

GRADU AMAIERAKO LANA

FARMAZIAKO GRADUA

---

BENTZODIAZEPINEN ERABILERA  
LOEZINAREN TRATAMENDUAN:  
MENPEKOTASUNA ETA ALTERNATIBAK.

---

EGILEA: TERESA ARRIETA NOYA

IKASTURTEA: 2023/2024

## AURKIBIDEA

1. SARRERA:.....	1
2. HELBURUAK .....	4
3. METODOLOGIA.....	4
4. GARAPENA: .....	5
4.1. LOEZINAREN TRATAMENDUA .....	5
4.2. BENTZODIAZEPINAK: .....	6
4.2.1. Farmakodinamia: .....	7
4.2.2. Farmakozinetika: .....	9
4.3. BENTZODIAZEPINEN ERAGIN DESIRAGAITZAK .....	11
4.3.1. Menpekotasuna eta tolerantzia .....	11
4.3.2. Beste batzuk:.....	15
4.4. ALTERNATIBAK .....	17
5. ONDORIOAK: .....	19
6. BIBLIOGRAFIA .....	21

## LABURPENA:

Loezina oso ohikoa den eta garrantzia handia duen gaitza da, izan ere, atsedeen egokia izatea ezinbestekoa da osasuna mantentzeko. Loezin mota desberdinak daude, eta horren arabera diagnostiko eta tratamendu desberdinak egongo dira.

Loezina tratatzeko terapia ez farmakologikoa edo terapia kognitibo-konduktuala lehenetsiko da, baina gaur egun ohikoago da hipnotikoen erabilera. Hipnotikoen helburua loa azkar indultzzea eta gauean zehar mantentzea izango da, efektu desiragaitzik eragin gabe. Gaur egun, bentzodiazepinak dira lehen lerroko tratamendu farmakologikoa loezinean, Nerbio Sistema Zentraleko GABA hartzaileetan duten eraginari esker, eta baita duten ekintza azkar eta luzeari esker.

Baina, hainbat eragin desiragaitz dituzte, hauen artean menpekotasun eta tolerantziak garrantzia berezia izango dute. Menpekotasuna eta tolerantzia mekanismo desberdinen ondorioz garatuko dira, eta hainbat faktorek parte hartuko dute hauen agerpenean, adibidez, farmakoaren ekintza mekanismoak, farmakozinetikak eta pazientearen ezaugarriak. Era berean, beste eragin desiragaitz batzuk ere izango dituzte, hala nola, asaldura kognitiboak, erorketa arriskua, loaren arkitekturan aldaketak eta beste farmako batzuekin elkarrekintzak. Eragin desiragaitz hauen arriskua handiagoa izango da adineko pertsonetan.

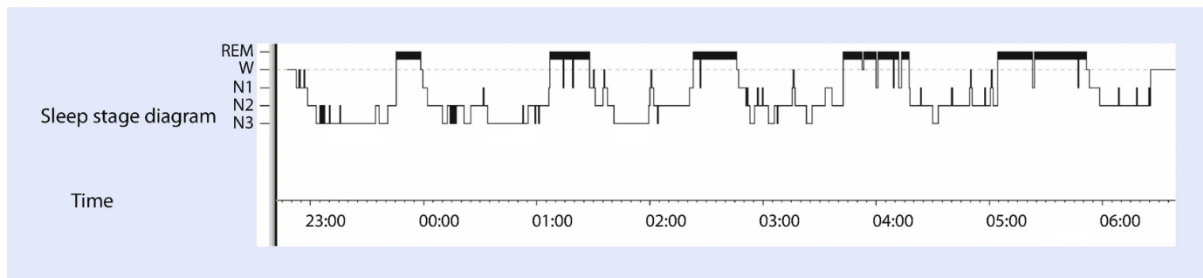
Ondorio gisa, bentzodiazepinak farmako oso erabilgarriak dira loezinean, baina haien erabileraren berrikuspen bat egitea beharrezkoa da, izan ere, azken urteetan erabilera igo egin da, eta gainera tratamendua gomendatutakoa baino gehiago luzatzen da. Beraz, bentzodiazepinak preskribatu aurretik beharrezkoa izango da diagnostiko egokia, eta tratamendu ez farmakologikoa ezartzea. Horretaz gain, dauden beste alternatibak hartu behar dira kontuan, kasuaren arabera bentzodiazepinen ordeztu eman ahalko direlako, nahiz eta eraginkortasun gutxiago izan. Gainera, hipnotiko berriei buruz ikertzen jarraitu behar da, adibidez DORA (*Dual Orexin Receptor Antagonists*) farmakoei buruz, hauek etorkizunean bentzodiazepinen alternatiba nagusia izan dezaketela erakutsi dutelako.

## 1. SARRERA:

Loezina bizi kalitatearen murrizketa eta egunerokotasunean funtzionamendu normalaren asaldurak eragiten dituen gaitza da, loa hartzeko eta mantentzeko zailtasuna bezala definitzen dena. Ikerketa lan gehienek diote, loaren hasieran 30 minutu baino gehiagoko atzerapena izatea edo loaren eraginkortasuna %85a baino gutxiago izatea loezin bezala definitu daitekeela <sup>1</sup>. Garrantzitsua da azpimarratzea loezina klinikoki adierazgarria izateko eguneko funtzioen asalduraren bat eragin behar duela, hau da, estresa, nekea, kontzentrazio gutxipena edo suminkortasuna, besteak beste <sup>2</sup>.

Estimaten da biztanleria helduaren %15-ak pairatzen duela loezin kronikoa, hau da, hiru hilabete baino gehiago irauten duena, eta %25-ak gutxi gorabehera noizbehinkako loezina edo loezin iragankorra pairatu duela bizitzako momenturen batean. Loezinak pertsonen osasunean eragingo du, eta ez bakarrik osasun fisiko eta psikologikoan, baita ere alderdi psikosozialean, hau da, pertsonen arteko erlazioetan, guzti honek bizi kalitatearen gutxitzea izango du ondorio bezala <sup>3</sup>.

Logabezia ulertzeko lehenengo loa ulertu behar da, lo egitea Nerbio Sistema Zentralaren (NSZ) aktibitate bat da, organismoaren funtzionamendu egokia baimentzen duena <sup>2</sup>. Loaren arkitektura deritzon egitura jarraitzen du, fisiologikoki desberdinak diren bi fasetan bereizten dena: *non-rapid eye movement* (NREM) eta *rapid eye movement* (REM) <sup>4</sup>. NREM fasean garunaren aktibitatea minimoa da, fase hau lau azpi-faseetan banatzen da sakontasunaren arabera, gero eta lo sakonagoa garunaren aktibitatea txikiagoa izango da <sup>5</sup>. Aldiz, REM fasean begien mugimendu arinak azaltzen dira, fase honetan garunaren aktibitate elektrofisiologikoa esna-fasekoaren berdina delako gertatzen da, baina muskulatura guztiz erlaxatuta mantenduz <sup>4</sup>. Gauean, lo hartu ondoren NREM faseko azpi-fase guztiak gertatzen dira bata bestearen atzetik, eta ondoren REM fasea hasten da, ziklo honek 90-120 minutu inguru iraungo ditu eta gauean zehar 4-6 aldiz errepikatuko da <sup>3,5</sup>. Fase bakoitzaren iraupena ez da konstantea eta aldatuz doa gauean zehar, loaldiaren hasieran NREM fasea nagusituko da eta loaldiaren bukaerarantz REM, 1. irudian irudikatzen dira lo fase guztiak <sup>2,5</sup>. Lo eta esna faseen erregulazioan hipotalamoan eta garun-enborrean dauden neuronen neurotransmisore desberdinek hartzen dute parte, alde batetik, noradrenalinak, serotoninak, histaminak eta orexinak esna aldia bultzatu eta mantenduko dute. Bestalde, azetilkolina eta GABA loaren hasieran eta mantenuan egongo dira inplikaturak. Horrela, neurotransmisore hauen arteko elkarrekintza desberdinek erregulatuko dute lo eta esna zikloaren fase desberdinen hasiera, iraupena eta sakonera <sup>6</sup>.



1. Irudia: Gizon gazte osasuntsu baten lo profila, bertan fase ezberdinak noiz gertatzen diren eta zenbat irauten duten ikusten da. X ardatzean gaueko orduak agertzen dira, Y ardatzean, aldiz, loaren faseak bereizten dira: REM fasea, W edo esna-fasea, eta NREM fasearen hiru azpi-faseak, N1, N2 eta N3 bezala adierazita. Kasu honetan NREM fasearen 3 eta 4 azpi-faseak batera irudikatu dira N3 bezala. Grafikoan ikusi daiteke gauaren hasieran NREM faseko N3 azpi-fasea nagusitzen dela, eta orduak pasatu ahala, ordea, REM fasea <sup>7</sup>.

Loaren arkitektura ez da berdina bizitzako fase guztietan, urteak pasa ahala aldaketa batzuk ematen dira, hala nola, NREM 1 eta 2 faseen iraupenaren luzatzea, lo sakonaren murrizketa eta REM fasearen murrizketa. Gainera, lo ziklo gutxiago gertatzen dira eta laburragoak dira, ondorioz, loaren iraupen totala eta kalitatea murrizten joaten dira. Aldaketa fisiologiko hauek direla eta, adineko pertsonak loezina pairatzeko arrisku handiagoa izango dute <sup>8</sup>.

Loezinak eragile desberdinak izan ditzake, hauen arabera loezin primarioa edo lehen mailakoa eta loezin sekundarioa edo bigarren mailakoa desberdintzen dira. Bigarren mailako loezina da ohikoena, mota honetako loezina eragile bateri lotuta egoten da, eragile horien artean egongo dira gaixotasun psikiatrikoak, gaixotasun kronikoak, estresa, sustantzia toxikoen erabilera, loaren higie desegokia, farmakoak... <sup>9</sup>. Lehen mailako loezinari dagokionez, lo-zikloaren mekanismoen asaldura endogenoek eragiten duten loezina bezala definitzen da, hau da, aurrerago aipatutako eragileekin erlazio zuzenik ez duen lo-asaldura da <sup>2</sup>. Mota honetan sailkatzen dira lo-apnea, insomnio psikofisiologikoa eta hanka geldiezinaren sindromea <sup>9</sup>, kontzeptu hauek 1. taulan daude definituta.

1. Taula: Nahasmendu mentalen diagnostiko eta estatistika eskuliburuaren (DSM-V) arabera loezin primario bezala sailkatzen diren asalduren definizioak <sup>10</sup>.

<i>Lo-apnea</i>	Arnas sistemarekin lotutako lo asaldura ohikoena da, goiko arnas bideen buxadura du ezaugarri bezala. Asaldura honen ondorioz pazienteek loaren etenaldiak eta lo kalitate txarra pairatzen dute.
<i>Insomnio psikofisiologikoa</i>	Lehen mailako loezin mota bat da, non ez den ezagutzen kausa nagusia. Pazienteak lo hartzeko eta loa mantentzeko zailtasunak erakusten ditu, baina, beste gaixotasun fisiologiko eta sustantzia batekin ezin dena erlazionatu.

<i>Hanka geldiezinaren sindromea</i>	Gauetan, hankak mugitzera bultzatzen duen sentsazio desatseginak eragiten dituen asaldura da, sentsazio hauek soilik mugimenduarekin murrizten dira, eta berriz agertuko dira mugimendua eteteen. Pazienteen loaren hasieran atzerapenak eta loaren mantentzeko zailtasunak eragingo ditu.
--------------------------------------	--

Loezina tratatu ahal izateko garrantzitsua da asaldura mota diagnostikatzea, horretarako pazientearen historia klinikoaren azterketa sakon bat egin behar da, miaketa fisiko eta psikologiko batekin, loezinaren jatorria eta mota identifikatzeko <sup>2</sup>.

Diagnostikoaren lehen pausoa pazientearen pertzepzioa jakitea da, hau da, pazienteak lo hartzeko edo mantentzeko nabaritzen dituen arazoak identifikatzea eta egunerokotasunean hauek duten eragina aztertzea. Horretarako, lo-eguneroko edo autoerregistro bat jarraitzea gomendatzen da diagnostikorako eta tratamenduaren jarraipenerako <sup>11</sup>. Bestalde, hainbat galdetegi daude diagnostikoa baieztatzen laguntzeko, gehien erabiltzen den galdetegia *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) da, honek lo egiteko arazo ezberdinen multzo handiagoa kontuan hartzen baitu <sup>12</sup>.

Orain arte aipatutako diagnostikorako metodoak dira gehien erabiltzen direnak, dituzten mugetaz gain, errazak eta ekonomikoki eskuragarrienak direlako. Baina, badaude beste metodo batzuk, hala nola, aktigrafia eta polisomnografia (PSG), erabilgarriak izan daitezkeenak <sup>2</sup>. Aktigrafia lo eta esna egoera desberdindu dezakeen aktibitate monitorizatzaile bat da, erloju itxura duena, honek erritmo zirkadianoari buruzko informazioa emango du, baina ez da beti fidagarria izango, beraz soilik erabilgarria izango da erritmo zirkadianoaren asaldura baten susmoa dagoenean, edo beste diagnostiko metodoak nahikoak ez direnean. Polisomnografiari dagokionez, gau osoko loaren azterketa bat da, honen erabilera lehen mailako loezina detektatzeko aholkatua dago, izan ere, ikusi da ez dela beharrezkoa, ezta nahikoa, bigarren mailako loezina diagnostikatzeke <sup>11,12</sup>.

Azkenik, garrantzitsua izango da azterketa fisiko eta psikologiko bat egitea, osasun asaldura komorbidoak identifikatzeko. Aztertu da loezin kronikoa hainbat osasun arazoekin lotuta agertzen dela, hala nola, asaldura mentalak, asaldura neurologikoak, diabetesa, arazo kardiobaskularrak... <sup>12</sup>.

Laburbilduz, loezina garrantzia handiko osasun arazoa da, pertsonen bizi kalitatean eragin handia duena, gainera, etiologia konplexua duen asaldura da eta honek diagnostikoa eta tratamendu egokiaren aukeraketa zailtzea eragingo du <sup>12</sup>.

## 2. HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia gaur egun loezina tratatzeko dauden aukerak berrikustea izango da, loezinaren aurkako tratamendu egoki batek izan behar dituen ezaugarriak kontuan hartuta.

Loezinean lehen lerroan erabiltzen diren farmakoak bentzodiazepinak izanik, hauen eraginkortasuna eta segurtasuna loezinaren tratamenduan eztabaidatuko da. Horretarako, lehenengo bentzodiazepinen farmakologia aztertu beharko da, bere ekintzaren erantzule diren hartzailak ulertuz eta farmakoen farmakozinetika ezagutuz, eta hau jakinda, zergatik diren loezinaren tratamendurako lehen aukera ondorioztatuko da.

Horretaz gain, lan honetan bentzodiazepinek dituzten mugak aztertuko dira, eta hauen artean menpekotasun eta tolerantziari emango zaio garrantzia, menpekotasuna sortzeko gertatzen diren mekanismoak eta hauek sustatzen dituzten faktoreak ikertuz, farmako hauen arrisku-onura erlazioa ulertzeko. Bestalde, beste eragin desiragaitzak ere aipatuko dira eta hauen eragina adin nagusiko pazienteetan. Hau jakinda, gaur egun farmako hauen erabilera egokia den edo ez baloratuko da.

Azkenik, loezina tratatzeko gaur egun dauden alternatiba farmakologikoak lehen lerroan erabiltzen diren bentzodiazepinekin alderatuko dira, ikusteko ea onura-arrisku erlazio hobea duen terapiarik erabilgarri egon daitekeen, hau da, segurtasun aldetik hobeto dena baina eraginkortasun antzekoa duena.

## 3. METODOLOGIA

Helburu hauek lortzeko, bentzodiazepinen inguruko berrikuspen bibliografiko bat egin da, horretarako informazioa bildu da datu-baseak erabiliz, hain zuzen ere, EHU Bibliotekaren katalogoa eta PubMed, baita ere osasun erakundeen web orrialde ofizialak, hain artean, Osakidetzako osasun eskola, Espainiako Osasun Ministerioa eta Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS).

Hasteko, loezinari buruzko informazioa bilatu da psikiatria eskuliburuak eta gida farmakoterapeutikoak erabiliz. Bentzodiazepinen farmakodinamia, farmakozinetika, erabilera eta eragin desiragaitzei buruzko informazioa bilatzeko gida farmakoterapeutikoak, buletin informatiboak, farmakoen fitxa teknikoak, eta gidaliburuak erabili dira. Horretaz gain, garuneko menpekotasun eta tolerantzia garatzeko mekanismoei buruzko informazioa bilatu da psikiatria eta farmakologia eskuliburutan. Azkenik, loezina tratatzeko alternatiben baloraketa egin da berrikuspen sistematikoak eta ikerketa zientifikoak oinarritzat hartuz.

## 4. GARAPENA:

### 4.1. LOEZINAREN TRATAMENDUA

Loezinaren tratamenduaren helburua sintomak hobetzea da, hau da, lo hartzeko denbora gutxitzea eta 6-8 orduz loa mantentzea, horrela pazienteen bizi kalitatea hobetzeko, eta asaldura sozialak eta konplikazioak saihesteko<sup>1</sup>. Loezinaren tratamendu egoki bat ezartzeko ezinbestekoa da gaitzaren diagnostiko egokia egitea, eragileak eta sintomen okerreratzea eragiten duten faktoreak identifikatzeko. Izan ere, loezin mota bakoitzaren arabera tratamendua desberdina izango da, esate baterako, bigarren mailako loezinean eragilearen arabera ezarriko da tratamendua, adibidez, loezina gaixotasun psikiatriko baten ondorioz agertzen bada gaixotasun horrentzako ezarriko da tratamendua. Aldiz, loezin primarioan eragilea identifikatzea posible ez denez tratamendu sintomatikoa ezarriko da, hala nola, hipnotiko bat<sup>13</sup>.

Gida terapeutiko gehienak tratamendurako lehen aukera bezala tratamendu ez-farmakologikoa gomendatzen dute, terapia kognitibo-konduktual bezala ezagutzen dena, baina errealitatean tratamendu farmakologikoa da gehien erabiltzen dena<sup>14</sup>.

Terapia kognitibo-konduktuala, teknika desberdinak kontuan hartzen dituen terapia multzoa da. Teknika hauek elkarrekin konbinatuz aplikatzea gomendatzen da, eta kasu batzuetan terapia farmakologikoarekin batera<sup>1</sup>. Ikerketa desberdinetan ikusi zen terapia hauek eraginkortasuna azaltzen zutela plazebo batekin alderatuz, gehienbat loaren iraupena hobetzeari dagokionez<sup>12</sup>. Terapia honen parte dira, loaren higieena, erlaxazio teknikak, lo-murrizketa teknikak, estimuluaren kontrol teknikak eta terapia kognitiboa, 2. taulan laburtzen dira teknika hauen funtsak.

2. Taula: Terapia kognitibo-konduktua teknikak eta bakoitzaren azalpen laburra.

<i>Loaren higieena</i>	Gomendio multzo bat da, lo egiteko ingurunea eta lo egin aurretiko ohiturak batzen dituena. Inguruneari dagokionez, gelaren tenperatura, argia, zarata... hartzen dira kontuan, eta ohiturei dagokionez, errutina bat izatea, sustantzia estimulatzailen kontsumoa ekiditea (kafeina, alkohola) eta ariketa fisikoa egiteari ematen zaio garrantzia. <sup>1,2,12</sup>
<i>Erlaxazio teknikak</i>	Helburua muskuluen erlaxazioa lortzea da modu arin eta simple batean loa errazteko. Teknika hauen arazo nagusia entrenamendu beharra dutela da, eta ez da bere eraginkortasuna frogatu beste teknika batzuen aurrean. <sup>2,12</sup>



<i>Lo-murrizketa teknikak</i>	Teknika honen helburua ohean esna pasatzen den denbora murriztea da, eta denbora hori soilik lo egitera mugatzea. <sup>12, 15</sup>
<i>Estimulu-kontrol teknikak</i>	Teknika hauen bidez, lo hartzea oztopatzen duten estimuluak murrizketa lortu nahi da. <sup>1,12</sup>
<i>Terapia kognitiboa</i>	Loaren inguruko pentsaera eta sinesmenen aldaketa ahalbidetzen duen terapia da, askotan pazienteak bere loaren kalitateari buruzko pertzepzio irrealak arazoa larritzen duelako. <sup>15</sup>

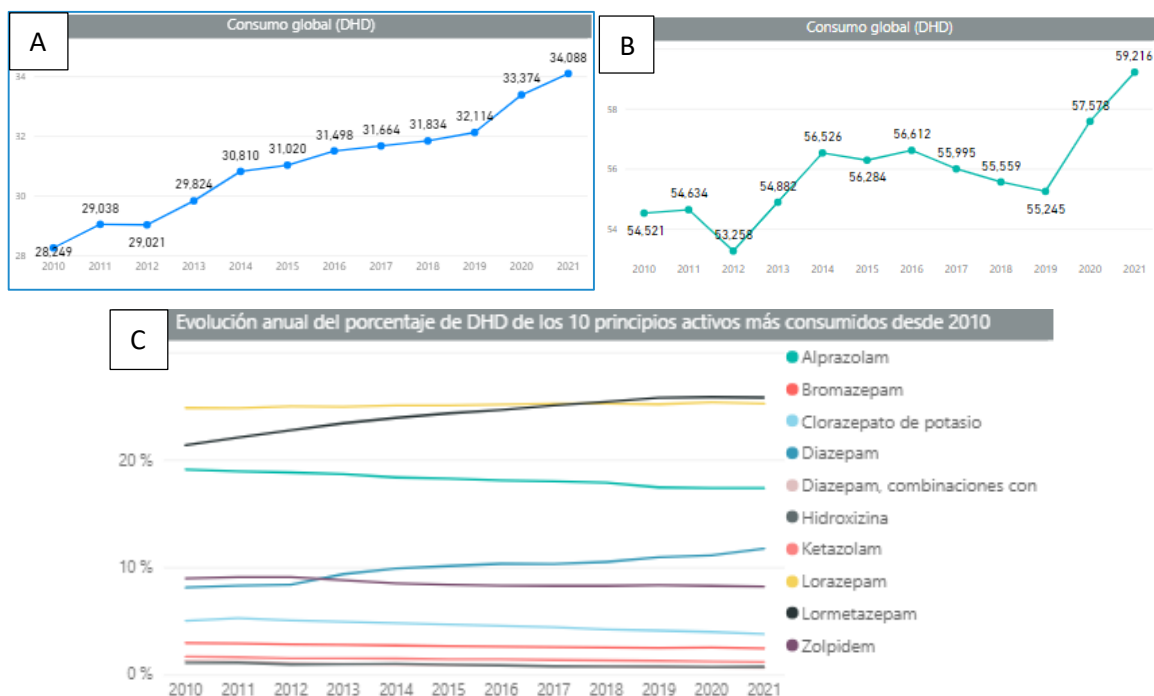
Tratamendu farmakologikoari dagokionez hainbat farmako daude, gaur egun erabiltzen diren hiru talde nagusiak bentzodiazepinak, hipnotiko ez-benzodiazepinikoak eta antidepresiboak dira. Hauetaz gain badaude beste aukera batzuk, antihistaminikoak, DORA (*Dual Orexin Receptor Antagonists*), melatonina eta fitoterapia, besteak beste. Farmako guzti hauek hipnotiko bezala ezagutzen dira <sup>1, 16</sup>.

Loezina tratatzeko farmakoen garapenean hipnotiko idealaren kontzeptua hartu izan da oinarri bezala. Hipnotiko ideal bezala kontsideratuko da, alde batetik, loa azkar eta modu seguruan bultzatzen duen farmakoa eta 7-8 orduz loa mantentzen duena, baina loaren arkitektura errespetatuz. Bestalde, hurrengo goizean hondar-efekturik ez du utzi behar. Gainera, eragin desiragaitz gutxi eta jasangarriak izan behar ditu, era berean, ez du menpekotasunik ez tolerantziarik garatu behar, ezta ere errebotetzko loezina eragin. Azkenik, beste farmako batzuekin bateragarria izan behar da, elkarrekintzak sortu gabe, eta administrazio modu erraza eta kostu baxua izan beharko du hipnotiko ideal bezala kontsideratzeko <sup>17</sup>.

#### 4.2. BENTZODIAZEPINAK:

Gaur egun, loezina tratatzeko farmako erabilienak dira bentzodiazepinak. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziak (AEMPS) 2021 urtean sendagai antsiolitiko eta hipnotikoen kontsumoari buruzko informea publikatu zuen, bertan 2010-2021 urteen artean farmako hauen erabilera aztertzen zen. 2. irudian agertzen den bezala, informe honetan ikusi daiteke 2010. urtetik aurrera farmako hipnotikoen kontsumoan egon den igoera, 2010. urtean DHD-a (1000 biztanleko definitutako eguneko dosia) 28,25 zen, aldiz, 2021 urtean 38,09 izan zen. Hipnotiko bezala erabilienak Lormetazepam eta Zolpidem izan ziren, lehenengoa erdibizitza ertaineko bentzodiazepina bat eta bigarrena hipnotiko ez-benzodiazepinikoa. Antsiolitikoen erabilera aztertuz gero, ikusi daiteke kontsumo handiena dutenak ere

benzodiazepinak direla, Lorazepam izanik lehengoa, eta ondoren Alprazolam eta Diazepam 18, 19.



2. Irudia: a) Hipnotiko eta sedatzaileen kontsumoa DHD-an adierazita 2010-2021 urteen artean; B) Antsiolitikoen kontsumoa DHD-an adierazita 2010-2021 urteen artean; C) 2010. urtetik aurrera antsiolitiko eta hipnotiko bezala kontsumitutako printzipio aktibo ohikoenen eboluzioa. <sup>18</sup>

Benzodiazepinen kontsumoari buruzko informazioa osatzeko, Espainiako alkohol eta drogei buruzko inkesta dago, EDADES bezala ezagutzen dena, hau bi urtetik behin egiten da. 2022 urtean egindako inkesta honetan 15-64 urte tarteko 26.344 pertsona hartu ziren lagin bezala. Inkestako atal batean hipnoseditzaileen kontsumoari buruz galdetzen da, bai mediku baten preskripzioa jarraituz erabili direnak eta ez. Inkesta honen emaitzetan ere ondorioztatu zen hipnoseditzaileen kontsumoa igo egin dela azken urteetan, eta kontsumo hau ohikoagoa dela emakumeetan gizonezkoetan baino, eta 55-64 adin tartea dutenetan. <sup>19,20</sup>

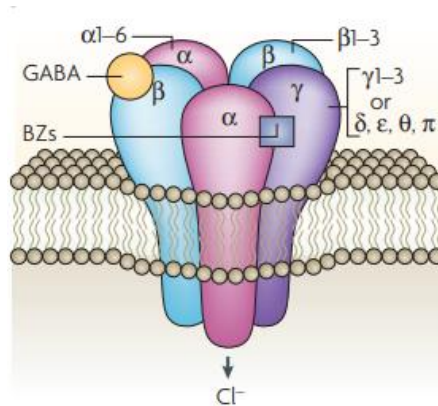
#### 4.2.1. Farmakodinamia:

Benzodiazepinak azido  $\gamma$ -aminobutiriko aminoazido (GABA) hartzailen agonista alosteriko positiboak dira, beraz, farmako hauen eragin farmakologikoen erantzule Nerbio Sistema Zentralean aurkitzen den GABA hartzaila izango da.

GABA ugaztunen nerbio sistema zentralaren neurotransmisore inhibitzaile garrantzitsuena da, eta sinapsi GABAergikoek garuneko zentro monoaminergikoak inhibitzen dituzte <sup>16</sup>. Bi GABA hartzaila mota daude: GABA<sub>A</sub>, kloro erreten batera lotutako hartzaila ionotropikoa dena, eta GABA<sub>B</sub>, erreten metabotropikoa, baina benzodiazepinen eragin farmakologikoen

erantzule GABA<sub>A</sub> hartzailea izango da <sup>21</sup>. GABA<sub>A</sub> hartzailea bost azpiunitatez osatuta dago, gaur egun gizakien garunean  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$  eta  $\pi$  deskribatu dira, baina orokorrean bi  $\alpha$  azpiunitatek, bi  $\beta$  eta  $\gamma$  batek osatzen dute GABA<sub>A</sub> hartzailea, 3. irudian ikusi daiteke hartzailearen egitura. Hartzailearen osaeraren arabera sortutako eragin farmakologikoa desberdina izango da, eta azpiunitate desberdin bakoitza garuneko gune ezberdinetan banatzen dela ere ikusi da <sup>22</sup>.

Benzodiazepinak GABA<sub>A</sub> hartzailearen  $\alpha$  eta  $\gamma$  azpiunitateen artean lotzen dira, modulatzailerik alosteriko positibo bezala eraginez. Baina, beste modulatzailerik alosterikoek ez bezala, benzodiazepinak hartzailean ez dute GABA neurotransmisorearen eta hartzailearen lotura hobetzen, baizik eta hartzailearen konformazioa aldatzen dute bere irekitze-probabilitatea handituz eta kloro erretenen fluxua erraztuz, hau da, farmako hauek GABA-ren ekintza bere hartzaile ionotropikoetan potentziatzen dute, ondorioz neuronan hiperpolarizazioa gertatzea erraztuz eta potentzial postsinaptiko inhibitzailea areagotuz <sup>22, 23</sup>.



3. Irudia: GABA<sub>A</sub> hartzailea. Irudian hartzailearen egitura irudikatzen da, azpiunitate desberdinak ( $\alpha$ ,  $\beta$  eta  $\gamma$ ) eta hauek izan dezaketen konbinazio desberdinak adieraziz, gainera GABA neurotransmisorea (borobil horia) eta benzodiazepinak (lauki urdina) lotzen diren guneak erakusten dira <sup>24</sup>

Benzodiazepinek eragin farmakologiko desberdinak dituzte, nagusienak eragin hipnotikoa, antsiolitikoa, mioerlaxatzailea eta antikonbultsiboa dira, eta esan bezala honen arrazoia GABA<sub>A</sub> hartzaileen azpiunitate desberdinen arabera izango da, batez ere,  $\alpha$  azpiunitatearen arabera <sup>22</sup>.

$\alpha$  azpiunitateak sei azpimota ditu,  $\alpha 1$  izanik ugariena, hau hartzaileen %60an agertzen da, gehienbat garuneko gune talamiko eta kortikalean.  $\alpha 1$  azpiunitatea da eragin hipnotiko eta lasaigarriaren erantzule, baita ere eragin antikonbultsiboarekin, menpekotasunarekin eta benzodiazepinek eragindako amnesiarekin erlazionatu da.  $\alpha 2$  azpiunitateak aldiz, ez du eragin hipnotikorik, baina bai eragin antsiolitikoa eta mioerlaxatzailea, bestalde  $\alpha 3$

azpiunitateak ere eragin antsiolitikoa erakutsi du sedazioa eragin gabe. Klinikari,  $\alpha 2$  eta  $\alpha 3$  azpiunitateen funtzioa jakitea interesgarria izango da antsietate asalduren tratamenduan, azpiunitate hauekiko afinitate gehiago duten farmakoek eragin antsiolitiko handiagoa izango baitute, baina eragin sedatzailea handitu gabe. Horretaz gain, interesgarria da  $\alpha 5$  azpiunitatearen eragina, hau hipokanpoan aurkitzen da gehienbat, ondorioz,  $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub> hartzailerek modulaturako inhibizio neuronalak hipokanpoan memoriaren lorpen eta adierazpenaren erregulazioan parte hartuko dute, eta hau bentzodiazepinek eragindako amnesiaren erantzule izango da <sup>16, 22, 25</sup>.

#### 4.2.2. Farmakozinetika:

Gaur egun merkaturatuta dauden bentzodiazepinen arteko desberdintasun nagusia efektuaren hasiera eta iraupena dira, ezaugarri hauek farmakoen farmakozinetikaren menpe egongo dira, hau da, organismoan farmakoaren xurgatze, banatze, metabolismo eta iraizketaren arabera izango dira. Farmako baten farmakozinetika administrazio bide, xurgapen eta banaketa bolumenak baldintzatuko du, era berean azken hau farmakoaren pisu molekularren, solugarritasunaren eta proteinetara lotzeko gaitasunaren arabera izango da <sup>26</sup>.

Orokorrean bentzodiazepina guztiak azkar xurgatzen dira aho bidez, eta banaketari dagokionez, azkar banatzen dira nerbio sistema zentralera, hau farmako hauen liposolugarritasun altuari esker gertatzen da, ezaugarri honen ondorioz erraz zeharkatzen baitute hesi hematoentzefalikoa. Hortaz, molekula gero eta liposolugarriagoa izan, banaketa azkarragoa izango da eta efektuaren hasiera lehenago agertuko da, hau hipnotikoen kasuan garrantzitsua izango da, loaren indukzio azkarra bilatzen delako <sup>27, 28, 29</sup>. Horretaz gain, bentzodiazepinen liposolugarritasunak eliminazioan ere eragingo du, erabilera kronikoaren ondorioz farmakoaren metatzea emango baita nerbio sistema zentrolean eta ehun adipotsuan, farmakoaren efektuaren iraupena luzatuz <sup>26</sup>.

Metabolismo eta iraizketari dagokionez, bentzodiazepina gehienak gibelean metabolizatu eta gerru bidez eliminatuko dira, nahiz eta proportzio txiki bat behazun bidez ere iraizi. Baina prozesu hauek ez dira berdina emango bentzodiazepina guztiekin, hainbat bide metaboliko jarraituko dituzte molekulen propietate kimikoen arabera, eta honek eliminazio erdibizitza desberdinak izatea eragiten du <sup>29, 30</sup>.

Benzodiazepinak eliminazio erdibizitzaren arabera sailkatzen dira, 3. taulan agertzen den bezala. Eliminazio erdibizitza, eliminazio fasean farmako baten kontzentrazio plasmatikoa hasierako kontzentrazioetik %50era jaisteko behar den denbora da, eta farmako bat gorputzetik

guztiz eliminatu dela esan ahal izateko gutxienez farmakoaren erdibizitza denbora bider 5 pasatu behar da <sup>26</sup>.

Alde batetik, erdibizitza luzeko bentzodiazepinek I. faseko metabolismoa jasango dute eta P450 zitokromoaren bidez oxidatuko dira, konposatu desmetilatu edo hidroxilatuak sortuz, hauek aktibitate farmakologikoa izango dute, ondorioz farmakoaren eraginak organismoan gehiago iraungo du. Ondoren, II. faseko metabolismoa gertatuko da eta konposatuek glukuronizazio bidez inaktibo bilakatuko dira. Talde honetan aurkituko dira Diazepam eta Flurazepam besteak beste. Beste bentzodiazepina batzuk, aldiz, ez dute oxidaziorik jasango eta zuzenean glukuronizazio bidez eraldatuko dira metabolito ez-aktiboak sortuz eta zuzenean eliminatuz. Bigarren talde honen parte izango dira erdibizitza labur eta ertaineko bentzodiazepinak, adibidez, Lorazepam, Midazolam eta Oxazepam <sup>30</sup>.

3. Taula: Bentzodiazepinen sailkapena eliminazio erdibizitzaren arabera, eta bakoitzaren ekintzaren hasiera. <sup>9-tik egokituta</sup>

	<i>Ekintza hasiera (aho bidez)</i>	<i>Eliminazio erdibizitzak (h)</i>	<i>Farmakoak</i>
<i>Erdibizitza laburra (&lt;6 h)</i>	Azkarra	2-5	Triazolam
	Azkarra	2	Midazolam
	Azkarra	-	Brotiozepam
	Azkarra	-	Bentazepam
<i>Erdibizitza ertaina (6-24 h)</i>	Motela	10-18	Lorazepam
	Azkarra	10-12	Lormetazepam
	Azkarra	6-12	Alprazolam
	Azkarra	8-19	Bromazepam
	Azkarra	15-24	Flumitrazepam
	Motela	4-15	Oxazepam
<i>Erdibizitza luzea (&gt;24 h)</i>	Azkarra	20-100	Diazepam
	Azkarra	30-60	Klorazepato dipotasikoa
	Azkarra	51-100	Flurazepam
	Motela	-	Ketazolam
	Azkarra	12-60	Klobazam

*Efektu azkarra <2 ordu; Efektu motela >2 ordu. Hau kalkulatzeko farmako bakoitzaren DDD-a (mantenurako eguneko batazbesteko dosia) hartu da dosi total bezala.*

Benzodiazepinen propietateez gain, pazienteen ezaugarriek ere eragina izango dute farmakozinetikan. Izan ere, adinak, sexuak, gibel metabolismo asaldurak eta beste farmakoekin elkarrekintzek benzodiazepinen zinetikan eragin dezakete. Ikusi da paziente geriatrikoetan eliminazio erdibizitza eta banaketa bolumena handitu egiten direla, hau adinarekin batera datozen aldaketa fisiologikoen ondorioz emango da, hala nola, muskulu masaren gutxipena eta gibelaren eta giltzurrunen funtzioen endekapena, guzti honek farmakoen eraginaren iraupena luzatzea eragingo du <sup>28</sup>.

Laburbilduz, ezaugarri farmakozinetikoen arabera benzodiazepinek izango duten erabilgarritasuna ez da berdina izango. Alde batetik, xurgapen azkarragoa duten benzodiazepinek kontzentrazio plasmaticoaren igoera bortitzagoa eragingo dute, loaren indukzioa eta muskuluen erlaxazio azkarra lortuz. Bestalde, xurgapena motelagoa izanda ez dira kontzentrazio plasmaticoen igoera bortitzak ikusiko, hau interesgarria izango da efektu antsiolitikoa lortu nahi denean, loaren indukzioa ez delako berehala emango eta ondorioz sedazioa gutxiago antzemango delako <sup>29</sup>.

### 4.3. BENTZODIAZEPINEN ERAGIN DESIRAGAITZAK

Gehien preskribatzen diren benzodiazepinen fitxa teknikoaren arabera, loezinaren tratamendurako beharrezkoa den dosi txikiena preskribatu behar da, beti monoterapiaren, eta epe laburrean, orokorrean ez da gomendatzen 4 aste baino gehiago irauten duen tratamendua, despreskripziorako behar den denbora kontuan hartuz <sup>31, 32, 33</sup>. Izan ere, farmako hauen entsegu kliniko gehienak 6 aste baino gutxiago irauten dute, beraz, benzodiazepinen segurtasuna eta eraginkortasuna ez dago frogatuta epe luzeko tratamenduetan. Hala ere, farmako hipnotikoen erabilera askotan luzatzen da fitxa teknikoetan gomendatutako denboretatik haratago, ondorioz eragin desiragaitzak agertzeko probabilitatea handitzen da, hauen artean garrantzitsuak menpekotasuna eta tolerantzia izanik <sup>1, 12, 34, 35</sup>.

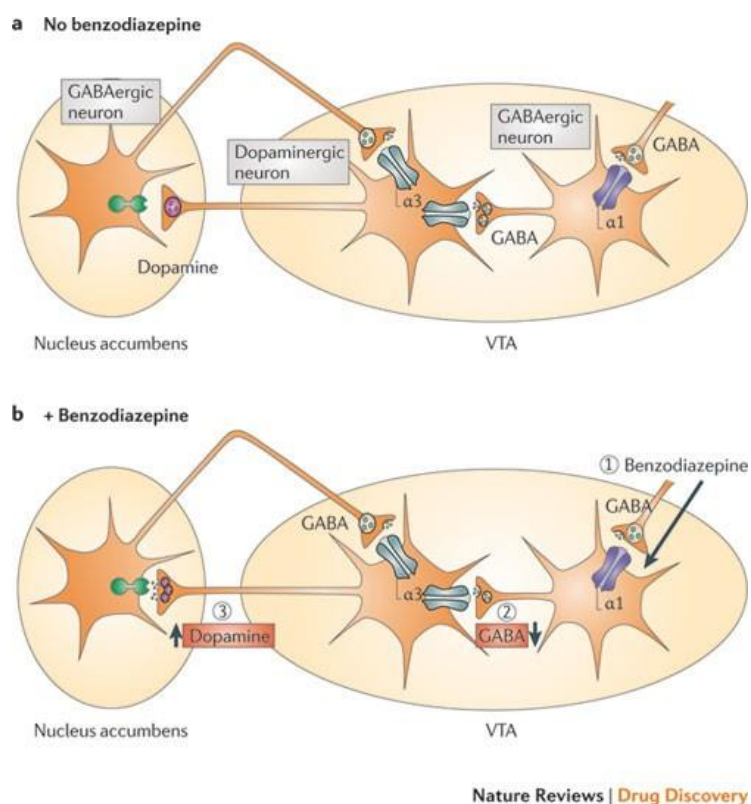
#### 4.3.1. Menpekotasuna eta tolerantzia

Menpekotasun sindromea sustantzia baten erabilera errepikakorrek bultzatzen duen asaldura kognitibo eta fisiologikoa da, sustantzia horren eragin kaltegarriak jakinda ere kontsumoa sustatzen duena. Menpekotasunaren sintoma izango dira kontsumorako gogo bizia edo "craving", sustantziari prioritatea ematea, tolerantziaren garapena, abstinentzia sindromea eta sustantziaren erabilera kontrolatzeko ezintasuna <sup>36</sup>.

Sustantzien menpekotasunaren erantzulea garuneko sari-sistema da, hau da, bide dopaminergiko mesokortikolinbikoa, honen funtzioa naturan organismoak bizi-irauteko

beharrezkoak dituen aktibitateak egitera bultzatzea da, memorian, erabaki hartzeetan eta motibazioan eraginez <sup>37</sup>. Menpekotasuna sortzen duten sustantzia guztiek sari-sisteman eragina izango dute, Nukleo Accumbensean (NAcc) dopamina mailak handituz modu zuzenean edo ez zuzenean, area tegmental-bentralean (VTA) eraginez, garuneko gune hau baita NAcc-ra dopamina askapena erregulatzen duena. Benzodiazepinek modu ez-zuzenean area tegmental-bentraleko (VTA) neurona dopaminergikoetan eragiten dute, eta honek azalduko du benzodiazepinen menpekotasuna sortzeko gaitasuna <sup>22</sup>.

Area tegmental-bentralean neurona dopaminergikoak, glutamatergikoak eta GABAergikoak aurkitzen dira. Interneurona GABAergikoen funtzioa neurona dopaminergikoen aktibazioa eta inhibizioa modulatzeko da, Nukleo Accumbens eta kortex prefrontalera dopamina askapena kontrolatzeko, hau ezinbestekoa da informazioaren prozesamendu egoki bat egiteko. Baina, benzodiazepinen kontsumoaren ondorioz, farmakoa interneurona GABAergikoetan aurkitzen diren  $\alpha 1$  azpiunitatea duten  $GABA_A$  hartzailleetara lotzen da, interneuronaren inhibizioa eraginez, ondorioz, neurona dopaminergikoak pairatzen duen inhibizioa inhibitzen da, NAcc eta kortex prefrontalean dopamina askapena handituz, 4. irudian irudikatzen den bezala <sup>22, 37, 38</sup>. Dopamina igoera hau estimulu positibo bezala interpretatuko da garunean, estimulu honek farmakoaren kontsumoa sustatuko du, eta farmakoaren erabilera errepikakorraren ondorioz menpekotasun psikologikoa eragin, hau da, organismoak farmakoa beharko du egunerokotasunean jarrera normala mantentzeko <sup>23</sup>.



4. Irudia: Benzodiazepinen eragina bide dopaminergiko mesokortikolimbikoan. Area tegmental-bentralean  $\alpha 1$  azpiunitatea duten GABA<sub>A</sub> hartzailleak dituzten interneurona GABAergikoak daude, bestalde  $\alpha 3$  azpiunitatea duten GABA<sub>A</sub> hartzailleak ere badaude neurona dopaminergikoetan. Guzti honek neurona dopaminergikoen aktibazioa erregulatuko du, eta beraz dopamina askapena Nukleo Accumbens-erantz modulatu. A) irudian benzodiazepinen administrazio gabe gertatzen diren sinapsiak irudikatzen dira. B) irudian benzodiazepinak administratzean gertatzen dena irudikatzen da, kasu honetan benzodiazepinek interneurona GABAergikoen GABA askapena inhibitzen dute  $\alpha 1$  azpiunitatea duten GABA<sub>A</sub> hartzailleetara lotzean, ondorioz neurona dopaminergikoen inhibizioa gutxitzen da, Nucleo Accumbens-erantz dopamina gehiago askatzea eraginez. Aldiz, Nucleo Accumbens-eko neurona GABAergikoek neurona dopaminergikoaren aktibazioa gutxituko dute  $\alpha 3$  azpiunitatea duten GABA<sub>A</sub> hartzaileren bidez. Beraz, benzodiazepinek aurkako bi eragin bultzatuko dituzte, alde batetik dopaminaren askapenaren igoera  $\alpha 1$ -GABA hartzaileren bidez, eta beste alde batetik dopamina askapenaren gutxipena  $\alpha 3$ -GABA hartzaileren bidez, baina ikusi da azken hartzaille honen eragina funtzionalki arbuilagarria dela, ondorioz benzodiazepinak administratzean dopamina igoera nabarituko da Nucleo Accumbens-ean.<sup>39</sup>

Beste alde batetik, benzodiazepinen erabilera errepikakorrak tolerantzia garatzea eragingo du, hau da, epe luzeko erabileraren ondorioz farmakoaren efikazia gutxitzen joango da, garuneko hartzaileren aldaketa neuroadaptatiboen eraginez, hau horrela izanik, eragin terapeutikoak antzemateko dosi altuagoak behar izango dira<sup>22</sup>. Gainera, tratamenduaren bat-bateko eteteak abstinentzia sindromea eragingo du, antsietatea, loezina eta asaldura sentsitiboak eraginez<sup>40</sup>. Tolerantzia eta abstinentzia menpekotasun fisikoaren ondorio izango dira, eta ez dute zerikusirik izango menpekotasun psikikoa edo adikzioa sortzen duten mekanismoekin<sup>37</sup>.

Orokorrean farmako batek tolerantzia garatuko du bere hartzaille espezifikoan azpierreulazioa gertatzen denean, baina, benzodiazepinen kasuan ikusi da tolerantzia mekanismoak konplexuagoak direla. Mekanismo hauen artean egongo dira, GABA<sub>A</sub> hartzaileren internalizazioa, hau da, hartzaille kopurua murriztea mintz plasmatikoan, baita ere, benzodiazepinen guneen desakoplamendua, horrela benzodiazepinen lotura gunearen efektua egiteko ahalmena gutxituz. Gainera, proteina kinasek eragindako GABA<sub>A</sub> hartzaileren fosforilazioa ere lotu da tolerantzia mekanismoekin<sup>22</sup>.

Bestalde, beste neurotransmisore batzuk benzodiazepinekiko tolerantziaren garapenean parte hartzea izan dezaketela uste da, garrantzitsuenak adenosina eta glutamatoa izanik. Adenosinaren kasuan ikusi da hartzaileren azpierreulazioa ematen dela benzodiazepinen erabilera kronikoaren ondorioz, nahiz eta ez dagoen argi adenosina hartzaileren eta benzodiazepinen arteko lotura<sup>22,40</sup>.



Esan bezala tolerantziaren garapena prozesu konplexua da bentzodiazepinen kasuan, dirudenez, eragin farmakologiko desberdinek momentu desberdinetan eragiten dute tolerantzia. Animalari modeloetan zein gizakietan efektu sedatibo eta hipnotikoari tolerantzia azkar garatzen da, baita ere efektu antikonbultsionatzaileari tolerantzia. Aldiz, efektu antsiolitikoari tolerantzia garatzeko esposizio luzeagoa behar da eta ez da beti gertatzen. Tolerantzia garatzeko desberdintasun hauek GABA<sub>A</sub> hartzailen azpiunitateen konformazio eta garuneko kokalekuaren arabera egokitzapen mekanismo desberdinen parte hartzea adierazi dezakete <sup>22, 40</sup>.

Horrez gain, menpekotasuna eta tolerantzia ez dira kasu guztietan agertuko, hainbat faktoreen menpe egongo dira, hauek hiru taldetan banatzen dira, farmakoaren propietateak, pazientearen ezaugarriak eta inguruneko faktoreak <sup>41</sup>.

Farmakoaren propietateei dagokionez, bentzodiazepinen ekintza mekanismoa izango da menpekotasuna eta tolerantzia garatzearen arduradun nagusia, aurrerago aipatutako mekanismoen ondorioz, dopamina mailak igotzen dituelako NAcc-n, batez ere  $\alpha 1$  azpiunitatea duen GABA<sub>A</sub> hartzailera lotzen denean. Beraz, farmakoak GABA<sub>A</sub> hartzailen azpiunitate desberdinekin duen afinitateak eragina izango du menpekotasuna garatzeko ahalmenean <sup>21</sup>.

Farmakozinetikak ere menpekotasun eta tolerantzian eragingo du. Ikusi da, efektu azkarragoa duten farmakoek menpekotasuna errazago garatzen dutela, beraz azkarren xurgatzen diren bentzodiazepinak, hau da, liposolugarrienak direnak, menpekotasuna garatzeko probabilitate altuagoa izango dute. Bestalde, abstinentsia sindromeari dagokionez, erdibizitza laburreko farmakoek, hau da, metabolito aktiboak sortzen ez dituzten farmakoek, tratamendua etetean abstinentsia sindromea errazago bultzatuko dute, erreboteko loezina, antsietatea, eta suminkortasuna bezala agertuko dena <sup>42</sup>. Aldiz, erdibizitza luzeko farmakoak abstinentsia sindromea beranduago garatuko dute. Esan beharra dago, erdibizitza luzeko bentzodiazepinak P450 zitokromo bidez metabolizatzen direnez, beste farmako batzuek metabolismoaren indukzioa edo inhibizioa eragin dezaketela, eta honek abstinentsia sindromearen agerpenean eragin <sup>36, 41</sup>.

Pazientearen ezaugarriei dagokionez, menpekotasunak predisposizio genetikoarekin erlazioa izango du. Hainbat ikerketetan ikusi da, indibiduo baten dopamina hartzaille kopuruak menpekotasuna garatzeko probabilitatean eragingo duela, horrela dopamina hartzaille gutxiago dituzten pazienteek menpekotasuna garatzeko aukera gehiago izango dituzte, hau neuroadaptazio mekanismo desberdinen ondorioz emango da, baita ere inguruneko faktoreek eragina izango dute hartzaille hauen espresioan <sup>38</sup>.

Bestalde, adinak, sexuak edo/eta gaixotasun kronikoak izateak menpekotasuna eta tolerantzia eragina izango dute. Faktore hauen arabera farmakoaren xurgapena, banaketa, metabolismoa eta irazketa aldatuko delako, ondorioz farmakozinetika aldatuz <sup>41</sup>.

Azkenik, beste faktore batzuen eraginak aztertzeko behaketa-ikerketak prospektibo bat egin zuten, non loezina duten pazienteen bentzodiazepinekiko menpekotasunari lotutako faktoreak ikertu ziren. Ikerketa honetan behatu zen ikasketa maila altuagoa izatea arrisku-faktorea zela, agian maila ekonomikoari eta beraz medikamentua erosteko eskuragarritasunari lotuta egon daitekeelako. Gainera, ikusi zen loezinaren diagnostikoa hiru urte baino gehiagoz zuten pazienteek, eta neurrizko loezina edo loezin larria zutenek aukera gehiago zutela menpekotasuna garatzeko. Ikerketa honetan ere aipatzen da mediku-paziente erlazioa faktore garrantzitsua izan daitekeela, mediku-jarraipen egoki batek tratamenduaren iraupena baldintzatuko duelako <sup>43</sup>.

#### 4.3.2. Beste batzuk:

Menpekotasuna eta tolerantziaz gain, bentzodiazepinek beste eragin desiragaitz batzuk ere izango dituzte nerbio sistema zentrolean, ohikoenak logalea eta nekea izango dira. Eragin desiragaitz hauek ohikoagoak izango dira erdibizitza luzeko bentzodiazepinekin, farmakoaren efektuaren iraupena luzeagoa izango delako <sup>42</sup>. Bestalde, dosi altuetan koordinazio motorren gutxipena, zorabioak, bertigoak, hitz egiteko zailtasunak, ikusmen lausoa, umore aldaketak eta euforia ere eragin ditzakete orokorrean <sup>26</sup>.

Eragin desiragaitz horietaz gain, garrantzia handia duten asaldura kognitiboak eragingo dituzte, nerbio sistema zentrolean toxikotasunaren ondorioz. Asaldura kognitiboen barruan sailkatuko dira amnesia anterogradioa, desinhibizioa eta delirioa <sup>26</sup>.

4. Taula : Asaldura kognitiboen barruan sailkatzen diren gaitzen definizio laburrak.

<i>Amnesia anterogradioa</i>	Oroitzapen berriak sortzeko ezgaitasuna da, beste era batera esanda, eragilearen (kasu honetan farmakoaren administrazioa) ondoren gertatutako egoeren amnesia da <sup>44</sup> .
<i>Desinhibizioa</i>	Inhibizioaren galera da, pazientearen jokabidea aldatu dezakeena, arrisku pertzepzioa aldatuz, eta ondorioz, pazienteak bere burua egoera arriskutsuetan jartzeko aukerak handituz <sup>26</sup> .
<i>Delirioa</i>	DSM-V-en arabera, delirioa arretaren eta kontzientziaren asaldura bat da, aldatu ezin den sinesmen finko bat bezala agertzen dena, gehienetan errealitatearen aurka doana <sup>10</sup> .

Sintoma hauen ondorioz beste arazo batzuk agertuko dira, hala nola, erorketa eta istripuak izateko arriskua, jarrera paradoxikoak, eta gidatzeko eta jarduera konplexuak egiteko ahalmenaren gutxipena <sup>35</sup>.

Asaldura kognitibo hauek eragin berezia izango dute zaharrengan. Adinaren ondorioz gibel funtzioaren endekapen bat gertatzen da farmakoen metabolismoan aldaketak eraginez, eta bentzodiazepinen eliminazio erdibizitza luzatuz, honek aldi berean, farmakoaren pilaketa gertatzeko probabilitatea handituko du. Bestalde, zahartzean nerbio sistema zentrolean ere aldaketak emango dira, hala nola, neuronen endekapena, garunaren tamainaren gutxipena, eta GABA<sub>A</sub> hartzailen gutxipena, ondorioz, geratzen diren hartzailak sentikorragoak izango dira bentzodiazepinekiko <sup>26,45</sup>.

Orokorrean ikusi da adinarekin lotutako aldaketa hauek bentzodiazepinen efektua eta eraginen iraupena handitu egiten dutela, ondorioz, adineko pazienteetan eragin desiragaitzak agertzeko probabilitatea handiagoa izango da, gehienbat nahasmendua eta desorientazioa. Paziente hauetan, bentzodiazepinek eragin ditzaketen ondorioetako bat oroimenaren galera izango da, hau dementziarekin nahastu daiteke klinikan. Bestalde, erorketa arriskua handiagoa izango da bentzodiazepinak hartzen dituzten adin nagusikoetan, gainera, horri lotutako aldaka hausturak pazienteen bizi kalitatearen murrizketa eragin dezake <sup>35, 45,46</sup>.

Horretaz gain, bentzodiazepinak loaren fisiologian aldaketak eragiten dituzte, izan ere, ikusi da bentzodiazepinak REM fasea gutxitzen dutela, baita ere NREM fasearen 4. azpifasea ia guztiz murriztu, azken fase hau da loaren ahalmen indarberritzailearekin lotzen dena. Bestalde, bentzodiazepinek NREM 2. fasea luzatzen dute, eta baita lo ordu totalen kopurua. Beraz, esan daiteke bentzodiazepinek lo ordu kopurua handitzen dutela, baina lo arkitektura aldatzen dutenez, loaren kalitatea murriztu dezaketela <sup>47, 48</sup>.

Azkenik, bentzodiazepinen beste arazo bat beste farmakoekin izan dezaketen elkarrekintzak dira. Farmakozinetika aztertzean ikusi den bezala bentzodiazepina batzuk P450 zitokromo bidez oxidazioa jasaten dute, hainbat farmakok entzima horren inductoreak dira, hala nola, karbamazepina, fenitoina eta rifampizina. Beste batzuk, aldiz, inhibitzaileak dira, adibidez, antibiotiko, antisorgailuak eta antifungiko batzuk. Hauek bentzodiazepinen metabolismoa azkartzea edo moteltzea eragingo dute, hurrenez hurren, ondorioz eliminazio erdibizitza eraginez <sup>26, 45</sup>. Gainera, beste nerbio sistema zentroleko depresore batzuekin administratzean, hala nola, farmako opioideak, eragin desiragaitz larriak agertuko dira, garrantzitsuena heriotza eragin dezakeen arnas depresioa izanik <sup>26</sup>. Adineko pazienteak askotan polimedikatuta daudenez elkarrekintza hauek garrantzia berezia izango dute, paziente hauen eragin desiragaitzak jasateko arriskua handituko baitute <sup>49</sup>.

#### 4.4. ALTERNATIBAK

Benzodiazepinen sorreratik loezinaren lehen lerroko tratamendu farmakologikoa izan dira, baina sortu dezaketen menpekotasun arazo eta beste eragin desiragaitzen ondorioz, benzodiazepinak ordezkatu dezaketen hipnotiko berriak garatu izan dira, baita ere beste indikazio terapeutikoa duten farmakoen erabilera logabezia berrikusi. Atal honetan benzodiazepinen alternatiba izan dezaketen farmako ezberdinak aztertuko dira, haien erabilgarritasuna eta segurtasuna baloratu eta benzodiazepinekin alderatu<sup>9</sup>.

Hipnotiko ez-benzodiazepinikoak:

Talde honen parte dira Zolpidem, Eszopiklona eta Zaleplon farmakoak, hauek Z-farmako bezala ere ezagutzen dira, benzodiazepinen ondoren loezina tratatzeko aukerako farmakoak dira<sup>46</sup>. GABA-A hartzailen agonista selektiboak dira,  $\alpha 1$  azpiunitatearekiko afinitate gehiago dute beste azpiunitateekin alderatu, horregatik sedazioa eragingo dute eragin mioerlaxatzaile, antsiolitiko eta antiepileptiko gabe<sup>12, 16</sup>.

Hasieran uste zen, farmako hauek menpekotasuna sortzeko ahalmen eta eragin desiragaitz gutxiago zituztela benzodiazepinekin alderatu, hartzaileri selektiboagoak direlako eta eliminazio erdibizitza laburragoa dutelako, baina ikusi da, benzodiazepinekin bezala, soilik epe motzeko tratamenduetan erabiltzea gomendatzen dela, egunez logalea, zorabioak, nahasmendu mentala, amnesia eta erorketak eragin ditzaketelako. Are gehiago, gero eta menpekotasuna eta tolerantzia kasu gehiago agertzen dira Z-farmakoen tratamendu kronikoen ondorioz<sup>12, 36, 50</sup>. Gainera, beste eragin desiragaitz larriak ere erakutsi dute Z-farmakoek, hauen artean krisi toniko-klonikoak aztertu dira tratameduaren bapateko etetearen ondorioz<sup>50</sup>.

Laburbilduz, benzodiazepinekin alderatu eraginkortasun eta segurtasun profil antzekoa dute, batez ere benzodiazepinak baino erabilgarriagoak izango dira loaren hasiera bultzatzeko, epe laburreko tratamenduan, hauen eliminazio erdibizitza laburra delako<sup>14,46</sup>.

Antidepressiboak:

Dosi txikietan, antidepressibo batzuk loezinaren aurkako eragina erakutsi dute, haien artean Trazodona, Amitriptilina, Trimipramina eta Doxapina<sup>51</sup>. Farmako antidepressiboei hartzaileri desberdin ugarietan eragiten dute, baina ikusi da eragin hipnotikoa Histamina-1 hartzailerekin duten ekintza antagonikoaren ondorio dela<sup>46</sup>. Doxepina da segurtasun profil hobereana duena, hala ere, kasu batzuetan logalea, goragalea eta goiko arnas bideko infekzioak eragin ditzakela ikusi da, baita ere, REM loaren gutxipena eragiten duela. Trazodonari eta sedazioa eragiten duten antidepressibo trizikloei dagokionez eragin

desiragaitz larriagoak eragin ditzakete, hala nola, hipotentsio ortostatikoa, oroimen asaldurak, zefalea eta pentsamendu suizidak <sup>12, 46, 51</sup>.

Orokorrean, nahiz eta antidepressiboak erabilgarriak erakutsi diren depresioa duten pazienteen loezinaren tratamenduan, hauen eraginkortasuna eta segurtasuna paziente ez-depresiboetan ez dago guztiz aztertuta, horregatik ez dira gomendatzen lehen lerroko tratamendu bezala loezinean <sup>51</sup>. Hala ere, ikerketa batzuetan Doxepina dosi baxuetan loezina tratatzeko farmako optimo bezala deskribatu da, mantenezko loezina tratatzeko eta gehienbat adineko pazienteetan erabiltzeko <sup>14</sup>.

#### *Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs):*

Hipnotiko berrienak dira, orexina hartzailen aktibazioa saihesten dute, antza denez, orexina neuropeptidoak funtzio garrantzitsua erakutsi du esna-aldian narkolepsia pairatzen duten pazienteetan <sup>46</sup>. Izan ere, ikusi zen orexina ekoizten duten neuronen galerak narkolepsia eragiten zuela gizaki eta animalia ereduetan, ondorioz logalea, kataplexia eta muskulu ahultasuna eraginez. Horrela, orexina hartzailen antagonistek loaren indukzioa eta mantenua eragingo dute <sup>52</sup>. Talde honetako hipnotikoak dira Suvorexant, Lemborexant eta Daridorexant. Eraginkortasunari dagokionez, beste hipnotiko batzuk baino eraginkortasun gutxiago erakutsi dute, baina hiru hilabeterainoko tratamenduetan erabili daitezke eta REM eta NREM faseen luzatzea eragiten dute, beste hipnotikoek ez bezala. Gainera, segurtasun profil ona dute, orokorrean, logalea, zefalea eta zorabioak eragin ditzakete, baita ere, amets gaiztoak, ordea, kasu larrienetan, depresioa, lo-paralisia eta kataplexia eragin dezaketela ikusi da <sup>12, 14, 46</sup>.

#### Farmako antihistaminikoak:

Hasiera batean alergia prozesuen sintomak hobetzeko sintetizatu ziren, baina eragin desiragaitz bezala logura eragiten zutela ikusi zen, ondorioz hipnotiko bezala erabiltzen hasi ziren. Gaur egun funtzio honetarako baimendutako antihistaminikoak Difenhidramina eta Doxilamina dira. Hauen ekintza mekanismoa Histamina-1 hartzailen antagonismoa da <sup>12, 46</sup>. Erabilgarriak izango dira loezin arinean, baina haien eraginkortasuna tratamendu kronikoetan eta loezin larrietan ez dago zehaztuta <sup>51</sup>. Horrez gain, asaldura kognitibo eta psikomotorrak eta hurrengo egunean logalea eragin dezakete, baita ere tolerantzia garatzeko ahalmena dutela ikusi da. Laburbilduz, soilik kasu arinetan izango dira erabilgarriak, eta epe laburreko tratamenduetan <sup>46</sup>.

#### Melatonina eta bere agonistak:

Melatonina gorputzeko hormona bat da, lo eta esna egoerak erregulatzen dituena, horregatik erritmo zirkadianoen markatzailea da. Bere sintesia triptofanotik abiatzen da, eta iluntzean

gertatzen da, izan ere, argia da melatoninaren sintesia erregulatzen duen faktore nagusia. Laborategian erraz sintetizatu daitekeen konposatua izanik, exogenoki ematen da loezina tratatzeko<sup>53</sup>. Horretaz gain, badaude melatoninaren hartzaileekin afinitatea duten eta loezina tratatzeko erabili daitezkeen beste konposatu batzuk, Ramelteona adibidez<sup>46</sup>.

Melatoninak eta Rameltonak, biek, segurtasun profil oso onak dituzte, eragin desiragaitz gutxi eta jasangarriak eragiten dituzte, hala ere, ez dira loezinean lehen lerroko tratamendu bezala gomendatzen eraginkortasun faltagatik<sup>12</sup>. Hipnotikoen inguruan egindako analisi konparatibo batean ondorioztatu zuten melatonina hartzaileen agonistek segurtasun profil onena baina eraginkortasun gutxien zutela beste hipnotikoekin alderatuz, hauen erabilera klinikan mugatuz<sup>14</sup>.

### Fitoterapia

Tratamendu farmakologikoez gain, hainbat landare jatorriko produktuak ere erabiltzen dira lo-asaldurak tratatzeko, bai modu osagarrian baita ere alternatiba bezala. Landare produktu hauek tradizionalki erabili izan dira historian zehar, eta hainbat *in vivo* eta *in vitro* froga egin dira hauen mekanismoak ulertzeko. Efektu sedagarria duten landareen printzipio aktiboek, orokorrean, GABA sistemaren gain eragiten dute, beste mekanismo batzuekin batera, hala nola, sistema dopaminergikoarekin batera<sup>54</sup>.

*Valeriana officinalis* da gehien ikertu den landare hipnotikoa, eta nahiz eta ikerketa batzuetan eraginkorra erakutsi den, beste askotan ez du plazeboarekin alderatuz onurarik eragin loezinaren tratamenduan, gainera zefalea, zorabioak eta depresioa eragin dezakela ikusi da<sup>46,54</sup>.

Beste landare hipnotiko batzuk *Passiflora edulis*, *Piper methysticum* (kava), *Melissa officinalis* eta *Matricaria chamomilla* (Kamomila) dira. Guztiak izan dira historian zehar erabiliak loezina eta antsietatea tratatzeko, baina gida terapeutikoetan ez dira gomendatzen, beste hipnotikoekin alderatuta, loezinaren tratamendurako erakutsi duten eraginkortasun faltagatik<sup>12,46,54</sup>.

## 5. ONDORIOAK:

Hipnotiko idealaren definizioa oinarritzat hartuz, orain arte bentzodiazepinak kontsideratu izan dira loezinaren tratamendurako aukera egokiena, izan ere, duten farmakodinamia eta farmakozinetikari esker loaren indukzio azkarra eta gauean zehar iraunkorra eragiten dute, pazienteen atsedena bermatuz. Gainera, efektu azkarra eta erdibizitza ertaina duten bentzodiazepinak izango dira egokienak logabezia tratatzeko, hala nola, lormetazepam, horregatik da gaur egun hipnotiko bezala gehien preskribatzen den farmakoa.

Hala ere, nahiz eta bentzodiazepinak oso eraginkorrak izan hainbat segurtasun arazo dituzte. Alde batetik, menpekotasuna eta tolerantzia eragiten dute beraien ekintza mekanismoaren ondorioz, eta zenbait faktorek bultzatuta, hala nola, erabilera kronikoa, farmakoaren farmakozinetika, pazientearen adina, sexua, genetika... Bestalde, beste eragin desiragaitz batzuk ere eragiten dituzte, adineko pertsonetan arrisku berezia suposatuko dutenak, adibidez, erorketa arriskua, asaldura kognitiboak, farmakoekin elkarrekintzak eta abar.

Lan honetan ikusi da bentzodiazepinen erabileraren berrikuspen bat egitea beharrezkoa dela, erabilera oso zabaldua dagoelako eta hainbat arazo bultzatzen dituztelako. Lehenik, erabilera murriztu behar da, horretarako loezinaren diagnostiko egokiak eginez eta tratamendu ez-farmakologikoa lehenetsiz. Bigarrenik, bentzodiazepinak preskribatzerakoan pazientearen ondo informatu behar da, ezinbestekoa baita paziente batek pairatzen duen gaitzaren eta farmakoen arrisku eta onuren inguruan informazio nahikoa izatea erabilera egokia bermatzeko, tratamenduaren iraupena mugatuz eta tratamendu kronikoa saihestuz.

Halaber, bentzodiazepinen ordeztoko terapia farmakologikoei ere garrantzia eman behar zaie, kasu batzuetan bentzodiazepinak baino egokiagoak izan ditzaketelako. Adibidez, loezina arina eta aldizkakoa denean antihistaminikoak izango dira erabilgarriak. Mantenuzko loezinean, aldiz, Doxepina dosi baxuetan aukera ona izan daiteke. Beste antidepressibo batzuk, ordea, depresioarekin lotutako loezinean izango dira erabilkorak. Loaren indukzioan arazoak daudenean, baina ez loaren mantenuan, melatonina eta bere hartzaileen agonistak izango dira lehen aukera, nahiz eta eraginkortasun asko ez izan oso seguruak dira, beraz kasu arinetan egokiak izango dira. Era berean, printzipio aktibo fitoterapeutiko batzuk ere loezin arina hobetzen lagundu dezakete. Z- hipnotikoei dagokionez, bentzodiazepinekin alderatuz arrisku-onura erlazio oso antzekoa dute, beraz bentzodiazepinak bezala kasu larriagoetan eta epe motzean erabili behar dira.

Azkenik, duela gutxi komertzializatutako DORA farmakoak daude, hauei buruzko informazioa oraindik ez dago argi, horregatik erabilera mugatuta dago, baina dirudenez tratamendu luzeetan erabili daitezke, ondorioz etorkizunean bentzodiazepinen alternatiba nagusia izan daitezke, baina oraindik hauen eraginkortasunari eta segurtasunari buruz gehiago ikertzea falta da.

Laburbilduz, loezinaren tratamendua pertsonalizatua izan behar da, pazientearen eta diagnostikoaren arabera. Kasu batzuetan, terapia ez farmakologikoarekin nahikoa izango da, baina tratamendu farmakologikoa ezarri behar bada, aukera ezberdinak baloratuko dira sintomatologia nagusiaren arabera, aurrerago azaldu den bezala. Bestalde, bentzodiazepinen erabilera kasu zehatz batzuetarako gordeko da, eta beti ahal den dosi baxuetan eta

denboraldi mugatueterako preskribatuz. Bukatzeko, hurrengo urteetan DORA farmakoen erabilera loezinaren tratamendu kronikoetan azertu beharko da, eta hauek bentzodiazepinekin alderatu, horrela, bentzodiazepinen alternatiba izan daitezkeen edo ez ondorioztatzeko.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Roser Llop R, Clusa Gironella D. Tratamiento farmacológico del insomnio. Butlletí d'informació terapèutica [Internet]. 2009 [kонтсulta, 2024/03/25]; 21(2): 7-12. Erabilgarri: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2316/BIT\\_2009\\_21\\_02\\_cas.pdf](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2316/BIT_2009_21_02_cas.pdf)
2. Fernández Rodríguez O, López de Castro F, Villarín Castro A. Tratamiento del insomnio. Boletín Farmacoterapéutico de Castillo-La Mancha SESCAM [Internet]. 2010 [kонтсulta, 2024/03/25]; 11(1). Erabilgarri: [https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/i\\_4\\_insomnio\\_y\\_ansiedad\\_en\\_ap.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/i_4_insomnio_y_ansiedad_en_ap.pdf)
3. Osasun Eskola [Internet]. Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila; 2024 [kонтсulta, 2024/05/15]. Atsedena eta loa. Erabilgarri: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/atsedena-eta-loa/webosk00-oskenf/eu/>
4. Taylor D, Gehrman P, Dautovich N, Lichstein K, McCrae C. Causes of insomnia. In: Handbook of Insomnia [Internet]. Tarporley: Springer Healthcare; 2014 [kонтсulta, 2024/03/25]. 11-27 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-907673-73-3\\_2](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-907673-73-3_2)
5. Guilleminault, C., Kreutzer, M.L. Normal sleep. In: Billiard M, editors. Sleep [Internet]. Boston: Springer; 2003 [kонтсulta, 2024/03/25]. 3-9 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-4615-0217-3\\_1](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-4615-0217-3_1)
6. Franco Perez J., Ballesteros Zebadúa P., Custodio V., Paz C. Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Revista de investigación clínica [Internet]. 2012 [kонтсulta, 2024/05/31]; 64(2): 182-191. Erabilgarri: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3990719>
7. Maurer, J.T., Weeß, HG., Schredl, M. Physiological Basics of Healthy and Disturbed Sleep. In: Practice of Sleep Medicine [Internet]. Cham: Springer; 2021 [kонтсulta, 2024/03/26]. 1-17 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-030-17412-5\\_1](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-030-17412-5_1)
8. Sys, J., Van Cleynenbreugel, S., Deschodt, M. et al. Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 2020; 76: 363–381. Doi: <https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/s00228-019-02812-z>
9. Arroyo Pineda V, González Gero MY, Heredia Checa C. Abordaje terapéutico del insomnio y los trastornos de ansiedad en atención primaria. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha INSALUD [Internet]. 2000 [kонтсulta, 2024/03/26]; 1(4). Erabilgarri:



[https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/i\\_4\\_insomnio\\_y\\_ansiedad\\_en\\_ap.pdf](https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/i_4_insomnio_y_ansiedad_en_ap.pdf)

10. Sateia M. J., Reynolds C. F. Trastornos del sueño-vigilia. In: American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: texto revisado. DSM-5-TR®* (5ª edición). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2023. 407-476 or.
11. Taylor D, Gehrman P, Dautovich N, Lichstein K, McCrae C. Patient assessment in insomnia. In: Handbook of Insomnia [Internet]. Tarporley: Springer Healthcare; 2014 [consulta, 2024/03/28]. 29-36or. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1007/978-1-907673-73-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-907673-73-3_3)
12. Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The european insomnia guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *Journal of Sleep Research*. 2023; 32(6). doi: 10.1111/jsr.14035.
13. Sateia, M. J. & Nowell, P. D. Insomnia. *The Lancet*, 2004; 364(9449), 1959-1973. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17480-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17480-1)
14. Cheung, J. M. Y., Scott, H., Muench, A., Grunstein, R. R., Krystal, A. D., Riemann, D. eta Perlis, M. Comparative short-term safety and efficacy of hypnotics: A quantitative risk–benefit analysis. *Journal of Sleep Research*, 2023; e14088. Doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.14088>
15. Tafoya Ramos, SA, & Lara Muñoz, MD. Intervenciones no farmacológicas en el insomnio primario: la evidencia de los ensayos clínicos controlados en los últimos diez años (1998-2008). *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2011; 40(2): 310-335. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)60126-8](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60126-8)
16. Taylor D, Gehrman P, Dautovich N, Lichstein K, McCrae C. Treating insomnia. In: Handbook of Insomnia [Internet]. Tarporley: Springer Healthcare; 2014 [consulta, 2024/04/04]. 37-56 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-907673-73-3\\_4](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-907673-73-3_4)
17. Chávez, M., Nava, M., Palmar, J., Martí-nez, M. S., Graterol Rivas, M., Contreras, J., Hernández, J. D. eta Bermúdez, V. En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. *Archivos Venezolanos De Farmacología Y Terapéutica* [Internet]. 2017 [consulta, 2024/04/15]; 36(1), 10-21. Erabilgarri: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642017000100002](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642017000100002)
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Osasun Ministerioa. 2021 [consulta. 2024/04/16]. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España. Erabilgarri: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos/>
19. Álvarez Mazariegos, J. A., Flórez Menéndez, G., García Medina, P., & Lligoña Garreta, A. Guía de consenso para el buen uso de benzodiazepinas. Gestión de riesgos y beneficios. (2ª ed.) *Socidrogalcohol* [Internet]. 2019 [consulta, 2024/04/16]; Erabilgarri: [https://socidrogalcohol.org/wp-content/uploads/2021/04/GUIA\\_Buen\\_Uso\\_Benzodiazepinas\\_Digital.pdf](https://socidrogalcohol.org/wp-content/uploads/2021/04/GUIA_Buen_Uso_Benzodiazepinas_Digital.pdf)

20. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2023: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2023 [konsulta, 2024/04/16]; 52-56 or. Erabilgarri: [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2022\\_Informe\\_EDADES.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2022_Informe_EDADES.pdf)
21. Enna, S.J. The GABA Receptors. In: Enna, S.J., Möhler, H., editors. The GABA Receptors. The Receptors [Internet]. Humana Press. 2007 [konsulta, 2024/04/12]; 1-21 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-59745-465-0\\_1](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-1-59745-465-0_1)
22. Cheng, T., Wallace, D. M., Ponteri, B. B. eta Tuli, M. Valium without dependence? Individual GABAA receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2022; doi: <https://doi.org/10.DRIVE2147/ndt.s164307>
23. Rosas-Gutiérrez I., Simón-Arceo K., & Mercado, F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud mental* [Internet]. 2013 [konsulta, 2024/04/30]; 36(4): 325-329. Erabilgarri: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252013000400007&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000400007&lng=es&tlng=es).
24. Jacob, T. C., Moss, S. J. eta Jurd, R. GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nature Review. Neuroscience* 2008; 9(5). doi: <https://doi.org/10.1038/nrn2370>
25. Möhler, H. Functional Relevance of GABAA-Receptor Subtypes. In: Enna, S.J., Möhler, H., (eds). The GABA Receptors. The Receptors [Internet]. Humana Press: 2007 [konsulta, 2024/04/19]. 23-39 or. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-465-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-465-0_2)
26. Griffin, C. E., Kaye, A. M., Rivera Bueno, F., Kaye, A. D. eta Kaye, A. D. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *The Ochsner journal* 2013 [konsulta, 2024/05/05]; 13 (2): 214-223. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684331/pdf/i1524-5012-13-2-214.pdf>
27. Fernández García, A., González Viña, A. eta Peña Machado, M. d. I. Á. (2003). Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Rev Cubana Med Genl Integr* [Internet]. 2003 [konsulta, 2024/05/06]; 19(1). Erabilgarri: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252003000100014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000100014)
28. Kaplan, S.A. Pharmacokinetics of the Benzodiazepines. In: Priest, R.G., Filho, U.V., Amrein, R., Skreta, M. (eds). Benzodiazepines [Internet]. Dordrecht: Springer; 1980 [konsulta, 2024/05/12]. 47-60 or. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-7238-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-94-011-7238-7_5)
29. Amrein, R., Leishman, B. Importance of Pharmacokinetic Data for Clinical Practice. In: Priest, R.G., Filho, U.V., Amrein, R., Skreta, M. (eds). Benzodiazepines [Internet]. Dordrecht: Springer; 1980 [konsulta, 2024/05/12]. 61-75 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-94-011-7238-7\\_6](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-94-011-7238-7_6)

30. DeVane, C.L. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anxiolytics and Sedative/Hypnotics. In: Jann, M., Penzak, S., Cohen, L. (eds). Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents [Internet]. Cham: Adis; 2016 [konsulta, 2024/05/13]. 247-266 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-319-27883-4\\_10](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-319-27883-4_10)
31. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Ficha técnica lorazepam Cinfa 1 mg comprimidos efg. 2021 [konsulta, 2024/05/10] Erabilgarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68477/FT\\_68477.html#6](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68477/FT_68477.html#6)
32. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Ficha técnica lormetazepam Cinfa 1 mg comprimidos efg. 2020 [konsulta, 2024/05/10]. Erabilgarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68371/FT\\_68371.html#10](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68371/FT_68371.html#10)
33. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Ficha técnica alprazolam Cinfa 0,25 mg comprimidos efg. 2020 [konsulta, 2024/05/10]. Erabilgarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64214/FT\\_64214.html#10](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64214/FT_64214.html#10)
34. Azparren Andía A., García Romero I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra [Internet]. 2014 [konsulta, 2024/04/30]; 22 (2): 1-13. Erabilgarri: [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit\\_v22n2.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit_v22n2.pdf)
35. Umbricht, A., Velez, M.L. Benzodiazepine and Nonbenzodiazepine Hypnotics (Z-Drugs): The Other Epidemic. In: el-Guebaly, N., Carrà, G., Galanter, M., Baldacchino, A.M. (eds) Textbook of Addiction Treatment [Internet]. Cham: Springer; 2021 [konsulta, 2024/05/07]. 141-156 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-030-36391-8\\_11](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-030-36391-8_11)
36. Sebold, M., Müller, C.A., Garbusow, M., Charlet, K., Heinz, A. Neurobiology of Alcohol Dependence. In: el-Guebaly, N., Carrà, G., Galanter, M., Baldacchino, A.M. (eds) Textbook of Addiction Treatment [Internet]. Cham: Springer; 2021 [konsulta, 2024/05/07]. 9-20 or. Erabilgarri: [https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-030-36391-8\\_2](https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1007/978-3-030-36391-8_2)
37. Turton, S. eta Lingford-Hughes, A. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine* 2020; 48(12): 749-753. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.09.012>
38. Anderson, E. eta Hearing, M. Chapter 4 - Neural Circuit Plasticity in Addiction. In: Torregrossa M. (eds). *Neural Mechanisms of Addiction* [Internet]. Academic Press; 2019 [konsulta, 2024/05/08]. 35-60 or. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812202-0.00004-X>
39. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(9):685-97. doi: 10.1038/nrd3502.
40. Gravielle, M. C. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacological Research* 2016; 109: 92-100. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.030>

41. Busto, U. E. Factores de riesgo en el abuso y la dependencia a benzodiazepinas. *Trastornos Adictivos* 2000 [consulta, 2024/05/15]; 2(3): 177-182. Erabilgarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-factores-riesgo-el-abuso-dependencia-10017896>
42. Martín-Romo Mejías, J., & ProQuest. Trastornos del sueño. In: *Intervención médica en el paciente con trastornos psiquiátricos* (2ª ed). [Internet] ICB; 2012 [consulta, 2024/05/17]. 193-209 or. Erabilgarri: <https://elibro-net.ehu.idm.oclc.org/es/ereader/eHu/105432>
43. Maravillas-Estrada, A. Roy-García IA. Rivas-Ruiz R et al. Factores asociados a la dependencia a benzodiazepinas en pacientes con insomnio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023; 61 (supl 3): 387-94. doi: 10.5281/zenodo.8319759
44. Kaplan, K., Hunsberger, H. C. Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14:1257030. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1257030>
45. Rashona, T., & Ramos-Rivas, E. Benzodiazepine Risks in Older People with Insomnia. *Psychiatric Annals* 2018; 48(6): 266-270. Doi: <https://doi.org/10.3928/00485713-20180513-01>
46. Del Rio Verduzco A, Salari A, Haghparast P. Efficacy and safety of pharmacotherapy in chronic insomnia: A review of clinical guidelines and case reports. *Ment Health Clin* 2023; 13(5):244-54. doi: 10.9740/mhc.2023.10.244.
47. Filho, V.G. The Psychophysiological Effects of Benzodiazepines. In: Priest, R.G., Filho, U.V., Amrein, R., Skreta, M. (eds) *Benzodiazepines* [Internet]. Dordrecht: Springer; 1980 [consulta, 2024/05/18]. 85-97 or. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-7238-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-94-011-7238-7_8)
48. Romagnoli, S., Villa, G., Fontanarosa, L., Tofani, L., Pinelli, F., De Gaudio, A. R. eta Ricci, Z. Sleep duration and architecture in non-intubated intensive care unit patients: an observational study. *Sleep Medicine* 2020; 70: 79-87. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1265>
49. Barberá T, Avellana JA, Moreno L. '¿Se hace un buen uso de las benzodiazepinas en el anciano? [Are benzodiazepines correctly used in the elderly?]. *Rev Clin Esp* 2007; 207(3):138-40. doi: 10.1157/13100229.
50. Barbosa Eyler G. E., Utria Castro J. V. Zolpidem dependence and withdrawal. A case report of generalized seizures. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2021; 52(3): 265-267. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.06.007>
51. Morin C. M., Espie C. A. Sleep Medication. In: *Insomnia* [internet]. Boston: Springer; 2004 [consulta, 2024/05/22]. 101-120 or. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1007/0-306-47896-X\\_7](https://doi.org/10.1007/0-306-47896-X_7)
52. Mahoney C. E., Mochizuki T., Scammell T. E. Dual orexin receptor antagonists increase sleep and cataplexy in wild type mice. *Sleep* 2020; 43 (6). Doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz302>
53. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología* 2022; 37(7): 575-585. doi: 10.1016/j.nrl.2018.08.002.
54. Borrás S., Martínez-Solís I., Ríos J.L. Medicinal Plants for insomnia related to anxiety: an updated review. *Planta Med* 2021; 87(10/11): 738-753. Doi: 10.1055/a-1510-9826