se necesita un abordaje diagnóstico simultáneo y múltiple para una evaluación adecuada, de tal modo que la aplicación de múltiples estrategias de tratamiento puedan ser de más utilidad que una sola (7, 51). La meta del tratamiento de los desórdenes del sueño no es lograr un sueño ininterrumpido, sino mejorar el funcionamiento diurno (44).

Debido a una mejor tolerancia, menor toxicidad, y mayor seguridad que los barbitúricos, las benzodiazepinas (BZ) son los ansiolíticos e hipnóticos más comúnmente prescritos en este grupo de pacientes (45). Sin embargo, existen pocos estudios en los que se caracterice la prescripción y el uso de estos fármacos en el paciente geriátrico. El mecanismo de acción de estos compuestos está dado por una acción directa sobre el sistema nervioso central (SNC), en sitios específicos de unión, denominados receptores a las BZ. Estos receptores se encuentran acoplados al receptor del ácido gamma amino butírico (GABA) y al canal de cloro, conformando lo que se conoce como el complejo supramolecular de las BZ (25). Después de la aparición de las BZ en la farmacopea mundial, en el año de 1960, su consumo ha aumentado rápidamente y, para algunos, en forma excesiva. Este fenómeno pudo tomar esta magnitud debido a la aparente inocuidad de estas sustancias, lo que ha sido cuestionado por la evidencia de que algunas propiedades indeseables de las BZ han sido hasta ahora subestimadas (55).

En la actualidad las BZ han recibido una gran cantidad de publicidad adversa, se ha hecho énfasis en los fenómenos de rebote y de carencia que se observan cuando el tratamiento se suspende bruscamente después de algunas semanas, aun a dosis terapéuticas. La frecuencia de estos fenómenos parece enmascarse

por el reinicio del tratamiento, ya que muchas veces son confundidos con la reaparición de los síntomas que en un principio llevaron a la prescripción de BZ. No es raro encontrar, por lo tanto, que un fenómeno de dependencia puede estar atrás de una prescripción prolongada y del consecuente aumento en el consumo de BZ. A pesar de esto, en la experiencia de la gran mayoría de los clínicos se reconoce la amplia eficacia y seguridad de las BZ como ansiolíticos y como sedantes-hipnóticos (42, 56).

En el paciente geriátrico, el clínico debe prescribir las BZ a dosis mínimas efectivas e incluso a menores dosis que las recomendadas para pacientes más jóvenes; debe aumentar las dosis lentamente según sea necesario, y vigilar estrechamente la eficacia del medicamento y la aparición de efectos adversos (1). Es importante diferenciar además, si el efecto deseado es hipnótico o ansiolítico, ya que generalmente se necesitan diferentes dosis de un medicamento para lograr uno u otro de estos efectos (3). Sin embargo, ninguna BZ debe ser prescrita en forma rutinaria, cualquiera que sea la situación, incluyendo la hospitalización, en este último caso, sólo se prescribirán BZ hasta que el paciente haya sido evaluado completamente (4).

El análisis del consumo de BZ descansa en la evaluación del volumen de ventas o del número de prescripciones. Sin embargo, esto no refleja la tasa real de utilización y también deja a la sombra la modalidad de la prescripción: ¿para qué?, ¿a quién?, ¿por qué?, ¿cómo? Estos datos permitirían apreciar la justificación de la prescripción y adaptar la utilización, o la no utilización de estas sustancias dentro de un esquema terapéutico. Uno de los aspectos más importantes, y que amerita una vigilancia estrecha, se refiere a las interacciones farmacológicas, ya que se ha reportado que entre el 50 y el 80% de los pacientes geriátricos que ingieren alguna BZ, comúnmente están bajo tratamiento farmacológico con uno o más medicamentos. Los agentes cardiovasculares, psicotrópicos y diuréticos, constituyen los tres grupos de fármacos más comúnmente prescritos junto con las BZ (3, 12, 35, 46). Se ha informado además, que esta población consume entre 35 y 40% del total de sedantes-hipnóticos prescritos (44).

Cuando se prescriben BZ es necesario tener especial cuidado con los medicamentos que actúan sobre el SNC, debido al peligro potencial de sumación de efectos, que resulta en somnolencia, letargia y confusión. Por otra parte, se debe hacer referencia a la cimetidina y a fármacos relacionados, los que en personas predispuestas, y combinados con el triazolam o el flurazepam, tienen la capacidad potencial de aumentar la respuesta a estas BZ, debido a las alteraciones en la excreción renal, prolongándose así su vida media de eliminación y aumentando consecuentemente sus concentraciones plasmáticas. Los ancianos, como resultado del proceso de envejecimiento, muestran una disminución en las capacidades metabólicas (37), lo que los coloca como sujetos predispuestos a sufrir una interacción farmacológica en los mecanismos de biotransformación y lleva a la observación de efectos indeseables clínicamente significativos (26, 57, 64). Dentro de este contexto merece mención la digoxina,

cuya excreción renal se ve disminuida cuando se administra conjuntamente con el diazepam o el alprazolam (64). Este efecto no ha sido observado con el triazolam, el flurazepam o el oxazepam. Sin embargo, cuando se prescriban BZ y digoxina, deberán siempre monitorizarse los niveles sanguíneos de esta última, para detectar oportunamente cualquier síntoma de intoxicación (3).

Las contraindicaciones para prescribir BZ en el paciente geriátrico incluyen: trastornos respiratorios, ya que deprimen el centro respiratorio; tendencia al abuso de fármacos, por los problemas de tolerancia que provocan las BZ; enfermedades pulmonares, renales o hepáticas, por los problemas metabólicos que estos padecimientos conllevan; riesgos de lesiones en el trabajo, ya que las BZ provocan una disminución de los reflejos; y riesgos de suicidio (11).

A pesar de opiniones adversas, todas las BZ son cualitativamente similares en sus efectos farmacológicos, ya sea ansiolíticos, relajantes de la musculatura, sedantes, hipnóticos o anticonvulsivos. Sin embargo, existen importantes diferencias cuantitativas en términos de potencia y farmacocinética. Las diferencias farmacocinéticas entre las BZ giran alrededor de su liposolubilidad y metabolismo (44).

La liposolubilidad de un fármaco afecta su absorción en el intestino, su distribución y su paso a través de la barrera hematoencefálica. A pesar de que todas las BZ son lipofílicas, entre ellas, la liposolubilidad varía hasta 50 veces. Las BZ más liposolubles como el diazepam tienen un rápido inicio de acción cuando se administran por vía oral, pero tienen un efecto de corta duración, lo que se debe principalmente a que se redistribuyen rápidamente a otros órganos, disminuyendo consecuentemente las concentraciones en el cerebro. Por lo tanto, el efecto es menor, aun cuando la eliminación de sus metabolitos sea lenta. En cambio, las BZ menos liposolubles, se absorben más lentamente y su redistribución es más lenta, por lo que la duración del efecto depende más de la eliminación del fármaco que de su redistribución (27).

La liposolubilidad de las BZ afecta también la extensión de su distribución en los tejidos: las altamente liposolubles tienen volúmenes aparentes de distribución mayores que las menos liposolubles; esto indica que una mayor parte del fármaco se encuentra en los tejidos en relación con la concentración plasmática. Como parte normal del proceso de envejecimiento, se produce en general un aumento relativo del tejido adiposo; de este modo, se tiende a tener mayores volúmenes de distribución de las BZ altamente liposolubles en relación con los sujetos más jóvenes. La vida media de cualquier medicamento se determina por el volumen aparente de distribución y por el metabolismo del fármaco presente en la sangre. En los pacientes ancianos, los fármacos tienen un volumen aparente de distribución mayor y una vida media mayor, aun si no hay alteraciones en el metabolismo por el envejecimiento (27).

El metabolismo, la eficiencia de la función hepática, las vías metabólicas, y el número de metabolitos formados, son factores importantes en la farmacocinética de las BZ. La mayor parte de las benzodiazepinas son

metabolizadas por un proceso oxidativo microsomal, dependiente del citocromo P-450 (Hidroxilación alifática y N-dealquilación), y todas son conjugadas con ácido glucurónico, por esta última vía metabólica se produce la mayor parte de inactivación de las BZ. Debido a que aparentemente la conjugación glucurónica no se modifica durante el envejecimiento, la inactivación del lorazepam, temazepam y oxazepam, que son conjugados directamente, no se altera en los pacientes ancianos (21, 22, 38, 71). Estas tres BZ son menos liposolubles que el diazepam y por lo tanto, sus volúmenes de distribución se afectan muy poco en la vejez. De hecho, el lorazepam, el temazepam y el oxazepam, tienen vidas medias cortas, básicamente de la misma duración, tanto en sujetos viejos como en sujetos jóvenes (tabla 1).

La situación con las benzodiazepinas metabolizadas por oxidación es mucho más complicada. En general, todos los productos metabólicos de la oxidación de las BZ son activos y la diferencia entre las BZ de larga duración y las de corta duración radica principalmente en los metabolitos producidos. Por ejemplo, el diazepam, posee su propia actividad, cuya duración es corta; sin embargo, su metabolito, el desmetildiazepam, es de vida media larga, aún mayor en la vejez (61, 71). Por otra parte, el flurazepam, es altamente liposoluble y se metaboliza a desalquilflurazepam, metabolito activo, al que se debe la mayor parte de su actividad biológica. La vida media del flurazepam es de 65 hrs en sujetos jóvenes, y en ancianos llega a ser de 200 hrs en promedio. Este alargamiento se debe en gran parte al volumen aparente de distribución que alcanza el desalquilflurazepam (20). La contraparte la forman las triazolobenzodiazepinas, también metabolizadas primariamente por oxidación, formándose productos de vida media corta, que son inactivados rápidamente por glucuronidación. La duración del efecto de estos fármacos se determina principalmente por la vida media de sus metabolitos. A pesar de que el envejecimiento puede afectar el metabolismo del triazolam y el alprazolam, su volumen de distribución se altera mínimamente, debido a su baja liposolubilidad; por lo tanto la vida media de estas BZ es similar en jóvenes y en ancianos (19).

Otro fenómeno farmacocinético que debe tomarse en cuenta, es la acumulación, que está relacionada con la frecuencia de administración y la vida media de un fármaco. Las BZ de vida media corta se acumulan poco, aun si son administradas diariamente; su estado estable de acumulación se alcanza en pocos días y esto se observa también en pacientes ancianos. En cambio las BZ de vida media prolongada, muestran una acumulación gradual, en particular de sus metabolitos y el estado estable se alcanza en un periodo de tres a cuatro semanas, lo que hace más probable la aparición de efectos adversos. Cuando estas BZ son suspendidas después de un periodo prolongado de administración, se requiere de un tiempo relativamente largo para eliminar sus metabolitos activos, por lo que su efecto puede ser persistente (27).

Las BZ que se muestran en la tabla 1 son las de mayor uso en el paciente anciano. De hecho, cualquier BZ puede ser utilizada en el paciente geriátrico, siem-

TABLA 1
Benzodiazepinas más frecuentemente usadas en el paciente geriátrico.
 (Todas las características mencionadas corresponden a este tipo de pacientes)

Fármaco	Uso primario	Vida media	Absorción	Metabolitos activos	Dosis (mg)
Alprazolam	Ansiofítico	12 - 15 hrs	Intermedia	Si	0.25 - 2
Oxazepam	Ansiofítico	5 - 15 hrs	Lenta	No	15 - 45
Lorazepam	Ansiofítico	10 - 20 hrs	Intermedia	No	0.5 - 2
Brotizolam	Hipnótico	4 - 9.5 hrs	Intermedia	Si	0.25
Temazepam	Hipnótico	8 - 10 hrs	Intermedia	No	10
Triazolam	Hipnótico	1.5 - 4 hrs	Muy rápida	Si	0.125 - 0.25
Flurazepam	Hipnótico	30 - 150 hrs	Rápida	Si	15
Diazepam	Hipnótico	20 - 100 hrs	Rápida	Si	2 - 5

pre y cuando se hagan los ajustes apropiados en la dosis y en el esquema de administración. Sin embargo, los pacientes ancianos constituyen un grupo farmacocinéticamente menos homogéneo que el de los jóvenes, y el fármaco preferible será aquél cuyo metabolismo esté menos afectado por el envejecimiento y que no se acumule después de una administración repetida. Las BZ de vida media corta (ver tabla 1), representan la mejor elección para el paciente geriátrico.

El alprazolam es una triazolobenzodiazepina, relacionada con el triazolam que se utiliza principalmente como ansiolítico, tanto en adultos como en ancianos (9, 10, 53, 60), en estos últimos los efectos son comparables a los del oxazepam (60), además, ha mostrado ser efectivo para la inducción del sueño, aunque provoca insomnio y ansiedad como efectos de rebote (34, 36). Las características farmacocinéticas del alprazolam (vida media corta, baja liposolubilidad y metabolitos activos de vida media corta) lo hacen una BZ relativamente segura (65). Sin embargo, su rápida tolerancia y la aparición de efectos adversos, aunque poco común, debe ser considerada. Se ha reportado que con el uso de alprazolam hay dificultad para el autocontrol, surgiendo comportamientos hostiles (18, 34, 49), asimismo, hay informes de estados de hiperexcitabilidad y manía en personas que lo usan (2, 16, 41, 47, 63). Se ha reportado también la presencia de convulsiones, delirio, histeria y ataques de pánico después de una suspensión brusca (5, 6, 17, 29, 40, 43). Por lo anterior el alprazolam es una BZ efectiva en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y de sueño, sin embargo su utilidad clínica es limitada, debido al rápido desarrollo de tolerancia, a la posible ocurrencia de reacciones desinhibitorias, y a la gran variedad de alteraciones que se presentan en el síndrome de abstinencia. Todos estos factores deben ser considerados por el médico, principalmente en ancianos, por la mayor labilidad de estos sujetos. La dosis recomendada como hipnótico, es de 0.25 mg por las noches, y de 0.5 a 2 mg diarios en dosis divididas, cuando sea usado como ansiolítico.

El oxazepam y el lorazepam son BZ de vida media corta, que se utilizan principalmente como ansiolíticos, aunque también pueden prescribirse como hipnóticos efectivos y relativamente seguros en el paciente geriátrico. Deben tomarse aproximadamente una hora

antes de la hora deseada para el inicio del sueño, debido a su tiempo de absorción, sin embargo estas BZ, producen comúnmente somnolencia diurna, más marcada con el lorazepam que tiene una vida media más larga. Las dosis recomendadas son de 15 mg para el oxazepam y de 0.5 a 2 mg para el lorazepam, ambos en una toma nocturna.

En el tratamiento de la ansiedad el oxazepam es altamente efectivo (60), tiene escasos efectos colaterales como la somnolencia, el vértigo y las alteraciones en la conciencia (65). Tiene muy poca acumulación, y sus efectos sobre el centro respiratorio son leves. Estas características se deben principalmente a su vida media corta, a la ausencia de metabolitos activos y a que el envejecimiento no afecta su metabolismo (21, 30, 31). Por lo tanto, el oxazepam es la BZ de primera elección para el tratamiento de los trastornos de ansiedad en el anciano. Las dosis recomendadas son de 30 a 45 mg diarios divididos en 3 tomas.

El lorazepam tiene un buen efecto ansiolítico en pacientes ancianos, pero provoca somnolencia excesiva, principalmente los primeros días del tratamiento; además, presenta efectos importantes sobre el centro respiratorio. Tiene características farmacocinéticas y efectos colaterales similares al oxazepam (30, 31). El lorazepam presenta la ventaja de ser la única BZ que es bien absorbida por vía intramuscular, lo que la hace particularmente útil cuando la vía oral es imposible (58, 59). Las dosis recomendadas para su uso como ansiolítico es de 1 a 2 mg en dosis divididas.

El brotizolam, triazolobenzodiazepina modificada, es un potente hipnótico que se absorbe rápidamente, con una vida media (en pacientes geriátricos) de 4 a 9 hrs 30 min, aproximadamente el doble respecto a sujetos jóvenes. Su metabolito activo es el 1-metil-hidroxi-brotizolam, que se obtiene por oxidación, pero es rápidamente conjugado y eliminado, lo que evita en gran parte la acumulación (32). Su eficacia como hipnótico ha sido probada ampliamente, tanto en sujetos jóvenes como en ancianos; el fenómeno de tolerancia es relativamente menor, comparado con otras BZ (14, 66, 68, 69, 70). El brotizolam constituye una alternativa interesante como ansiolítico (24, 60), ya que disminuye la ansiedad diurna y aumenta el entusiasmo, la concentración y el vigor, pero su uso no ha sido estudiado adecuadamente. Pueden observarse efectos

leves sobre el centro respiratorio y sobre la memoria. La dosis recomendada es de 0.25 mg diarios, de preferencia por la noche. Sus efectos colaterales más frecuentes son la depresión mental, la fatiga y las alteraciones de la concentración (65).

El temazepam tiene una vida media y duración de efecto de 8-10 hrs, que corresponde a la duración ideal para el efecto clínico de una BZ como hipnótico (19). Como el temazepam tarda más de una hora para alcanzar niveles efectivos, debe ser administrado 1 a 2 horas antes de dormir. Este producto mantiene niveles efectivos tanto en la primera como en la segunda mitad de la noche y la mayor parte de su eliminación ocurre en las primeras horas de la mañana, con lo que se evita en gran medida la somnolencia diurna. Los efectos colaterales del temazepam se presentan en un porcentaje muy bajo de casos: vértigo, náusea, vómito y lenguaje escandido. Una ventaja adicional del temazepam es su efecto leve sobre el centro respiratorio (65). Por todo lo anterior, constituye la mejor opción como hipnótico en el paciente anciano, aunque por desgracia esta BZ no se encuentra en el mercado nacional. La dosis recomendada es de 10 mg diarios.

El triazolam, a pesar de su absorción de aproximadamente 1 hr 30 min, tiene una vida media corta de alrededor de 2 hrs 30 min, por lo que está indicado principalmente en pacientes que tienen dificultad para conciliar el sueño, y no lo está en pacientes que presentan problemas de temprano despertar o de continuidad del sueño (11, 44). El triazolam tiene un pequeño margen de seguridad, por lo que en el anciano, la sobredosis, manifestada principalmente por depresión del sistema nervioso central, puede producirse fácilmente con 2 mg del producto, es decir con apenas 4 a 8 veces la dosis recomendada. Esta BZ puede causar además amnesia anterógrada, lo que puede ocasionar que el paciente tome dosis repetidas al no recordar si ha tomado ya el medicamento (48). Las reacciones paradójicas como insomnio, pesadillas, agitación o trastornos mentales orgánicos, ocurren más frecuentemente con el triazolam que con otras BZ (8, 50, 62). Se ha reportado también que el triazolam causa un síndrome caracterizado por despersonalización, fatiga, ansiedad severa, ideación suicida y distorsiones sensoriales (67). A pesar de lo anterior, cuando se maneja a dosis menores de 0.25 mg es eficaz y seguro (54). La dosis recomendada es de 0.125 a 0.25 mg diarios en una sola toma por la noche.

De las BZ de vida media larga, el flurazepam es el más comúnmente prescrito. Se trata de un hipnótico muy efectivo, de absorción rápida, y con un rápido inicio de acción, debido a que sus metabolitos aparecen en corto tiempo. Sin embargo, no es de elección para los ancianos que requieran algo más que el uso ocasional de un hipnótico. La dosis recomendada para los adultos es de 30 mg diarios por la noche, la que se considera muy elevada para el paciente geriátrico, ya que puede producir muchos problemas, como la ataxia o la incoordinación motora (23). Si bien el flurazepam no aumenta el número de episodios de apnea del sueño, incrementa su duración en los pacientes susceptibles, algunas veces hasta grados alarmantes, ya que pueden durar hasta 5 minutos (13). En el paciente

geriátrico a dosis de 15 mg, y usado ocasionalmente, por lo menos cada 5 días, el flurazepam es seguro y efectivo. Pero con la administración diaria de esta BZ, su metabolito, el desalquilflurazepam, se acumula en forma importante y frecuentemente alcanza niveles tóxicos (20). A pesar de que es habitual cierto grado de tolerancia a las BZ de vida media larga y a sus metabolitos activos (28, 33), ésta es menor en los ancianos que en los jóvenes, por lo que es frecuente que los primeros sufran efectos colaterales como la sedación diurna persistente, y el deterioro de las funciones cognitivas (15, 23, 39).

El diazepam es ocasionalmente prescrito como hipnótico en la vejez, pero debe evitarse debido a que causa a menudo acúfenos, mareos, ataxia y excitación paradójica por su rápida absorción (44). Por sus metabolitos activos de vida media larga produce, además, un importante fenómeno de acumulación (27).

En el mercado se encuentran otros compuestos que representan una opción diferente para el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad y sueño. La buspirona, los beta-bloqueadores, los antidepresivos y los neurolépticos, pueden ser usados como ansiolíticos. Sin embargo, en el paciente geriátrico no han sido objeto de ensayos clínicos controlados, por lo que no hay datos confiables para su prescripción en este tipo de pacientes (60). Dentro de los fármacos hipnóticos frecuentemente prescritos para el tratamiento de los desórdenes del sueño en geriatría, se encuentran los derivados del cloral, el L-triptofano y los barbitúricos.

Los derivados del cloral son los hipnóticos más antiguos y a pesar de su longevidad, todavía permanecen como una alternativa razonable en las terapias a corto plazo en los pacientes ancianos debido, en parte, a su inicio de acción relativamente rápido (menor a los 30 minutos), a sus menores efectos interactivos con otros fármacos y a una vida media en el margen de las 8 horas. Sus aspectos negativos consisten en que producen alteraciones gastrointestinales y su eficacia puede disminuir con el uso prolongado (11).

El L-triptofano es un aminoácido precursor de la serotonina, por lo que puede ser considerado como un "sedante natural", sin los efectos indeseables de los otros fármacos hipnóticos. Se conoce poco sobre los efectos de este compuesto en los pacientes geriátricos, y dadas las limitaciones para encontrar un hipnótico universal, los estudios clínicos cuidadosos con este compuesto, podrían ser de gran utilidad. Se metaboliza y excreta rápidamente en el organismo y se ha reportado que la mejoría sobre el sueño también termina rápidamente. Esta situación todavía no es clara y el efecto inmediato del compuesto tampoco ha sido totalmente entendido. Se acepta generalmente que el L-triptofano a las dosis de 1 a 5 g reduce la latencia del sueño y el tiempo de vigilia, al menos en las primeras horas de la noche (44).

Los barbitúricos y los hipnóticos no barbitúricos (glutetimida, etilclorvinol, metiprilon y metacualona) alteran la fisiología normal del sueño, tienen un alto potencial de dependencia física, inducen la acción de las enzimas microsomales hepáticas y son extremadamente peligrosos cuando ocurre una sobredosis, por

lo que deben ser indicados muy raramente, si no es que nunca, en los pacientes geriátricos (11, 26, 51).

Finalmente, es importante recordar que muchas de las alteraciones de ansiedad cursan con problemas de sueño, y viceversa, por lo que en ocasiones la prescripción de fármacos ansiolíticos puede llevar a una mejoría del sueño. También, es importante tomar en consideración las interacciones farmacológicas, ya que

en ocasiones los pacientes ancianos presentan desórdenes médicos que requieren de tratamientos crónicos con medicamentos que pueden alterar o ser alterados por las concentraciones terapéuticas de los hipnóticos o sedantes, en particular las BZ, medicamentos que en la actualidad son los más prescritos, para modificar las alteraciones de la ansiedad y del sueño.

APENDICE

Tratamiento no farmacológico del sueño: Indicaciones para la higiene del sueño

1. Levantarse y acostarse a la misma hora todos los días. Evitar las siestas, el trabajo o cualquier situación que pueda alterar los hábitos de sueño.
2. No acostarse demasiado temprano intentando recuperar el sueño perdido, ya que una moderada restricción de sueño condiciona una mejor calidad.
3. Mantener el cuarto de dormir a una temperatura adecuada y utilizarlo sólo para dormir. Deberá ser un sitio silencioso, no asociado a hábitos alimenticios, reuniones familiares o para ver la televisión. Tratar de mejorar las condiciones del sitio de dormir (cama, almohada, cobijas, etc.).
4. Realizar ejercicios diariamente, de preferencia en la tarde. No realizarlo inmediatamente antes de la hora de acostarse, ya que esta situación puede aumentar las dificultades para dormir.
5. Evitar comidas pesadas o abundantes por la noche.
6. Evitar el consumo excesivo de alcohol, caféina o nicotina varias horas antes de ir a la cama. Una pequeña cantidad de alcohol puede ayudar a algunos individuos a dormir, pero no se recomienda en forma consuetudinaria.
7. Tratar de realizar actividades placenteras o relajantes como baño caliente, relaciones sexuales o lectura, poco tiempo antes de dormir.
8. Tratar de evitar exposiciones prolongadas a algunos eventos circádicos naturales, como la luz del sol, ya que se ha demostrado que en los ancianos puede propiciar un síndrome de fase de sueño retardado.

REFERENCIAS

1. ALLEN RM: Tranquilizers and sedative/hipnotics: appropriate use in the elderly. *Geriatrics*, 41:75-88, 1986.
2. ARANA GW, PEARLMAN C, SHADER RI: Alprazolam-induced mania: Two clinical cases. *Am J Psychiatry*, 142:368-369, 1985.
3. BAKER MI, OLEEN MA: The use of benzodiazepine hypnotics in the elderly. *Pharmacotherapy*, 8:241-247, 1988.
4. BERLIN RM: Management of insomnia in hospitalized patients. *Ann Intern Med*, 100:398-404, 1984.
5. BREIER A, CHARNEY DS, NELSON JC: Seizures induced by abrupt discontinuation of alprazolam. *Am J Psychiatry*, 141:1606-1607, 1984.
6. BROWNE JL, HAUGE KJ: A review of alprazolam withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm*, 20:837-841, 1986.
7. BRUGGER AJ, GIL-SANCHEZ JC, CONESA P: Aspectos farmacológicos del insomnio. *Rev Med Univ Navarra*, XXXII(2):71-78, 1988.
8. CARSKADON MA, SEIDEL WF, GREENBLAT DJ, DEMENT WC: Daytime carryover of triazolam and flurazepam in elderly insomniacs. *Sleep*, 5:361-372, 1982.
9. CHOUINARD G, ANNABLE L, FONTAINE R, SOLYOM L: Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: A double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, 77:229-233, 1982.
10. COHN J: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. *J Clin Psychiatry*, 42:347-351, 1981.
11. CROOK TH, KUPFER DJ, HOCK CC, REYNOLDS III CF: Treatment of sleep disorders in the elderly. En: Meltzer Hy (ed). *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*. Raven Press, pp. 1159-1165, Nueva York, 1987.
12. DARNELL JC, MURRAY MD, MARTZ BL, WEINBERGER M: Medication use by ambulatory elderly —an in-home survey—. *J Am Geriatr Soc*, 34:1-4, 1986.
13. DEMENT WC, MILES LE, CARSKADON MA: "White paper" on sleep and aging. *J Am Geriatr Soc*, 30:25-50, 1982.
14. DOMINGUEZ RA, GOLDSTEIN BJ, JACOBSON AF, STEINBOOK RM: Hypnotic efficacy of a modified triazolodiazepine, brotizolam. *Clin Pharmacol Ther*, 37:674-679, 1985.
15. FILLINGIM JM: Double-blind evaluation of temazepam, flurazepam, and placebo in geriatric insomniacs. *Clin Ther*, 4:369-380, 1982.
16. FRANCE RD, KRISKANAN KRR: Alprazolam-induced manic reactions. *Am J Psychiatry*, 141:1127-1128, 1984.

17. FYER AJ, LIEBOWITZ MR, GORMAN JM: Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry*, 144:303-308, 1987.
18. GARDNER DL, COWDRY RW: Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 142:98-100, 1985.
19. GREENBLAT DJ, DIVOLL M, ABERNETHY DR, HARMATZ JS: Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*, 8:233-252, 1983.
20. GREENBLAT DJ, DIVOLL M, HARMATZ JS, MACLAUGHLIN DS, SHADER RI: Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly noninsomniacs. *Clin Pharmacol Ther*, 30:475-486, 1981.
21. GREENBLAT DJ, SELLERS EM, SHADER RI: Drug disposition in old age. *N Eng J Med*, 306:1081-1088, 1982.
22. GREENBLAT DJ, SHADER RI: Pharmacokinetics understanding of antianxiety therapy. *South Med J*, 71(suppl 2):2-9, 1978.
23. GREENBLAT DJ, ALLEN MD, SHADER RI: Toxicity of high dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*, 21:355-361, 1977.
24. GRUNBERGER J, SALETU B, LINZMAYER L, KALK A, BERNER P: Pharmacodynamic investigations with WE 941, a new triazolodiazepine, by means of psychometric analyses. *Curr Ther Res*, 24:427-440, 1978.
25. HAEFELY W: Tranquilizers. En: Grahame-Smith DG, Cowen PJ (eds.). *Psychopharmacology* 1. Part 1, Preclinical Psychopharmacology. Excerpta Medica. pp 107-151, Amsterdam, 1983.
26. HANSTEN PD: *Drug Interaction Decision Support Tables*. En: Spokane WA: Applied Therapeutics Inc., pp. 58-59, 1987.
27. HARVEY SC: Hypnotics and sedatives. En: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Sexta edición. MacMillan Publishing Co. pp. 339-375, Nueva York, 1980.
28. HOLLISTER LE: Insomnia: an introduction. *J Clin Psychopharmacol*, 3:127-128, 1983.
29. JENIKE MA, BROWN SR, SUMMERGRAD P, SCHWARTZ JM: Globus hystericus and panic attacks (carta al editor). *Am J Psychiatry*, 144:391, 1987.
30. JENIKE MA: Psychoactive drugs in the elderly: Antipsychotics and anxiolytics. *Geriatrics*, 43(9):53-65, 1988.
31. JENIKE MA: Using sedative drugs in the elderly. *Drug Therapy*, 12:186-190, 1982.
32. JOCHEMSEN R, NANDI KL, CORLESS D, WESSELMAN JGJ, BREIMER DD: Pharmacokinetics of brotizolam in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*, 16:2995-3075, 1983.
33. JOHNSON LC, CHERNIK DA: Sedative-hypnotics and human performance. *Psychopharmacology*, 76:101-113, 1982.
34. KALES A, BIXLER EO, VELA-BUENO A, SOLDATOS CR, MANFREDI RL: Alprazolam: Effects on sleep and withdrawal phenomena. *J Clin Pharmacol*, 27:508-515, 1987.
35. KENRICK R, BAYNE JRD: Compliance with prescribed medication by elderly patients. *Can Med Assoc J*, 127:961-962, 1982.
36. KRAMER M, SCHOEN LW, SCHARF M: Effects of alprazolam on sleep and performance in geriatric insomniacs. *Curr Ther Res*, 35:67-76, 1984.
37. KRASSOIEVITCH ZM: *Demencia Presenil y Senil*. Salvat Mexicana de Ediciones. pp.. 222-227, México, D.F., 1988.
38. KRAUS JW, DESMOND PV, MARSHALL JP: Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther*, 24:411-419, 1978.
39. LADER MH: Insomnia and short acting benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry*, 44:47-53, 1983.
40. LEVY AB: Delirium and seizures due to abrupt alprazolam withdrawal: Case report. *J Clin Psychiatry*, 45:38-39, 1984.
41. MAYERHOFF D, VITAL-HERNE J, LESSER M, BRENNER R: Alprazolam-induced manic reaction. *NY State J Med*, 86:320, 1986.
42. MELLINGER GD, BALTER MB, MANHEIMER DI: Psychic distress, life crisis, and use of psychotherapeutic medications. *Arch Gen Psychiatry*, 35:1045-1052, 1978.
43. MELLMAN TA, UHDE TW: Withdrawal syndrome with gradual tapering of alprazolam. *Am J Psychiatry*, 143:1464-1466, 1986.
44. MORAN MG, THOMPSON TL, NIES AS: Sleep disorders in the elderly. *Am J Psychiatry*, 145:1369-1378, 1988.
45. MURPHY P, HINDMARCH I, HYLAND CM: Aspects of short term use of two benzodiazepine hypnotics in the elderly. *Age Ageing*, 11:222-228, 1982.
46. OSTROM JR, HAMMARLUND ER, CHRISTENSEN DB, PLEIN JB, KETHLEY AJ: Medication usage in an elderly population. *Med Care*, 23:157-164, 1985.
47. PECKNOLD JC, FLEURY D: Alprazolam-induced manic episode in two patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143:652-653, 1986.
48. POITRAS R: A propos d'épisodes d'amnésies antérieures associés à l'utilisation du triazolam. *Union Med Can*, 109:427-429, 1980.
49. RAPAPORT M, BRAFF DL: Alprazolam and hostility. *Am J Psychiatry*, 141:146, 1985.
50. REGESTEIN OR, REICH P: Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 46:280-283, 1985.
51. REYNOLDS III CF, KUPFER DJ, HOCH CC, SEWITCH DE: Sleeping pills for the elderly: are they ever justified? *J Clin Psychiatry*, 46(2 sec 2):9-12, 1985.
52. RICHARDSON RM, BELL JA: Anxiety disorders in the elderly. *Postgraduate Medicine*, 85(8):67-80, 1989.
53. RICKELS K, CSANALOSI I, GREISMAN P, COHEN D, WERBLOWSKY J, RUSS HA, HARRIS H: A controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry*, 140:82-85, 1983.
54. ROEHRIS T, ZORICK F, WITTIG R, ROTH T: Efficacy of a reduced triazolam dose in elderly insomniacs. *Neurobiol Aging*, 6:293-296, 1985.
55. RONA-DESSALLES E, SIBBONI G, TIGNOL J: Les Benzodiazépines à l'hôpital général. *L'Encéphale*, XV:287-294, 1989.
56. ROSENBAUM JF: The drug treatment of anxiety. *N Eng J Med*, 306:401-404, 1982.
57. RUFFALO RL: Effect of cimetidine on the clearance of benzodiazepines. *N Eng J Med*, 303:753-754, 1980.
58. SCHUCKIT MA: Anxiety treatment: A common sense approach. *Postgrad Med*, 75:52-63, 1984.
59. SCHUCKIT MA: The diagnosis and treatment of panic and phobic states. *Fam Pract Recertification*, 5:29-38, 1983.
60. SHADER RI, KENNEDY JS, GREENBLATT DJ: Treatment of anxiety in the elderly. En: Meltzer Hy (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press. pp. 1141-1147, Nueva York, 1987.
61. SHAND DG: Biological determinants of altered pharmacokinetics in the elderly. *Gerontology*, 28 (suppl 1):8-17, 1982.
62. SOLDATOS CR, SAKKAS PN, BERNGIANAKI JD, STEFANIS CN: Behavioral side effects of triazolam in psychiatric inpatients: Report of five cases. *Drug Intell Clin Pharm*, 20:294-297, 1986.
63. STRAHAN A, ROSENTHAL J, KASWAN M: Three case reports of acute paroxysmal excitement associated with alprazolam treatment. *Am J Psychiatry*, 142:859-861, 1985.
64. TOLLEFSON G, LESAR T, GROTHE D, GARVEY M: Alprazolam-related digoxin toxicity. *Am J Psychiatry*, 141:1612-1614, 1984.
65. USP DI: Benzodiazepines. en: THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC. (eds). *Drug Information for the Health Care Provider*. Vol I. pp. 381-395, Rockville, Ma, 1987.
66. UZZAN B, WAROT D, CHERMAT P: Hypnotic activity of brotizolam: a study in general practice. *Br J Clin Pharmacol*, 16:417S-418S, 1983.
67. VAN DER KROEF C: Reactions to triazolam (carta al editor). *Lancet*, 2:526, 1979.

68. VON DELBRUCK O, GOETZKE E, NIGEL C: Tolerance studies with brotizolam in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*, 16:385S-389S, 1983a.
69. VON DELBRUCK O, NIGEL C, LICHTERFELD A: Efficacy and acceptability of brotizolam in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*, 16:391S-395S, 1983b.
70. WHEATLEY D: Studies in general practice with brotizolam. *Br J Clin Pharmacol*, 16:415S-416S, 1983.
71. WILKINSON GR: The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlordiazepoxide, oxazepam and lormetazepam in man. *Acta Psychiatr Scand*, (suppl),274:56-74, 1978.