



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

La FDA advierte acerca de los graves riesgos y muerte cuando se combinan medicamentos opioides para la tos o el dolor con benzodiazepinas; requiere su advertencia más enérgica

Anuncio de seguridad

[08-31-2016] Una revisión de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha llegado a la conclusión de que el uso combinado creciente de medicamentos opioides con las benzodiazepinas u otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) ha tenido como consecuencia efectos secundarios serios, incluyendo la dificultad para respirar, la respiración lenta y muertes. Los opioides se utilizan para tratar el dolor y la tos; las benzodiazepinas se utilizan para tratar la ansiedad, insomnio y convulsiones. En un esfuerzo por disminuir el uso de opioides y benzodiazepinas, u opioides y otros depresores del SNC, juntos, vamos a agregar *Recuadros de advertencia*, nuestra advertencia más enérgica, a la etiqueta de los medicamentos opioides recetados para el dolor y opioides recetados para la tos, y las benzodiazepinas.

Los **profesionales de la salud** deben limitar la prescripción de medicamentos opioides para el dolor con benzodiazepinas u otros depresores del SNC solo para pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Si estos medicamentos se prescriben juntos, limitar las dosis y duración de cada fármaco al mínimo posible mientras se alcanza el efecto clínico deseado. Advertir a los pacientes y cuidadores acerca de los riesgos de respiración dificultosa o lenta y/o sedación, y las señales y síntomas asociados. Evitar prescribir medicamentos opioides para la tos para pacientes que toman benzodiazepinas u otros depresores del SNC, incluyendo alcohol.

Los **pacientes** que toman opioides junto con benzodiazepinas, otros medicamentos depresores del SNC o alcohol, y los cuidadores de estos pacientes, deben buscar atención médica de inmediato si ellos o alguien que están cuidando experimenta síntomas de vértigo o mareo inusuales, somnolencia extrema, respiración lenta o difícil o falta de respuesta. La falta de respuesta significa que la persona no responde ni reacciona normalmente o que no se lo puede despertar. Hable con su profesional de la salud si usted tiene preguntas o inquietudes acerca de tomar opioides o benzodiazepinas (consulte la Lista de medicamentos opioides recetados para el dolor y la tos, y la Lista de benzodiazepinas y otros depresores del SNC).

Los [opioides](#) son una clase de poderosos medicamentos narcóticos que se utilizan para tratar el dolor lo suficientemente severo como para justificar el uso de un opioide cuando

no se pueden tomar otros medicamentos para el dolor o no son capaces de proporcionar suficiente alivio para el dolor. También tienen serios riesgos incluyendo el uso indebido y el abuso, la adicción, sobredosis y muerte. Los opioides como la codeína e hidrocodona también están aprobados en combinación con otros medicamentos para reducir la tos. Las benzodiacepinas son una clase de medicamentos que se utilizan ampliamente para tratar afecciones que incluyen la ansiedad, el insomnio y las convulsiones.

Hemos realizado y revisado varios estudios que demuestran que existen serios riesgos asociados con el uso combinado de opioides y benzodiacepinas, otros medicamentos que deprimen el SNC o alcohol (consulte el Resumen de datos).¹⁻⁶ Tomando como base estos datos, vamos a requerir varios cambios para reflejar estos riesgos en la etiqueta de opioides y benzodiacepina, y [Guías del Medicamento](#) nuevas o revisadas para pacientes. Estos cambios incluyen los nuevos *Recuadros de advertencia* y las revisiones a las secciones *Advertencias y precauciones*, *Interacciones de medicamentos* e *Información de consejería para el paciente* de la etiqueta.

Continuamos evaluando la evidencia respecto del uso combinado de benzodiacepinas u otros depresores del SNC con medicamentos de tratamiento asistido con medicación (MAT, por sus siglas en inglés) que se utilizan para tratar la adicción y dependencia de los opioides. También estamos evaluando si son necesarios cambios a las etiquetas para otros depresores del SNC, y daremos a conocer actualizaciones al público cuando haya más información disponible.

Instamos a los pacientes y profesionales de la salud a reportar al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios que involucren a los opioides, benzodiacepinas u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

Lista de medicamentos opioides recetados para el dolor y la tos

Nombre genérico	Se encuentra en marcas comerciales
alfentanil	Alfenta
buprenorfina	Belbuca, Buprenex, Butrans
butorfanol	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
codeína	Fioricet con codeína, Fiorinal con codeína, Soma Compound con codeína, Tylenol con codeína, Prometh VC con codeína (tos), Triacin-C (tos), Tuzistra-XR (tos)
dihidrocodeína	Synalgos-DC
fentanilo	Abstral, Actiq, Duragesic, Fentora, Ionsys, Lazanda, Sublimaze, Subsyst
hidrocodona	Anexsia, Hysingla ER, Lortab, Norco, Reprexain, Vicodin, Vicoprofen, Zohydro ER, Flowtuss (tos), Hycofenix (tos), Obredon (tos), Rezira (tos), Tussicaps

	(tos), Tussionex (tos), Tussionex Pennkinetic (tos), Vituz (tos), Zutripro (tos)
hidromorfona	Dilaudid, Dilaudid-HP, Exalgo
meperidina	Demerol
metadona	Dolophine
morfina	Astramorph PF, Duramorph PF, Embeda, Infumorph, Kadian, Morphabond, MS Contin
oxicodona	Oxaydo, Oxycet, Oxycontin, Percocet, Percodan, Roxicet, Roxicodone, Xartemis XR
oximorfona	Opana, Opana ER
pentazocina	Talwin
remifentanilo	Ultiva
sufentanilo	Sufenta
tapentadol	Nucynta, Nucynta ER
tramadol	Conzip, Ultracet, Ultram, Ultram ER

Lista de benzodiacepinas y otros depresores del SNC*

Nombre genérico	Marcas comerciales
Benzodiacepinas	
alprazolam	Xanax, Xanax XR
clordiazepóxido	Librium, Librax
clobazam	Onfi
clonazepam	Klonopin
clorazepato	Gen-Xene, Tranxene
diazepam	Diastat, Diastat Acudial, Valium
estazolam	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
flurazepam	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
lorazepam	Ativan
oxazepam	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
quazepam	Doral
temazepam	Restoril
triazolam	Halcion
Otros medicamentos para dormir y tranquilizantes	
butabarbital sódico	Butisol
eszopiclona	Lunesta
pentobarbital	Nembutal
ramelteon	Rozerem
secobarbital sódico	Seconal sodium

suvorexant	Belsomra
zaleplon	Sonata
zolpidem	Ambien, Ambien CR, Edluar, Intermezzo, Zolpimist
Relajantes musculares	
baclofeno	Gablofen, Lioresal
carisoprodol	Soma, Soma Compound, Soma Compound con codeína
clorzoxazona	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
ciclobenzaprina	Amrix
dantroleno	Dantrium, Revonto, Ryanodex
metaxalona	Skelaxin
metocarbamol	Robaxin, Robaxin-750
orfenadrina	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
tizanidina	Zanaflex
Antisicóticos	
aripirazol	Abilify, Abilify Maintena, Aristada
Asenapina	Saphris
Cariprazina	Vraylar
Clorpromazina	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
Clozapina	Clozaril, Fazaclo ODT, Versacloz
Flufenazina	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
Haloperidol	Haldol
Iloperidona	Fanapt
Loxapina	Adasuve
Lurasidona	Latuda
Molindona	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
Olanzapina	Symbyax, Zyprexa, Zyprexa Relprevv, Zyprexa Zydis
Paliperidona	Invega, Invega Sustenna, Invega Trinza
Perfenazina	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
Pimavanserina	Nuplazid
Quetiapina	Seroquel, Seroquel XR
Risperidona	Risperdal, Risperdal Consta
Tioridazina	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad
Tiotixeno	Navane
Trifluoperazina	No se comercializa ninguna marca comercial en la actualidad

ziprasidona	Geodon
-------------	--------

*No es una lista exhaustiva.

Datos acerca de los opioides y las benzodiazepinas

- Los opioides son poderosos medicamentos de venta con receta médica que pueden ayudar a manejar el dolor cuando no se pueden tomar, o no son capaces de proporcionar suficiente alivio para el dolor, otros tratamientos y medicamentos. Los opioides como la codeína y la hidrocodona también están disponibles en combinación con otros medicamentos para tratar la tos (consulte la Lista de medicamentos opioides recetados para el dolor y la tos).
- Los efectos secundarios comunes de los opioides incluyen somnolencia, mareos, náusea, vómitos, constipación y respiración lenta o difícil. Los opioides también conllevan graves riesgos, incluyendo el uso indebido y abuso, adicción, sobredosis y muerte.
- Las benzodiazepinas son una clase de medicamentos que se utilizan ampliamente para tratar trastornos que incluyen la ansiedad, el insomnio y las convulsiones (consulte la Lista de benzodiazepinas y otros depresores del SNC).
- Los efectos secundarios comunes de las benzodiazepinas incluyen somnolencia, mareos, debilidad y dependencia física.
- Tanto los opioides como las benzodiazepinas deprimen el sistema nervioso central (SNC).
- Tanto los opioides como las benzodiazepinas son medicamentos que se recetan comúnmente. En 2014 en los Estados Unidos, a 81 millones de pacientes se les dispensó un opioide, y a 30 millones de pacientes se les dispensó una benzodiazepina.¹

Información adicional para pacientes

- La combinación de medicamentos opioides para el dolor o medicamentos opioides recetados para la tos con medicamentos llamados benzodiazepinas, que se utilizan para la ansiedad, el insomnio y las convulsiones, puede resultar en somnolencia extrema, respiración lenta o difícil, coma o muerte. Estos graves efectos secundarios ocurren debido a que tanto los opioides como las benzodiazepinas impactan (deprimen) el sistema nervioso central (SNC). El SNC controla la mayoría de las funciones del cerebro y el cuerpo.
- Estos graves efectos secundarios también ocurren cuando los opioides se combinan con otros medicamentos que deprimen el SNC o alcohol (consulte la Lista de medicamentos opioides recetados para el dolor y la tos, y la Lista de benzodiazepinas y otros depresores del SNC).
- No beba alcohol con ninguno de estos medicamentos. El alcohol también deprime el SNC y puede incrementar el riesgo de estos efectos secundarios graves y que ponen en peligro la vida.
- Teniendo en cuenta los graves efectos secundarios que pueden ocurrir, si usted ya está tomando tanto los opioides como las benzodiazepinas u otros medicamentos que

deprimen el SNC, hable con su profesional de la salud para ver si es necesario el uso combinado continuado.

- No tome medicamentos opioides para el dolor con benzodiazepinas u otros medicamentos que deprimen el SNC sin hablarlo con su profesional de la salud. No tome medicamentos opioides para la tos junto con benzodiazepinas u otros medicamentos que deprimen el SNC.
- Siempre informe a todos los profesionales de la salud sobre todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre (OTC, por sus siglas en inglés). Es útil mantener una lista de todos los medicamentos actuales en su billetera u otro lugar donde se encuentre con facilidad. Puede completar e imprimir una copia de [Mi registro de medicamentos](#).
- Si está tomando un medicamento opioide para el dolor o la tos o una benzodiazepina y usted no sabe si también está recibiendo otros medicamentos que pueden interactuar entre sí, contacte a su farmacéutico u otro profesional de la salud.
- Si está tomando tanto un medicamento opioide para el dolor como una benzodiazepina u otro medicamento que deprime el SNC, evite conducir u operar maquinaria pesada hasta saber cómo lo afectan los medicamentos.
- Los opioides son poderosos medicamentos que pueden ayudar a manejar el dolor cuando otros tratamientos y medicamentos no son capaces de proporcionar suficiente alivio para el dolor. No obstante, incluso cuando se utilicen adecuadamente, los opioides también pueden implicar graves riesgos, y pueden ser [utilizados indebidamente y abusados](#), ocasionando adicción, sobredosis y muerte. Las benzodiazepinas también conllevan el riesgo de dependencia.
- Es importante conservar bajo llave los opioides y benzodiazepinas y [eliminarlos](#) adecuadamente para evitar que accidentalmente los tomen los niños o caigan en manos equivocadas.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes acerca de los opioides, las benzodiazepinas u otros medicamentos que esté tomando.
- Lea la [Guía del Medicamento](#) para pacientes o los folletos de información para el paciente que vienen con las recetas surtidas.
 - Reporte los efectos secundarios de los opioides, las benzodiazepinas u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Información adicional para profesionales de la salud

- El uso concomitante de medicamentos opioides para el dolor o la tos y las benzodiazepinas, otros depresores del sistema nervioso central (SNC) o alcohol puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y/o muerte.
- Reserve la prescripción concomitante de analgésicos opioides con benzodiazepinas u otros depresores del SNC para usar en pacientes para quienes son inadecuadas las opciones de tratamiento alternativas.
- Evite el uso de medicamentos opioides recetados para la tos en pacientes que toman benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

- Si se toma la decisión de prescribir en forma concomitante una benzodiazepina u otro depresor del SNC para una indicación que no sea epilepsia con un analgésico opioide, prescriba una dosis inicial más baja de la benzodiazepina u otro depresor del SNC que la indicada en ausencia de un opioide, y valore según la respuesta clínica.
- Si se inicia un analgésico opioide en un paciente que ya toma una benzodiazepina u otro depresor del SNC, prescriba una dosis inicial más baja del opioide, y valore según la respuesta clínica.
- Supervise de cerca a los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.
- Avise tanto a los pacientes como a los cuidadores acerca de los riesgos de depresión respiratoria y sedación si los opioides se utilizan con benzodiazepinas, alcohol u otros depresores del SNC (incluyendo drogas ilícitas o recreativas).
- Avise a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante del opioide y la benzodiazepina u otro depresor del SNC.
- Examine a los pacientes para detectar el riesgo de trastornos de uso de sustancias, incluyendo el abuso y uso indebido de opioides, y adviértales sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociados con el uso de depresores del SNC adicionales, que incluyen el alcohol y las drogas ilícitas o recreativas.
- Aliente a los pacientes a leer las [Guías del medicamento](#) o los folletos de información para pacientes que vienen con las recetas surtidas.
- Reporte los eventos adversos que involucren a los opioides, benzodiazepinas u otros medicamentos al Programa MedWatch de la FDA, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Resumen de datos

El uso concomitante de opioides y benzodiazepinas

La FDA realizó dos estudios que demostraron una tendencia en aumento en la dispensación concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas, una frecuencia creciente del uso indebido, abuso y sobredosis de benzodiazepina combinada con opioides recetados, según mediciones de las tasas de visita al departamento de emergencia nacional (ED) y las tasas de muerte por sobredosis (a partir de dosis prescritas o mayores que las prescritas).^{1, 2}

El primer estudio examinó los patrones del uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas. Entre 2002 y 2014, la cantidad anual de pacientes a quienes se les despachó un analgésico opioide aumentó 8 por ciento, de 75 millones a 81 millones, y la cantidad anual de pacientes a quienes se les despachó una benzodiazepina aumentó 31 por ciento, de 23 millones a 30 millones. Durante este período, la proporción de destinatarios de analgésicos opioides que recibieron una receta superpuesta de benzodiazepina aumentó un 41 por ciento, que representa un aumento de más de 2.5 millones usuarios de analgésicos opioides que reciben benzodiazepinas en forma concomitante en 2014, en comparación con 2002. Los subgrupos con la probabilidad más alta de recibir prescripciones concomitantes fueron las mujeres, pacientes mayores de 65 años y usuarios crónicos de analgésicos opioides. No obstante, en números

absolutos, la concomitancia ocurrió más comúnmente en usuarios de analgésicos opioides no crónicos, debido a que superan largamente a los usuarios crónicos.¹

El segundo estudio² utilizó la Red de Alerta sobre el Abuso de Drogas (DAWN, por sus siglas en inglés) para analizar visitas al ED debidas al uso no médico tanto de analgésicos opioides recetados como benzodiazepinas, y el archivo de causa de muerte múltiple del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales para analizar las muertes por sobredosis de medicamentos que involucran tanto analgésicos opioides recetados como benzodiazepinas. Entre 2004 y 2011, la tasa de visitas al ED relacionadas con el uso no médico que involucran tanto analgésicos opioides como benzodiazepinas aumentó de 11 a 34.2 cada 100,000 pobladores (tendencia de $p < 0.0001$). Durante este mismo período, las muertes por sobredosis de medicamentos, por tomar las dosis prescritas o mayores a las prescritas y que involucran tanto analgésicos opioides como benzodiazepinas, aumentó de 0.6 a 1.7 cada 100,000 (tendencia de $p < 0.0001$). La proporción de las muertes por sobredosis de analgésicos opioides recetados en las cuales las benzodiazepinas también estaban implicadas, aumentó de 18 por ciento a 31 por ciento durante este período de tiempo (tendencia de $p < 0.0001$).

Dos estudios adicionales publicados en la literatura médica muestran evidencia más directa del aumento de riesgo de eventos adversos que ocurren en pacientes a quienes se les despacha tanto analgésicos opioides como benzodiazepinas. Un estudio prospectivo observacional de cohorte realizado en Carolina del Norte descubrió que las tasas de muerte por sobredosis entre pacientes a quienes se les despachó conjuntamente analgésicos opioides y benzodiazepinas eran 10 veces superior (7.0 cada 10,000 años persona; 95% intervalo de confianza (CI): 6.3-7.8) que entre los pacientes a quienes se les despachó analgésicos opioides solos (0.7 cada 10,000 años persona; 95% CI: 0.6-0.9).³ Un estudio de cohorte examinó los datos de la Administración de Salud de los Veteranos de 2004-2009 y descubrió que el riesgo de muerte por sobredosis de medicamento aumentó entre aquellos con recetas concomitantes de analgésicos opioides y benzodiazepina. En comparación con los pacientes que toman analgésicos opioides sin antecedentes de una receta de benzodiazepina, los pacientes que toman analgésicos opioides con antecedentes de una receta de benzodiazepina tenían un aumento del riesgo de sobredosis fatal (tasa de riesgo (HR)=2.33 (95% CI: 2.05-2.64)), y aquellos con una receta actual de benzodiazepina tenían un aumento similar del riesgo (HR=3.86 (95% CI: 3.49-4.26)) de tener una sobredosis fatal. Además, el riesgo de muerte por sobredosis de medicamento aumentó a medida que la dosis diaria de benzodiazepina aumentaba.⁴

Tomando como base las tendencias del incremento en el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas además del incremento de daños asociados con el uso concomitante que se describen en estos cuatro estudios, vamos a requerir que se agregue un nuevo *Recuadro de advertencia* a la etiqueta de los analgésicos opioides y medicamentos opioides para la tos y benzodiazepinas. También se realizarán las revisiones relacionadas a las secciones de *Advertencias* y *precauciones*, *Interacciones de medicamentos* e *Información de consejería para el paciente* de la etiqueta.

Uso concomitante de opioides y otros depresores del sistema nervioso central (SNC)

Estudios recientes en la literatura demuestran que el uso concomitante de analgésicos opioides y depresores del SNC que no sean benzodiazepinas, incluyendo alcohol, también está asociado con serios eventos adversos. Un estudio informó que los analgésicos opioides contribuyeron al 77 por ciento de las muertes donde se determinó que las benzodiazepinas fueron la causa de muerte, y las benzodiazepinas contribuyeron al 30 por ciento de las muertes donde se determinó que los analgésicos opioides fueron la causa de muerte. Este estudio también analizó la participación de otros depresores del SNC (incluyendo barbitúricos, antipsicóticos y medicamentos neurolépticos, medicamentos antiepilépticos y antiparkinsonianos, medicamentos anestésicos, medicamentos para el sistema nervioso autónomo y relajantes musculares) en estas muertes y descubrieron que estos depresores del SNC contribuyeron a la muerte en muchos casos donde los analgésicos opioides también estaban involucrados.⁵ Un segundo estudio analizó datos del informe de DAWN de 2010 y descubrió que el alcohol estaba involucrado en 18.5 por ciento de las visitas al ED relacionadas con abuso de analgésicos opioides y 22.1 por ciento de las muertes relacionadas con analgésicos opioides.⁶

Todos los estudios se basaron en analgésicos opioides; no obstante, debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar riesgos similares con el uso concomitante de medicamentos opioides para la tos y las benzodiazepinas, otros depresores del SNC o alcohol. Basado en estos estudios, el *Recuadro de advertencia* para analgésicos opioides y medicamentos opioides para la tos también destacará el riesgo del uso concomitante con otros depresores del SNC.

Debido a las necesidades médicas únicas y las consideraciones de riesgo/beneficio para pacientes que hacen tratamientos con ayuda de medicamentos (TAM) para tratar la adicción y dependencia de los opioides, continuamos examinando la evidencia disponible respecto del uso concomitante de las benzodiazepinas y los medicamentos MAT.

Referencias

1. Hwang CS, Kang EM, Kornegay CJ, Staffa JA, Jones CM, McAninch JK. Trends in the concomitant prescribing of opioides and benzodiazepines, 2002-2014. *Am J Prev Med* 2016; 51:151-60.
2. Jones CM, McAninch JK. Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioides and benzodiazepines. *Am J Prev Med* 2015; 49:493-501.
3. Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S. Cohort Study of the Impact of High-dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Med* 2016;17:85-98.

4. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 2015;350:h2698.
5. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013;309:657-9.
6. Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:881-5.

Información relacionada

[Opioid Medications](#) (Medicamentos opioides)

[The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](#) (El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos)

[Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines](#) (Pensarlo bien: el manejo de los beneficios y riesgos de los medicamentos)