



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



(In) seguridad de las Benzodiacepinas a largo plazo. Revisión para la desprescripción.

Ciclo de Metodología Científica II - 2018 - Grupo 78

Departamento de Farmacología y Terapéutica

Orientadores:

Dr. Alejandro Goyret

Dr. Stefano Fabbiani

Dr. Federico Garafoni

Br. Antonella Miguez
Br. Gabriela Braga
Br. Gimena Bravo:
Br. Renato Turcio:
Br. Sebastián Álvez
Br. Sebastián Montero

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO GENERAL	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
MARCO TEÓRICO	3
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS	7
EFICACIA	7
EFFECTIVIDAD	8
SEGURIDAD	10
DESPRESCRIPCIÓN	13
DISCUSIÓN	19
RECOMENDACIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

Investigaciones realizadas en Uruguay mostraron datos epidemiológicamente relevantes acerca del consumo de benzodiazepinas, lo cual sumado a uso prolongado nos hace pensar en la existencia de un problema silente en salud pública. El objetivo de este trabajo fue elaborar una base de información actualizada sobre la eficacia, efectividad y seguridad de las benzodiazepinas en su uso a largo plazo, como herramienta para contribuir a la generación de un programa sanitario para la desprescripción. Se realizó una revisión con 54 trabajos incluidos, donde se analizaron 28 artículos que se consideraron adecuados para responder los objetivos del trabajo, por su calidad metodológica y la significancia de sus resultados. De los mismos 3 fueron de eficacia, 6 de efectividad a largo plazo, 6 de seguridad y 14 referidos a la desprescripción. Los resultados de las búsquedas demostraron que las benzodiazepinas son eficaces en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y el insomnio. Igualmente no se encontró evidencia científica significativa acerca de eficacia y efectividad de las benzodiazepinas a largo plazo. Su uso prolongado se asocia a dependencia, tolerancia, efecto rebote, síndrome de abstinencia y otros efectos adversos como son por ejemplo, caídas y fracturas de cadera o deterioro cognitivo.

Palabras claves: Benzodiazepinas, Eficacia, Seguridad, Efectividad, Uso a largo plazo, Uso racional.

INTRODUCCIÓN

Varios trabajos de investigación clínica a nivel nacional mostraron datos epidemiológicamente relevantes acerca del consumo de benzodiazepinas, incluso respecto a otros países, lo cual sumado a su uso prolongado nos hace pensar en la existencia de un problema silente en salud pública. Según la literatura extranjera y nacional el uso prolongado de benzodiazepinas se asocia a deterioro cognitivo, pérdida de memoria, desarrollo de tolerancia y dependencia, mayor índice de caídas en mayores de 65 años, entre otros problemas de salud. Esto genera la necesidad de plantear acciones a diferentes niveles que tiendan a revertir esta situación, como por ejemplo la generación de programas de salud para promover la desprescripción de estos fármacos como medida de prevención cuaternaria. El objetivo de este trabajo es elaborar una base de información actualizada acerca del uso prolongado de las benzodiazepinas y cómo se afecta su eficacia y seguridad; de modo que pueda servir como insumo bibliográfico para generar planes de acción.

OBJETIVO GENERAL

Buscar y recopilar información actualizada sobre la eficacia y seguridad de las benzodiazepinas, como herramienta para contribuir a la generación de un programa de desprescripción.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Seleccionar y analizar la evidencia hallada sobre la eficacia y efectividad de las benzodiacepinas a largo plazo.
- 2) Actualizar información sobre la seguridad (riesgos, incidencia de efectos adversos y formas de uso) de las benzodiacepinas en el uso prolongado.
- 3) Recopilar información actualizada sobre efectividad de intervenciones de desprescripción de benzodiacepinas.

MARCO TEÓRICO

Las benzodiacepinas son fármacos psicotrópicos que actúan como depresores del sistema nervioso central. Su acción potencia el efecto inhibitorio de los receptores GABA_A mediante la modulación alostérica positiva sobre los mismos, lo que aumenta la frecuencia y el tiempo de apertura del canal iónico de cloruro en respuesta a GABA. Estos receptores están conformados por 5 subunidades que conforman un canal iónico permeable al cloro, y según la subunidad a la que se une el fármaco, el efecto que producen. Estas subunidades son α_{1-6} ; β_{1-3} ; γ_{1-3} ; δ ; ϵ ; θ ; ρ_{1-3} . Los receptores que contienen la subunidad α_1 son los que median las acciones sedante, amnésica, anticonvulsivante, la adicción y potenciación de los efectos del alcohol, pero no están implicados en la acción miorrelajante ni en la ansiolítica. Por el contrario, los receptores que contienen la subunidad α_2 son los que median la acción ansiolítica, aunque también podría contribuir la α_3 . Las subunidades α_5 , localizadas en el hipocampo, tienen efectos moduladores del aprendizaje y la memoria; y también se han asociado con el desarrollo de tolerancia a la acción sedante de las benzodiacepinas ⁽¹⁾.

Sus indicaciones descritas en las fichas técnicas (AEMPS y FDA) son como hipnóticos, ansiolíticos y antiepilépticos, aunque también se utilizan para la inducción del sueño o sedación consciente, para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos y en el pre y postoperatorio ⁽²⁾. Como ansiolíticos se utilizan predominantemente diazepam, alprazolam, lorazepam, clonazepam, oxazepam, bromazepam y como hipnóticos flunitrazepam y midazolam ⁽³⁾.

Según las principales agencias reguladoras de medicamentos, las benzodiacepinas son útiles como ansiolíticos pero deben usarse por el menor tiempo posible y por un período no mayor a 8-12 semanas, incluyendo su tiempo de retirada.⁽⁴⁾ En el tratamiento del insomnio su uso está recomendado por períodos menores a 4 semanas a la menor dosis posible.⁽⁵⁾ Según las Recomendaciones para el uso de benzodiacepinas en el Uruguay, la ansiedad se define como "situaciones con ansiedad intensa, mal adaptativa que provoque un malestar significativo y

alteración en el funcionamiento” ⁽⁶⁾. Estos fármacos se consideran un medicamento de segunda línea que debe utilizarse en conjunto con antidepresivos, mientras se aguarda el efecto de estos últimos, o para la sintomatología de la ansiedad aguda.

El uso de benzodiacepinas por un período de tiempo mayor se asocia al desarrollo de tolerancia y dependencia física. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico para Trastornos Mentales (DSM V) se entiende como tolerancia a la pérdida gradual del efecto tras la administración continua, siendo necesario dosis mayores para obtener efectos similares a los iniciales y la dependencia como el deseo intenso de consumir una sustancia en forma continua o periódica (en el caso de fármacos por períodos prolongados mayores a los recomendados), teniendo conciencia o no del daño a la salud que esto pueda provocar y que se busca el consumo para lograr sus efectos psíquicos o evitar los síntomas derivados de no consumirla⁽²⁾.

En un estudio sobre el uso de benzodiacepinas en Uruguay entre los años de 2010 y 2012 se evidenció un consumo de un 7-11% de benzodiacepinas y un 20% de la población consumió al menos una benzodiacepina diariamente, en su mayoría por períodos mayores a los recomendados. Se utilizó la información de farmacias en instituciones médicas tanto públicas como privadas y abarcó un 62% de la población. El subsector público contribuyó principalmente al consumo global y el privado fue el que mayor aumento porcentual tuvo ⁽⁷⁾. Otro estudio nacional de tipo observacional descriptivo, analizó el perfil epidemiológico de las intoxicaciones en nuestro país, durante los años de 2010-2011. Se tomaron los datos de las intoxicaciones por benzodiacepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico y se vio que las benzodiacepinas representan el 22,80% de las consultas por los agentes tóxicos y un 36,53% de los medicamentos. Se observó un predominio de intoxicaciones en adultos del 74,10% y en el sexo femenino 74,30%, siendo el clonazepam, diazepam y alprazolam las benzodiacepinas más utilizadas. La principal causa de intoxicación fue con fines de autoeliminación (89,54%), seguido en frecuencia por las accidentales (8,66%) ⁽⁸⁾. Estos datos reflejan un consumo elevado, incluso respecto a otros países, lo cual sumado a un uso prolongado nos hace pensar en la existencia de un problema silente en salud pública.

Según la literatura extranjera y nacional, el uso prolongado de benzodiacepinas se asocia a múltiples trastornos y patologías como deterioro cognitivo, pérdida de memoria, demencia, trastornos psicomotores (somnolencia, pérdida de concentración y de coordinación motora, ataxia, disartria, diplopía, debilidad muscular, vértigo, confusión mental), mayor índice de caídas y fracturas de cadera ^(9,10,11). Esto genera la necesidad de plantear acciones tendientes a revertir su consumo crónico, respetando las indicaciones recomendadas para su uso.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos relacionados con el grupo farmacológico benzodiazepinas, en los cuales se utilizó como referencia la pregunta PICO” ¿Qué evidencia actualizada existe acerca de la eficacia y seguridad de las benzodiazepinas a largo plazo en pacientes mayores de 18 años?”.

Se realizaron tres búsquedas en Pubmed, una relacionada con la seguridad, otra con la eficacia y la última con efectividad a largo plazo, que se esquematizan en la figura 1.

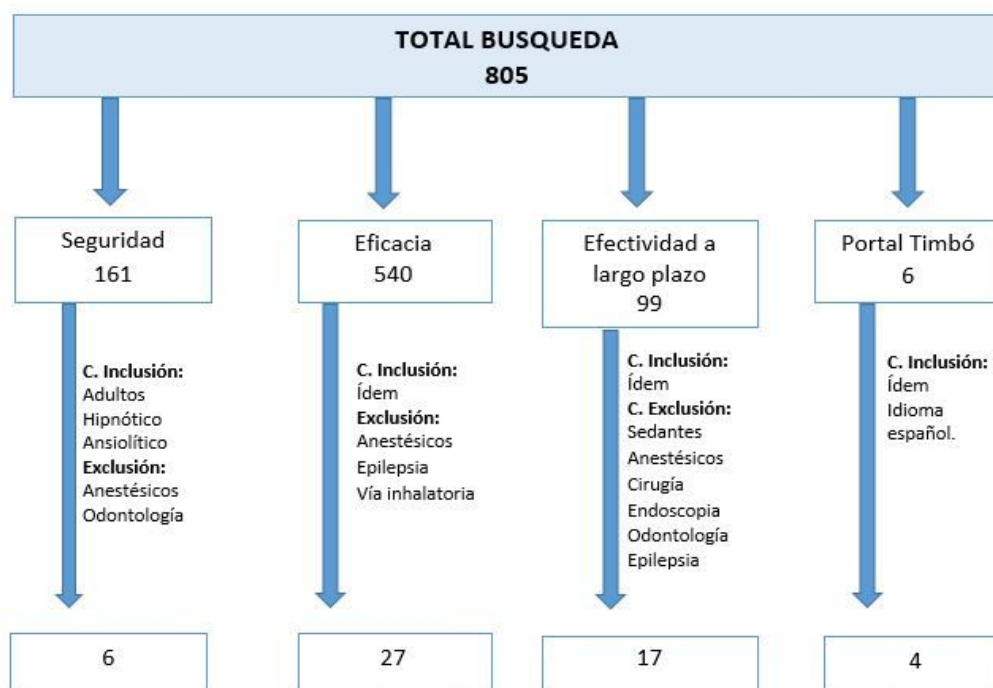


Figura 1. Esquema de los hallazgos en la búsqueda.

En la primera se utilizaron las palabras “benzodiazepines AND safety ” y los términos mesh seleccionados fueron: “Benzodiazepines/administration and dosage”[Mesh] OR “Benzodiazepines/adverse effects”[Mesh] OR “Benzodiazepines/pharmacology”[Mesh] OR “Benzodiazepines/therapeutic use”[Mesh])) AND “Safety”[Mesh]. Se incluyeron ensayos clínicos y revisiones de los últimos 10 años a los que se accedió al texto completo.

Se obtuvieron 161 artículos de los cuales se seleccionaron 6 que se ajustaron a la pregunta formulada mediante análisis del título y resumen. Se utilizaron como criterios de inclusión: población adulta, indicación como uso hipnótico o ansiolítico; y de exclusión: población pediátrica, odontológica e indicación como anestésico.

En la segunda se utilizaron las palabras “benzodiazepines AND efficacy” y los términos mesh seleccionados fueron: ("Benzodiazepines/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Benzodiazepines/pharmacology"[Mesh] OR "Benzodiazepines/therapeutic use"[Mesh] OR "Benzodiazepines/therapy"[Mesh]) y los filtros utilizados fueron los mismo que para la primera búsqueda. Se obtuvieron 540 artículos de los cuales se aplicaron los mismos criterios de inclusión que en la primera búsqueda y se excluyeron pacientes epilépticos, el uso de benzodiacepinas como anestésicos y vía de administración inhalatoria. Se seleccionaron 27 artículos.

Se realizó una tercera búsqueda utilizando las palabras: “benzodiazepines AND long term effectiveness” para la cual se aplicaron los siguientes términos Mesh: "benzodiazepines" [All Fields]) AND (long[All Fields] AND ("term birth" OR ("term"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "term birth" [All Fields] OR "term"[All Fields]) AND effectiveness [All Fields]). Se incluyeron ensayos clínicos y revisiones en adultos a los que se accedió al texto completo, tanto en inglés como español. Ésta arrojó 99 resultados de los cuales se seleccionaron 17. Se utilizaron los mismos criterios de inclusión que para las búsquedas anteriores, igualmente en este caso se extendió la búsqueda en lo temporal hasta 1980. Los de exclusión se basaron en el uso como sedante y/o anestésico para procedimientos quirúrgicos, endoscópicos y odontológicos, uso en epilepsia y como antipsicóticos.

Se realizó una última búsqueda en el portal Timbó con las mismas palabras clave. Se incluyeron aquellos estudios realizados en idioma español y que respondieron a nuestro objetivo. Se obtuvieron 6 artículos, 2 de ellos fueron descartados por criterio de los autores. (Figura 1)

RESULTADOS

De los 54 trabajos incluidos se analizaron 28 artículos que se consideraron adecuados para responder los objetivos del trabajo en cuanto a calidad metodológica y la significancia de sus resultados. De los mismos 3 fueron de eficacia, 5 de efectividad a largo plazo, 6 de seguridad y 14 referidos a la desprescripción (figura 2).



Figura 2.

EFICACIA

Con respecto a la eficacia, se evaluaron 3 ensayos clínicos controlados comparados con placebo.

El ensayo de Montgomery et al. comparó la eficacia de pregabalina a tres dosis diferentes con alprazolam y lorazepam versus placebo, para tratar el insomnio en la ansiedad generalizada en 1854 pacientes, mediante la escala de ansiedad de Hamilton. El tiempo de seguimiento total fue de 4 a 6 semanas. Se aleatorizaron 1071 sujetos para recibir pregabalina, 299 benzodiacepinas; lorazepam (69%) y alprazolam (31%), y 484 para recibir placebo. Pregabalina redujo el puntaje basal de la escala utilizada con 300-450 mg (-13.1 ± 0.6) y 600 mg (-11.2 ± 0.5) comparado con placebo (-8.3 ± 0.5 ; < 0.0001). Al cabo de 4 semanas las benzodiacepinas no mostraron eficacia comparada con placebo y pregabalina solo lo alcanzó a dosis de 600 mg. La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue menor con pregabalina 150 mg (4.7%) y 300-450 mg (7.5%) comparado con placebo (9%), fue no significativamente superior con pregabalina 600 mg (16.3%), y mayor para alprazolam/lorazepam (38.0% y 25.1%, respectivamente; $p < 0.05$)⁽¹²⁾.

Un ensayo multicéntrico, doble ciego, evaluó la eficacia entre etifoxine, un ansiolítico no benzodiacepínico, y alprazolam en el tratamiento del trastorno adaptativo con ansiedad, mediante la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton. Se randomizaron 87 pacientes a 150 mg/día de etifoxine y 90 pacientes a 1.5 mg/día de alprazolam por 28 días. Se siguieron por 4 semanas de tratamiento y otra semana una vez finalizado el mismo. Ambas intervenciones redujeron la ansiedad al día 28, con una diferencia entre los grupos de 1.78 [IC 90%; 0.23, 3.33] a favor de alprazolam. Alprazolam se asoció a efecto rebote al discontinuar el tratamiento con

un aumento del score al día 35 ($+2.2 \pm 7.0$; $p = 0.019$). Además se asoció con más efectos adversos sobre el sistema nervioso central (somnolencia y sedación) ⁽¹³⁾.

Otro estudio multicéntrico y doble ciego, evaluó la eficacia de brotizolam comparado con estazolam. La variable primaria fue la disminución desde el valor basal en la escala de clasificación de disfunción del sueño y la escala de impresión clínica general (SDRS y PPS, respectivamente, por su sigla en inglés) de brotizolam comparado con estazolam para el tratamiento sintomático del insomnio, para 251 pacientes randomizados de los cuales 126 recibieron brotizolam y 125 estazolam. La disminución en la escala a los 14 días fue de 1.051 y 0.784 para SDRS (IC 95%: 0.519, 2.620); y 0.824 y 2.393 para PPS (IC 95%: 0.824, 2.393) que no fue estadísticamente significativa ⁽¹⁴⁾.

EFFECTIVIDAD

Con respecto a la efectividad, encontramos 4 ensayos clínicos (dos fueron evaluaciones comparativas, otro con placebo y una evaluación versus terapia cognitivo conductual) y una revisión bibliográfica.

Una revisión publicada en Cochrane en el año 2012 realizada por Van Marwijk et al., determinó la eficacia antidepresiva y la tolerabilidad de alprazolam como monoterapia en la depresión mayor en comparación con placebo y múltiples antidepresivos (tricíclicos, heterocíclicos, e ISRS) en pacientes en atención primaria y ambulatoria. La variable primaria fue la diferencia de medias (DM) en la reducción de depresión en una medida continua de síntomas depresivos mediante las escalas de Hamilton y Montgomery y el cociente de riesgos (CR) de la respuesta clínica según una medida dicotómica con IC 95%. Se incluyeron 21 ensayos clínicos con un total de 2693 participantes. Siete de los trabajos fueron comparados con placebo ($n=771$) y 20 fueron comparados con antidepresivos cíclicos ($n=1765$). El seguimiento de los pacientes fue de cuatro a seis semanas. Se observó una mejoría en las escalas de 0,32% en el grupo de alprazolam (IC 95%: 0,22 a 0,42), con un NNT de 3 (IC 95%: 2 a 5). Cuando la severidad de la depresión se midió como un continuo, el efecto de alprazolam no difirió estadísticamente o clínicamente de los efectos de ninguno de los antidepresivos convencionales combinados (DM 0,25, IC del 95%: -0,93 a 1,43). Sin embargo, para la severidad de la depresión dicotomizada, alprazolam tuvo menos efecto que los antidepresivos (CR 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,99), DR: -0,11; IC 95%: -0,24 a 0,01); NNTB 9, 95% CI 4 a 100). La diferencia de riesgo del retiro por cualquier causa no difirió entre alprazolam y placebo (-0.04; IC 95% -0.07 a 0.00) ⁽¹⁵⁾.

El ensayo clínico aleatorizado de Ferini et al. evaluó eficacia, seguridad y dosis óptima de triazolam a tres dosis diferentes (0.0625, 0.125 y 0.250 mg) en 24 pacientes divididos en tres

grupos de 8 participantes (A, B, C). Se buscó la reducción del tiempo al despertar luego del inicio del sueño (WASO por sus siglas en inglés: wake time after sleep onset) y el número de despertares nocturnos en pacientes con insomnio caracterizado por dificultad para volver a dormir en el medio de la noche (AWK por sus siglas en inglés: number of awakenings). Además se evaluó el efecto de triazolam sobre la vigilia y el nivel de atención mediante la Escala Analógica Visual (EAV) y la Prueba de Sustitución de Símbolo de Dígito (DSST). Con los resultados obtenidos se concluyó que triazolam mejoró la gravedad del insomnio y disminuyó el número de despertares nocturnos. También se encontró que la administración del fármaco en forma intermitente en la noche favoreció la disminución de síntomas residuales al día siguiente así como tampoco mostró efecto significativo sobre la vigilia y el nivel de atención⁽¹⁶⁾.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado por Lindsay et al. comparó la efectividad de la terapia cognitivo conductual (CBT) versus técnicas de relajación y control de síntomas (AMT), versus lorazepam 1mg/día para el manejo de los síntomas de ansiedad generalizada. Se utilizó una muestra de 160 pacientes con síntomas de ansiedad de al menos un año de evolución y que cumplieran con los criterios del cuestionario GHQ (por sus siglas en inglés: General Health Questionnaire). Se crearon 4 grupos: CBT, AMT, lorazepam y control. Se utilizaron diferentes scores para determinar los síntomas de ansiedad (Zung self rating anxiety scale, modified autonomic perception questionnaire) y para determinar la situación emocional de los pacientes frente a los mismos se utilizó el cognitive anxiety questionnaire. El seguimiento fue de 8 semanas con una consulta semanal para control y mediciones. La efectividad para la reducción en las escalas utilizadas para la ansiedad durante las primeras 5 sesiones fue superior para el lorazepam comparado con la CBT y AMT. Posteriormente fueron superiores CBT y AMT hasta completar el seguimiento⁽¹⁷⁾.

El ensayo clínico realizado por Kales et al. comparó la efectividad y seguridad del efecto hipnótico de quazepam, una benzodiacepina de vida media larga, versus temazepam, de vida media corta. El estudio consistió en una comparación de ambos fármacos en 12 participantes que tuvieran insomnio diagnosticado. Los mismos fueron sometidos a estudio polisomnográfico tanto en laboratorio del sueño como en sus hogares, por el plazo de 22 noches. Los resultados evidenciaron que tanto quazepam como temazepam lograron disminuir las escalas utilizadas para la evaluación analítica del sueño de los pacientes (total wake time, sleep latency y wake time after sleep onset) en un 47% y 28% ($p < 0.05$) para el corto y mediano plazo (7 y 15 noches respectivamente). A partir de la noche 15 los valores subieron e igualaron los valores obtenidos antes de someter a los pacientes al fármaco⁽¹⁸⁾.

Otro ensayo clínico realizado por el mismo autor comparó la efectividad comparativa y seguridad a corto, mediano y largo plazo de quazepam, flurazepam como hipnóticos versus placebo. El estudio evaluó a lo largo de 47 noches la mejoría en la calidad y cantidad del sueño y síntomas de rebote luego de retirada la benzodiacepina. Participaron 18 pacientes diagnosticados previamente con insomnio. Los sujetos fueron separados en tres grupos de 6 participantes: quazepam 15 mg, quazepam 30 mg y flurazepam 30 mg, se estudiaron por polisomnografía y permanecieron 14 noches en sus hogares, posteriormente se les realizó una nueva polisomnografía. Los datos recabados mostraron que el grupo de quazepam en dosis de 30 mg obtuvo una disminución de las escalas utilizadas (tiempo total de vigilia, latencia al sueño, tiempo al despertar después del inicio del sueño) en un 57% para el corto plazo, en un 30% para el mediano plazo y en un 22.6% para el largo plazo ($p < 0.01$). Similares resultados se hallaron para el grupo de flurazepam a dosis de 30 mg ($p < 0.01$). Se encontró un efecto a largo plazo mayor en este grupo comparado con el quazepam (35% para flurazepam y 22.6% para quazepam con $p < 0.05$). El tercer grupo con quazepam a 15 mg mostró menor efectividad comparado con los otros dos grupos ($p < 0.05$). En cuanto a los síntomas de rebote se encontró que el grupo de quazepam a 15mg y flurazepam a 30mg obtuvieron un aumento en las escalas igualando valores similares a los obtenidos de base previo al estudio ($p < 0.05$)⁽¹⁹⁾.

SEGURIDAD

En lo que respecta a seguridad se hallaron 6 artículos de los cuales dos fueron revisiones bibliográficas, un artículo editorial, un estudio de cohorte retrospectivo, un ensayo clínico de comparación de benzodiacepinas y un estudio de casos y controles.

Un artículo editorial del año 1987, publicado por la Universidad de Cambridge, analiza la evidencia clínica disponible acerca de la dependencia, síndrome rebote, síndrome de abstinencia y tolerancia de las benzodiacepinas. Triazolam (vida media de 2-6 horas) produce un efecto rebote severo en las primeras dos noches, temazepam (vida media de 4-8 horas) producen un efecto rebote menos severo por 2-3 noches, y flurazepam (metabolito activo con vida media de 100 horas) produce un efecto rebote menor y esporádico. Los síntomas de rebote suelen aparecer con el consumo de benzodiacepinas menor a 6 semanas, pero se observó ansiedad de rebote luego de 3 semanas de tratamiento con oxazepam (45 mg/día) o halazepam (120 mg/día). Con respecto al síndrome de abstinencia, además de los síntomas clásicos, se describe agorafobia, ataques de pánico y depresión. Se observó tolerancia en el tratamiento con diazepam por más de seis meses. En pacientes tratados con lorazepam a altas dosis se vio tolerancia a los efectos psicomotores luego de un año de tratamiento y poca tolerancia a bajas

dosis en tratamientos menores a un año. Se observó tolerancia a diazepam y lorazepam a los efectos subjetivos luego de siete días. Sin embargo, no hubo tolerancia a efectos psicomotores y cognitivos. Se encontró tolerancia en la sobredosis con benzodiazepinas, en ese caso aunque los niveles plasmáticos persisten elevados, el efecto disminuye. Se encontró poca evidencia que demostrara la eficacia de las benzodiazepinas por más de 4 semanas, dada a la escasez de estudios que comprenden ese período de tiempo.⁽²⁰⁾

En cuanto al uso de benzodiazepinas y caídas en el adulto mayor, se incluyó una revisión realizada en el año 2007 por Bulat et al. en la cual se observó que los adultos mayores con comorbilidades médicas y condiciones psiquiátricas, adultos mayores con polifarmacia y mujeres mayores son los adultos más propensos a usar benzodiazepinas de manera continua. Además, se identificó a las benzodiazepinas como un factor de riesgo independiente de caídas y fracturas de cadera en los adultos mayores. Se asoció de forma independiente a las benzodiazepinas con muy corta (OR 1.9) y corta vida media (OR 1.8) con caídas durante la estadía en el hospital. Se destaca que en pacientes hospitalizados la tasa de caídas más alta fue con lorazepam (0.0012 caídas / dosis) y alprazolam (0.0010 caídas / dosis), mientras que la tasa más baja fue para diazepam (0.00052 caídas / dosis). En una cohorte histórica de Gideon del año 2000 sobre residentes de hogares de ancianos, se observó que la tasa de caídas fue mayor en los 7 días luego del inicio de la benzodiazepina (RR 2.96 [2.33-3.75]) y se mantuvo elevada luego de los primeros 30 días de tratamiento (RR 1.30 [1.17-1.44]). Se identificó además que las benzodiazepinas afectan el procesamiento neuromuscular relacionado con el control de equilibrio; y también el equilibrio dinámico ya que las pruebas neurocognitivas se vieron negativamente afectadas después de la administración de diazepam en comparación con placebo. En un metanálisis analizado en la revisión, sobre fármacos y caídas en adultos mayores, el uso de benzodiazepinas en esta población era significativamente elevado (OR ajustado 1.48), mientras que no se mostró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de benzodiazepinas de corta y larga duración⁽²¹⁾.

En el 2011 Finkle et al. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de determinar si el zolpidem es una alternativa más segura que las benzodiazepinas para disminuir el riesgo de fracturas de cadera. En el mismo se identificaron las prescripciones de dichos medicamentos a través de una base de datos y se compararon con las tasas de fracturas que requirieron hospitalización 1-3 años previos y 90 días después de iniciar el tratamiento. De un total de 389 pacientes, 43 recibieron zolpidem, 103 alprazolam, 150 lorazepam, y 93 diazepam. Se observó que en los adultos mayores de 65 años el riesgo de fractura de cadera es similar en el tratamiento con zolpidem y diazepam RR 1,29 (IC 95% = 0.72-2.30; p = .32), y menor con

alprazolam (2,23; IC 95% = 1.36-3.66; $p = .006$) y lorazepam (1,68; IC 95% = 1.12-2.53; $p = .02$) en comparación con zolpidem⁽²²⁾.

Un estudio de casos y controles del año 2015, realizado en Uruguay por Danza et al. buscó relacionar el consumo de benzodiacepinas y fracturas de cadera. Se incluyeron 29 pacientes y 60 controles. La media de edad de casos fue de 82,8 (6,4) años y 82,1 (5,2) años en el grupo control ($p > 0,05$). Los pacientes de sexo femenino representaron un 86% del grupo de casos y un 82% en el grupo control ($p > 0,05$). Las benzodiacepinas fueron consumidas por 16/29 (61,5%) casos y 13/60 (21,7%) controles ($p < 0,05$). El 100% de los pacientes que consumían benzodiacepinas en ambos grupos lo hizo por períodos superiores a seis semanas. Las benzodiacepinas utilizadas fueron de vida media prolongada un 43,75% (7/16) y de vida media corta o intermedia 56,25% (9/16); mientras que en el grupo control 38,5% (5/13) fueron de vida media prolongada, 53,8% vida media intermedia o corta (7/13) y un paciente consumía dos benzodiacepinas (7,7%). El OR de fractura de cadera en pacientes que consumían benzodiacepinas fue de 4,5 (IC 95% 1,7 - 11,6). Al discriminar por sexo, en pacientes de sexo masculino el OR fue de 1,44 (IC 95% 1,0 - 2,1) y en pacientes de sexo femenino el OR fue de 6,1 (IC 95% 2,1 - 17,6). Al ajustar el OR respecto al consumo de antihipertensivos, la relación entre consumo de benzodiacepinas y fractura de cadera se mantuvo significativa, con un OR=3 (IC 95% 1,0 - 9,5). De igual modo, la relación se mantuvo significativa al considerar benzodiacepinas de vida media corta o intermedia (OR = 4,7 IC 95%: 1,6 - 15,2) y las de vida media prolongada (OR = 4,3 IC 95% 1,2 - 15,3)⁽⁹⁾.

Una revisión retrospectiva realizada por Moore et al. evaluó la seguridad y eficacia del flumazenil para revertir la toxicidad del delirium iatrogénico asociado a las benzodiacepinas durante el tratamiento de la abstinencia del alcohol en 85 pacientes hospitalizados. El delirio se describió como hipoactivo (25%), hiperactivo (18%), o mixto (48%). Luego de una dosis de 0,2 mg de flumazenil ya se observa una mejoría neuroconductual en hasta un 71% de los casos. Los pacientes con delirio puramente hiperactivo tienen menos probabilidad de tener una respuesta positiva al flumazenil ($p = 0,01$) en comparación con los otros subtipos de delirio ($p = 0,0113$)⁽²³⁾.

En 2014, Takaesu et al. realizaron un estudio para investigar los factores asociados con el uso a largo plazo de benzodiacepinas o agonistas del receptor de benzodiacepinas (hipnóticos) en pacientes con insomnio crónico durante 6 meses. Se incluyeron 140 pacientes y los resultados se evaluaron mediante variables demográficas, y el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) y la Escala de Autoevaluación de Depresión de Zung (SDS). El PSQI incluyó los siguientes subpuntos: evaluación de la calidad del sueño (C1), la latencia del sueño (C2), la

duración del sueño (C3), la eficiencia habitual del sueño (C4), la frecuencia de los trastornos del sueño (C5), el uso de medicamentos para dormir (C6) , y disfunción diurna (C7). Entre las variables descriptivas, solo el puntaje PSQI apareció como un factor significativo asociado con el uso a largo plazo (odds ratio - OR = 2.8, IC 95% = 2.0-4.0, $p < 0.01$). El uso a largo plazo de hipnóticos para el tratamiento del insomnio se asoció con un aumento en C1: (OR = 8.4, IC 95% = 2.4-30.0, $p < 0.01$), C3: (OR = 3.6, IC 95% = 1.1-11.5, $p < 0.05$), C4: (OR = 11.1, IC 95% = 3.6-33.9, $p < 0.01$), y C6: (OR = 3.4, IC 95% = 1.9-6.2, $p < 0.01$), los cuales son constituyentes de los síntomas del insomnio de mantenimiento del sueño, y puntuaciones altas en C6, que se asocia a una alta frecuencia de medicación hipnótica como tratamiento de base, lo que sugiere resistencia al tratamiento o tolerancia al principio activo. La latencia al sueño no mostró asociación estadística con el uso a largo plazo. Los resultados del análisis de regresión logística mostraron que la vida media de benzodiacepinas o hipnóticos no estaba asociada con el uso a largo plazo de los hipnóticos. Tomando estos resultados juntos, los autores concluyeron que el insomnio de conciliación puede beneficiarse del uso de hipnóticos sin importar su vida media de eliminación, pero el insomnio de mantenimiento responde desfavorablemente a las dosis habituales de una sola benzodiacepina o hipnótico⁽²⁴⁾.

DESPRESCRIPCIÓN

Finalmente, con respecto a la desprescripción se encontraron un total de 14 artículos de los cuales 6 fueron ensayos clínicos, 2 estudios descriptivos, 1 estudio observacional prospectivo, 1 estudio de casos y control, 1 revisión, 1 análisis de datos sobre consumo de benzodiacepinas, 1 análisis secundario a un estudio prospectivo y 1 protocolo de evaluación.

Un ensayo clínico controlado, realizado por Hadley et al. tuvo como objetivo evaluar la eficacia de pregabalina en el mantenimiento del estado libre de benzodiacepinas en 52 pacientes con trastornos de ansiedad generalizado en tratamiento con alprazolam (1-4 mg/día). Durante el estudio, se disminuyó gradualmente la dosis de benzodiacepina a una tasa del 25% semanal, administrando pregabalina 300-600 mg/día o placebo. Se evaluó la reducción de la gravedad de los síntomas del síndrome de abstinencia y el efecto rebote mediante la escala de Hamilton. Pregabalina se asoció con una reducción significativamente mayor en la puntuación total versus placebo (-2,5 vs +1,3; $p < 0,001$)⁽²⁵⁾.

Un estudio observacional prospectivo evaluó la eficacia de pregabalina para la desprescripción de benzodiacepinas (alprazolam, lorazepam, diazepam, clorazepato). Se midió la capacidad de llegar a 12 semanas de estado libre de benzodiacepinas en 282 pacientes utilizando las escalas de Hamilton y de Sheehan. La dosis promedio de pregabalina en la semana 12 fue de 315 ($\pm$

166) mg/día. La tasa de éxito de la reducción de benzodiacepinas fue del 52% (IC 95%, 46-58; $p < 0,001$). La tasa de éxito en los pacientes que recibieron pregabalina como monoterapia fue del 49% (IC 95%, 41.0-56) en comparación con el 58% (IC 95%, 48.0-67) en los que recibieron pregabalina en combinación con otros medicamentos ($p = 0.1263$, potencia 13%). Las tasas de éxito no difirieron según la benzodiacepina utilizada ⁽²⁶⁾.

Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2011 analizó intervenciones mínimas para disminuir el uso a largo plazo de benzodiacepinas en atención primaria en Reino Unido. De los 646 artículos hallados, se incluyeron 3 ensayos de intervenciones mínimas ($n = 615$) en atención primaria con uso de benzodiacepinas > 3 meses, en el período entre 1967 y 2010. Los 3 estudios mostraron un cese significativo del consumo de benzodiacepinas en los grupos de intervención mínima (con cartas o cartas y recomendación breve con profesional) en comparación con las estrategias habituales de desprescripción ($RR = 2,04$ con [IC] del 95% = 1,5 a 2,8, $p < 0,001$ y $RR = 2,3$, 95% CI= 1.3 a 4.2, $p = 0.008$) ⁽²⁷⁾.

Un ensayo clínico realizado por Otto-McHugh et al. comparó la eficacia de la terapia cognitivo conductual (CBT) y técnicas de relajación (IRT) versus la reducción escalonada de dosis para mejorar los síntomas asociados a la desprescripción de benzodiacepinas en el tratamiento de las crisis de pánico y el tiempo libre de consumo del fármaco. Se incluyeron 47 pacientes con deseos de abandonar el tratamiento con alprazolam y clonazepam, y que estuvieran tratados por un período promedio de 6 meses. Se midió como variable primaria la discontinuación de benzodiacepinas al final de la terapia de abandono, en un plazo de 6 meses con medición de progreso a los 3 y a los 6 meses (tiempo donde se determinó si el paciente se encontraba en estado libre de benzodiacepinas). Se dividieron los pacientes en 3 grupos (CBT y reducción escalonada; IRT y reducción escalonada, y otro solo con reducción escalonada de la dosis). La terapia cognitiva conductual y las técnicas de relajación fueron más eficaces en reducir los síntomas comparado con la reducción escalonada de la dosis solamente (Fisher $[2, 33] = 9.46$, $p < .001$). También resultaron más eficaces en favorecer el estado libre de benzodiacepinas al final del tiempo de seguimiento a los 3 meses ($\chi^2 = 3.92$; $df = 2$, $n = 47$, $p = .141$) y en forma más evidente a los 6 meses de seguimiento ($\chi^2 = 9.44$, $df = 2$, $n = 47$, $p < .01$) comparado con reducción de dosis. Por otro lado, el tratamiento con CBT demostró una mejoría significativa en comparación con IRT (Test de Fisher con $p = .009$, $d = 1.53$) y también con la reducción de dosis (Fisher's exact test $p = .073$, $d = 0.95$). La combinación de los métodos (CBT+IRT+reducción escalonada) supone aún más efectividad en reducir los síntomas asociados al síndrome de abstinencia medido mediante la escala Physician Withdrawal

Checklist (media de PWC $\pm$ DE, 7.1 $\pm$ 8.0 para reducción escalonada, 17.8 $\pm$ 13.3 para IRT y 14.5 $\pm$ 17.7 para CBT)⁽²⁸⁾.

Otro ensayo clínico presentado por Rickels et al. evaluó el manejo farmacológico con imipramina (180 mg/día) y buspirona (38 mg/día) en comparación con placebo, para la suspensión del consumo de benzodiacepinas (diazepam, lorazepam o alprazolam) en 107 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y que tuvieran un uso prolongado de benzodiacepinas (media= 8,5 años). Los pacientes que recibieron imipramina informaron síntomas de abstinencia significativamente más severos que los pacientes que recibieron buspirona o placebo (cambio medio en la severidad medido con la lista de verificación de retirada calificada por el médico = 16,6 (DE = 13,3) para el grupo de imipramina, 8,9 (DE = 7,5) para el grupo de buspirona y 10,4 (DE = 10,6) para el grupo placebo) (F = 3.76, df = 2, 65, p <0.03). El éxito de retirada de las benzodiacepinas se midió por el estado libre de benzodiacepinas a los 3 meses después de la interrupción de la mismas. Imipramina tuvo un estado libre de benzodiacepinas estadísticamente superior comparado con los otros grupos (χ^2 = 8.14, df = 1, p <0.01, N = 47). A los 12 meses, 80.0% alcanzaron estado libre de benzodiacepinas, en comparación con 41.2% que aún tomaban benzodiacepinas a los 3 meses (χ^2 = 8.32, df = 1, p <0.005)⁽²⁹⁾.

Un ensayo clínico controlado aleatorizado con 508 pacientes realizado por Wolde et al. en los Países Bajos, evaluó la efectividad a largo plazo de una intervención educativa computarizada adaptada al paciente sobre el uso de benzodiacepinas. Comparó una intervención personalizada mediante un cuestionario (n=163); una intervención múltiple (n=186) y una carta del médico general (n=159). La discontinuación del uso fue de 51,7 para la intervención única, 35.6% en la intervención múltiple adaptada y 14.5% en la carta de médico general (X^2 (6, n = 475) = 48.43; con p = 0.025)⁽³⁰⁾.

El estudio transversal de Wolde et al. estudió los determinantes psicológicos que afectan a los médicos y farmacéuticos en la intención de educar a sus pacientes acerca de las benzodiacepinas. En el estudio se realizaron encuestas que evaluaban la intención de médicos y farmacéuticos de educar a los pacientes acerca de la eficacia y seguridad de las benzodiacepinas. En los resultados se encontraron diferencias significativas para la intención (t (478) = 12.1; p \ 0.001), expectativas de resultados negativos (t (476) = 2.8; p \ 0.05), norma social (t (476) = 4.0; p \ 0.001) y autoeficacia (t (471) = 4.5; p \ 0.001). Los médicos generales tienen una intención más positiva de educar, esperan resultados más negativos cuando educan, experimentan una norma social más positiva y que se sienten más capaces de educar a sus pacientes que los farmacéuticos (95.5% de los médicos generales en comparación con 72.1% de los

farmacéuticos). Para los médicos generales, la intención de educar fue superior con una varianza de $R^2 = 0.15$, con desventajas, expectativas negativas de resultados, normas sociales y autoeficacia que son determinantes significativos. Para los farmacéuticos, la regresión arrojó un $R^2 = 0.22$, con solo expectativas de resultados positivos y la norma social como determinantes significativos⁽³¹⁾.

Un protocolo para evaluar la retirada de benzodiacepinas realizado por Vicens et al. en el año 2011, compara la eficacia de dos tipos de intervenciones en atención primaria para ayudar en la retirada del uso de las mismas a largo plazo. Se realizó un ensayo con pacientes ambulatorios que consumían benzodiacepinas o fármacos Z (n=495) por más de 6 meses. Se los dividió en tres grupos de pacientes (entrevista y seguimiento con visitas cada 2-3 semanas hasta la retirada de la benzodiacepina; entrevista y entrega de instrucciones escritas para auto-reducir la dosis; y seguimiento de rutina y tratamiento estándar). Se observó que el método con mejor éxito para la desprescripción se basa en una correcta terapia o programa de educación psicológica y un control individualizado para cada paciente en lo que respecta a la reducción escalonada de la dosis⁽³²⁾.

Un ensayo clínico realizado también por Vicens et al. en el año 2016 en Holanda evaluó la eficacia de dos intervenciones sobre la interrupción de las benzodiacepinas en pacientes durante 36 meses. Una intervención consistió en cartas informativas (SIW) y otra consultas estructuradas (SIF). Se observó que al cabo de 36 meses, un 39.2% de los pacientes en el grupo SIW (RR 1.51; IC 95% = 1.10 a 2.05, p = 0.009), un 41,3% en el grupo SIF (RR 1.59; IC 95% = 1.15 a 2.19, p = 0.005), y 26% en los controles control habían dejado de consumir benzodiacepinas. Comparado con el control, el RR fue del 13.2% para el grupo SIW y del 15.3% para el grupo SIF, con un NNT de 7 (IC 95% = 4 a 26) en el grupo SIW y seis (IC 95% = 4 a 16) en el grupo SIF. Un 69% (n=131) de los pacientes dejaron de consumir benzodiacepinas dentro de 12 meses y continuaron sin consumirlas a los 36 meses. Además, un 17% suspendió entre las evaluaciones de 12 y 36 meses. Un análisis entre grupos a los 36 meses indicó que los tres grupos no tenían diferencias significativas en el puntaje de ansiedad HADS (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria), el puntaje de depresión HADS y la satisfacción con el sueño. Sin embargo, el análisis dentro del grupo indicó un puntaje de ansiedad HADS significativamente más bajo en el grupo SIF a los 36 meses con respecto al valor inicial⁽³³⁾.

Khaver Bashir y cols. en el año 1994, llevaron a cabo un estudio clínico con 105 pacientes, en el que compararon dos grupos de pacientes que tomaban benzodiacepinas por más de un año con diferentes intervenciones a cada grupo. Un grupo recibió ayuda activa de un doctor durante su desprescripción (n=50) y el otro grupo se les facilitaron folletos y recibieron consejos breves

(n=55). El folleto contenía información básica sobre las benzodiacepinas y daba consejos prácticos sobre su abandono, incluidas técnicas para sobrellevar los temores y la ansiedad de rebote. Evaluaron las respuestas de los dos grupos en base a un cuestionario de salud general y otro de síntomas de abstinencia. En el grupo de intervención un 18% tuvo una reducción registrada en la prescripción de benzodiacepinas en comparación con 5% del grupo control ($X^2 = 4.07$, 1 df, $p < 0.05$, IC 95% para la diferencia entre proporciones 0.3% a 25 %). Entre los 71 usuarios nocturnos, se registró una disminución del consumo en 8 de 33 (24%) en el grupo de intervención en comparación con 2 (5%) de los 38 en el grupo control (prueba de Fisher, 1 df, dos colas $p < 0.05$; IC del 95% para la diferencia entre proporciones 3% a 35%). Entre los 34 usuarios de día, la reducción fue lograda por un paciente de 17 (6%) en cada uno de los grupos de control e intervención.

De los 90 pacientes que informaron consumo de benzodiacepinas al final del seguimiento de seis meses, 46 (51%) estaban en los grupos intervenidos. Un 43% (n=20) informó una reducción en la ingesta de benzodiacepinas en comparación con 11 (25%) de los controles, siendo una diferencia no significativa. 9 de los grupo de intervención (20%) informó dejar de tomar benzodiacepinas en comparación con tres de los controles (7%), siendo no significativo. Entre los 62 usuarios nocturnos, la reducción fue lograda por 17 de los 32 en el grupo de intervención (53%) en comparación con siete (23%) de los 30 en el grupo de control ($X^2 = 5.79$, 1 df, $p < 0.05$; IC del 95% para la diferencia entre las proporciones 7% a 53%). Entre los 28 usuarios de día, la reducción fue lograda por tres de 14 en el grupo intervención (21%) en comparación con cuatro (29%) de 14 en el grupo control, siendo una diferencia no significativa⁽³⁴⁾.

En el año 2008 en Reino Unido se realizó una encuesta transversal de médicos de cabecera mediante un cuestionario postal autoadministrado a todos los médicos de primer nivel de atención del West Lincolnshire Primary Care Trust en Lincolnshire, Reino Unido. El objetivo fue investigar las preferencias de manejo de los médicos para los trastornos del sueño y así como también para reducir el uso de benzodiacepinas y fármacos Z. Las respuestas al cuestionario fueron analizadas confidencialmente. El mismo incluyó las características demográficas de los encuestados, prescripciones y desprescripción de benzodiacepinas, indicaciones para su prescripción, tanto insomnio como ansiedad, a corto y largo plazo y 20 declaraciones de actitud en prescripción de sedantes. Un 78.5% (84 de 107 cuestionarios) fueron devueltos. Los encuestados preferían los medicamentos Z sobre las benzodiazepinas para la mayoría de las indicaciones⁽³⁵⁾.

En 2014, Sung-Hee Oh et al. investigaron las tendencias de prescripción de benzodiazepinas para adultos en Corea del Sur, utilizando la base de datos HIRA, entre los años 2007 y 2011. En el estudio se incluyeron un total de 32 benzodiazepinas: 13 de acción corta ($t_{1/2}$ menor a 24 hrs), 15 de acción larga ($t_{1/2}$ mayor a 24 hrs), y 4 fármacos Z. Para estimar la utilización de drogas, se utilizó la duración de la prescripción y la dosis diaria definida (DDD), recomendado por la OMS. Aquellos pacientes que recibían más de una DDD, se incluyeron para investigar el patrón de sobredosificación. El análisis de los datos se realizó por unidad de reclamo o unidad de paciente, además de análisis por sexo, grupo etario (18 a 64, y mayores de 65 años), entorno (hospitalizados y ambulatorios), clasificación de benzodiazepinas, tiempo de prescripción (>1, >30, >90, o >180 días), departamento visitado (psiquiátrico y no psiquiátrico), y el tipo de institución médica (clínicas y hospitales generales). Se incluyeron 22.361.449 pacientes mediante un muestreo aleatorio del 5% cada año. De éstos, 1.989.263 tenían reclamos (94,6% pacientes ambulatorios y 5,4% de pacientes hospitalizados). La prevalencia promedio de prescripción fue de 23,7%, 7,9%, 4,7% y 3,2% (>1 día de suministro, >30 días de suministro, >90 días de suministro, y >180 días de suministro respectivamente). Las tendencias durante los 5 años de estudio fueron similares, pero hubo una ligera disminución en la prescripción mayor a 1 día y aumento del resto. El promedio de la prescripción por año fue de 129 días para los adultos mayores y de 62 días para los menores de 64 años. Entre la población de estudio que tenía prescripción anual de al menos una vez, el 87,7% (20,8% / 23,7%) fue en departamentos no psiquiátricos, y solamente el 5,6% (1,3% / 23,7%) fueron por psiquiátricos, el resto (6,7%) fueron por visita de ambos departamentos (1,67% / 23,7%). Las clínicas fueron los proveedores más frecuentes con un 76,5%. La prescripción fue mayor en mujeres que en hombres, y en adultos mayores que en menores de 64 años. Las enfermedades mentales fueron la causa de prescripción más frecuente tanto en pacientes ambulatorios como en hospitalizados en departamentos psiquiátricos, pero las enfermedades gastrointestinales fueron la primera indicación ambulatoria en los departamentos no psiquiátricos, seguido por la hipertensión arterial esencial. En términos de dosificación promedio por día en pacientes ambulatorios, la dosis fue menor que la DDD establecida por la OMS, sin embargo, en pacientes hospitalizados fue ligeramente mayor. El consumo fue aproximadamente 4 veces superior en adultos mayores. La proporción de prescripción de benzodiazepinas de acción corta y prolongada fue similar para los sujetos con una nueva prescripción⁽³⁶⁾.

En una serie de casos realizadas por DuPont et al., se realizaron encuestas telefónicas a un total de 142 pacientes que habían sido sometidos a un ensayo clínico con alprazolam por un período promedio de 27 semanas, incluyendo el programa de desprescripción del fármaco. El objetivo

fue medir la cantidad de pacientes en los que se pudo desprescribir con éxito la benzodiacepina dentro de los 5 centros hospitalarios donde se realizó el ensayo (sitios de la A a la E). En todos los sitios, se utilizó como técnica de desprescripción un plan de reducción escalonada de la dosis. En dos de ellos además se aplicó terapia cognitiva conductual y sesiones de control de síntomas (sitios B y C). Los resultados de las encuestas mostraron que en un 50% de los pacientes se logró una reducción de la dosis al final del programa (de 5,1 mg diarios a 2,7 mg). Igualmente cuando se compararon los 5 sitios, se encontró que donde se aplicó terapia cognitiva conductual y sesiones de control de síntomas, el índice de desprescripción fue de entre el 90-95 %, mientras que en los 3 restantes el índice fue de un 37 a un 21% ⁽³⁷⁾.

Rubio y cols. realizaron un análisis secundario de un estudio prospectivo cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de la pregabalina como terapia gradual en la desprescripción de benzodiacepinas utilizando la escala MOS sleep scale para medir la calidad subjetiva del sueño. De los 480 pacientes elegidos, 282 cumplían los criterios de inclusión. De éstos, 71 (25,2%) abandonaron el estudio. La dosis promedio de pregabalina fue 315 +/- 166 mg/día al final de la prueba. Se observó una mejoría clínicamente significativa en los resultados del sueño en el punto final, con una reducción total del puntaje de 55.8 +/- 18.9 a 25.1 +/- 18.0 luego de las 12 semanas (es decir, una reducción del 55%, $p < 0,001$)⁽³⁸⁾.

DISCUSIÓN

Las benzodiacepinas se utilizan ampliamente en nuestro país y en el resto del mundo, desde su lanzamiento al mercado en la década de los 60 y su posterior popularización en las décadas de los 70 y 80 ⁽³⁹⁾. Dado que su uso no contaba con pautas específicas para su prescripción y a pesar del creciente conocimiento sobre la dependencia y tolerancia que causan a largo plazo y los efectos adversos asociados, su uso continuó siendo elevado. En la década de los 90, muchos países europeos comenzaron a relacionar la prescripción masiva de las benzodiacepinas como un problema de salud pública. La tendencia en su prescripción provocó un uso masivo de las benzodiacepinas especialmente creciente en población joven entre 30 y 40 años de edad, así como en adultos mayores. Esto obedece a la transición en la visión histórica de los profesionales sobre las benzodiacepinas, que han pasado de verse como fármacos seguros y útiles en múltiples indicaciones, a considerar su uso como un problema de salud pública y de utilidad limitada principalmente al corto plazo⁽⁴⁰⁾.

No se encontró evidencia científica significativa acerca de eficacia y efectividad de las benzodiacepinas a largo plazo. Esta falta de evidencia se debe principalmente a falencias

metodológicas, como son tamaños muestrales pequeños, tiempos de seguimiento insuficientes y heterogeneidad de las benzodiacepinas utilizadas en los ensayos.

Las benzodiacepinas demostraron ser eficaces en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y el insomnio. En cuanto a su uso como hipnótico, la eficacia disminuye al cabo de 4 semanas, al igual que sucede en el tratamiento para la ansiedad generalizada. Para el tratamiento de esta última, la terapia psicológica es el único tratamiento que mantiene su eficacia a largo plazo ⁽¹⁷⁾. Se han comparado con otras alternativas farmacológicas de escaso uso, por ejemplo etifoxine. Este fármaco para el tratamiento del trastorno adaptativo con ansiedad mostró mayor eficacia que alprazolam, se asoció con menos efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central y no presentó efecto rebote. Este medicamento demostró tener la ventaja de actuar tanto de manera directa como indirecta, no habiéndose descrito dependencia en la literatura.⁽¹³⁾ Sin embargo, es de muy escaso uso y no está disponible en el mercado.

Estudios sobre prescripción y efectividad demostraron que las benzodiacepinas sólo tienen beneficio a corto plazo para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Si bien algunas demostraron mejor tolerabilidad y menos efectos residuales durante el día, como es el caso de triazolam, brotizolam, quazepam, flurazepam, temazepam y estazolam, pierden eficacia progresivamente con su uso prolongado (mayor a 4 semanas) ^(14,16,18,19). Las terapias cognitivo conductuales, técnicas de relajación y control de síntomas, son ampliamente más efectivas a largo plazo para el tratamiento de la ansiedad generalizada ^(17,29).

Un aspecto destacable con respecto a la seguridad de las benzodiazepinas es que su uso continuo se acompaña inevitablemente del desarrollo de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia, incluso a bajas dosis y a corto plazo ⁽²⁰⁾. El síndrome de abstinencia es un fenómeno de “rebote” dosis dependiente y su duración e intensidad están determinados por la potencia y vida media de la benzodiacepina utilizada: las de vida media corta y alta potencia tienen un efecto negativo más marcado que las de vida media larga y menor potencia. Los síntomas de abstinencia son debidos a un efecto de rebote ante la suspensión o reducción brusca de la dosis. Pueden ser severos en su intensidad pero tienden a disminuir al cabo de 5-15 días. El síndrome de abstinencia luego de la retirada de las benzodiacepinas puede presentarse con síntomas que se dividen en 3 categorías: psicológicos (ansiedad, angustia, irritabilidad, insomnio, psicosis, disforia), corporales (cefaleas, náuseas, temblores, palpitaciones, vértigo, sudoración y espasmos musculares severos) y disturbios perceptivos (hipersensibilidad a la luz, al sonido y táctil, dolores, despersonalización, sensación de movimiento, gusto metálico). También se ha descrito agorafobia, ataques de pánico y depresión. Esta sintomatología se da incluso a dosis terapéuticas, pero se ven más frecuentemente en la retirada del fármaco luego del uso a largo

plazo. La gravedad del síndrome de abstinencia está condicionada por la personalidad del individuo, el consumo de alcohol y otras sustancias y por la vida media de eliminación del fármaco, siendo las de vida media corta las que se relacionan con mayor gravedad. En lo que concierne a la tolerancia, en pacientes tratados a largo plazo con benzodiazepinas, los efectos ansiolíticos se redujeron críticamente, y la memoria a corto plazo se vio afectada de manera persistente. En una dosis supratrapéutica, como en el caso de una sobredosis por benzodiazepinas, se observa un rápido desarrollo de tolerancia del mismo modo que en el uso prolongado ⁽²⁰⁾.

Actualmente, las benzodiazepinas son los fármacos más recetados para la ansiedad y se estima que un 2.5% de la población adulta consume las mismas. Se utilizan de manera crónica, principalmente en adultos mayores representando un 42% de la población, siendo su consumo en mayores de 65 años 2,9 veces superior que en la población joven, y en los mayores de 75 años es 4 veces mayor ⁽³¹⁾. Aquellos con comorbilidades médicas, patologías psiquiátricas, polifarmacia y sexo femenino son las poblaciones más vulnerables a los efectos adversos a largo plazo, incluidas las caídas. El uso de benzodiazepinas podría ser un factor independiente para caídas y fracturas de cadera en los adultos mayores, sin embargo esta asociación puede estar influenciada por factores de confusión, la dosis utilizada, la duración de la terapia y la vida media, por lo que sería adecuado estudios para valorar causalidad. Las que se han asociado más frecuentemente con las caídas en este grupo etario son alprazolam y lorazepam; presentando un pico de incidencia en las primeras 2 horas desde la dosis. El mayor índice de caídas se da en la noche en pacientes que consumen hipnóticos de semivida de eliminación menores de 12h. Se ve una alta tasa de caídas en los primeros 30 días de tratamiento, presentando un pico en los primeros 7 días. Del mismo modo, los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos cognitivos y motores, incluso llegando a ser mal diagnosticados de presentar demencia ⁽¹⁰⁾.

El consumo de benzodiazepinas genera somnolencia, afecta la memoria, el tiempo de reacción y la función psicomotora. El deterioro psicomotor se asocia a un aumento de 3 veces del riesgo de sufrir un accidente de tránsito. Una dosis de lorazepam 2 mg diaria se asoció a mayor desviación estándar lateral del carril que una concentración en sangre de alcohol de 0,05% ⁽⁴¹⁾. Si bien se sabe que las benzodiazepinas disminuyen el tiempo de respuesta psicomotriz, no se encontraron estudios epidemiológicos de su relación con accidentes de tránsito. Sería conveniente realizar estudios que evalúen la asociación entre el uso de benzodiazepinas y siniestros de tránsito, que pudieran aportar información para la generación de políticas de prevención de manejo bajo el efecto de estos fármacos.

Las benzodiacepinas se utilizan en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, ya que también son depresoras del sistema nervioso central, pero en dosis elevadas pueden causar una disminución del nivel de conciencia, llegando incluso al delirio ⁽²³⁾.

Dado que la mayoría de los medicamentos que contienen benzodiacepinas son de venta bajo receta de psicofármacos, su uso está fuertemente ligado a su prescripción. Por tanto, una parte importante de las estrategias para disminuir la exposición poblacional deben ir dirigidas a modificar hábitos prescriptivos y estimular conciencia de desprescripción en los profesionales prescriptores. En este sentido, se describen actividades de desprescripción no estructuradas, y otras de tipo estructuradas. Los 4 estudios hallados en nuestra búsqueda que evaluaron intervenciones no estructuradas con cartas informativas como estrategia para la desprescripción nos permiten afirmar que se trata de una buena medida, sobre todo cuando la información que se brinda es personalizada teniendo en cuenta las características del paciente, generando en éste una actitud activa que lo lleve a adherirse e involucrarse más en este proceso. Brindar información al paciente respecto a la necesidad de retirada del fármaco, efectos post retirada y soluciones a síntomas que puedan presentarse, resultó ser una medida eficaz a largo plazo ^(10,27,30,33,34). Para facilitar la desprescripción se pueden utilizar fármacos alternativos como pregabalina y gabapentina que disminuyen la severidad y los síntomas de abstinencia, así como mejoría en la función cognitiva ^(25,26). Buspirona e imipramina demostraron disminuir los síntomas asociados a la retirada, pero no disminuyeron la gravedad de los mismos. De estos dos, imipramina demostró ser más eficaz ⁽²⁹⁾. Las intervenciones estructuradas con terapia cognitivo conductual y técnicas de relajación, demostraron ser más eficaces que solo la reducción gradual de dosis de benzodiacepinas y constituyen una estrategia fundamental en el abordaje integral de la desprescripción ^(28,32,33). A su vez, los tres métodos combinados fueron aún más eficaces en reducir los síntomas post retirada.

Estudios nacionales informan un alto consumo de estos fármacos, y según una serie de entrevistas realizadas a profesionales de la salud por Bielli et al en el año 2017, se observa que en el primer nivel de atención se prescriben ampliamente, sobre todo en adultos mayores como hipnóticos y ansiolíticos por tiempo prolongado. Parte de esta problemática radica en que se prescriben de manera errónea para situaciones banales como el estrés diario, tensión muscular y para insomnio como tratamiento de primera línea, sin antes indicar medidas higiénicas o proporcionar herramientas de terapia psicológica. Además se deberían evaluar las causas subyacentes al insomnio tales como patologías médicas y fármacos. Esta conducta conduce a la medicalización de la sociedad y a la generación de patologías por medicamentos⁽⁴⁰⁾.

No se encontraron estudios farmacoeconómicos que evalúen el coste generado por el consumo de las benzodiacepinas y por los efectos adversos asociados al mismo.

En Uruguay existen datos de consumo, aunque son recientes y escasos. Si bien existen recomendaciones para su uso ⁽⁶⁾, no contamos con un protocolo estandarizado a nivel nacional con indicaciones, perfil más apropiado para cada una, tiempo de tratamiento, dosis a utilizar y estrategias para su retirada.

RECOMENDACIONES

Para establecer estrategias de uso adecuado de benzodiazepinas, debemos basarnos en conceptos de prevención cuaternaria, entendiendo como tal a las medidas que tienden a evitar o disminuir el perjuicio y la iatrogenia provocada por la intervención médica ⁽⁴²⁾. Se deberá evaluar el balance riesgo-beneficio y si es adecuado indicar tratamiento farmacológico con benzodiacepinas, y es de jerarquía realizar una prescripción responsable y adecuada a la patología que se pretende tratar e indicar cuando el paciente tenga un malestar significativo con alteración en su funcionamiento. Esto supone que deben utilizarse dentro de las indicaciones aprobadas, así como también respetar los tiempos y condiciones de uso para las que han demostrado ser eficaces. No deberían ser utilizadas por un período mayor a 4-8 semanas para ansiedad y 8-12 para insomnio, incluyendo el tiempo de retirada de las mismas ^(10, 43, 44).

En cuanto al tratamiento del insomnio, se debe enfatizar las medidas de higiene del sueño ⁽⁴⁵⁾, tratar los problemas médicos subyacentes que perturban el sueño, así como evaluar el ambiente para dormir y la medicación que potencialmente pueda contribuir al insomnio. Es importante el seguimiento estrecho de los pacientes una vez iniciado el tratamiento, para evaluar la pertinencia de su continuación, efectos adversos y la aparición de dependencia.

Al momento de la prescripción, se debe comunicar al paciente un plan de retirada, lo más recomendable es que sea en forma escrita e incluya información acerca de los potenciales efectos adversos de su uso a corto y largo plazo⁽¹⁰⁾. El enfoque debe ser individualizado según la edad y las comorbilidades del paciente y se debe evitar la asociación de dos o más benzodiacepinas. La estrategia principal a plantearse, tanto frente al adulto mayor como pacientes jóvenes con consumo prolongado (mayor a 4 semanas), es la reducción gradual de la dosis hasta la retirada completa del fármaco. La reducción escalonada de la dosis por sí sola resulta poco eficaz, por lo que es adecuado implementar un abordaje multifactorial por medio de un programa de desprescripción, que incluya herramientas tanto farmacológicas como terapias psicológicas. Existen diferentes estrategias para implementar al momento de ofrecer un plan de

reducción de la dosis. Los principales métodos descritos se basan en una reducción de la dosis en un 25% cada 1-2 semanas hasta alcanzar la mínima dosificación disponible, para luego provocar en forma progresiva el cese de la medicación. Otras alternativas son en base a una reducción del 25% en forma semanal por 3 semanas y luego reducir un 12,5% por 2 semanas hasta la retirada. Otra variante de esta última consiste en una reducción del 25% cada 2 semanas por un periodo de 6 semanas y luego disminuir la dosis en un 12,5% por 2 semanas ^(33,46).

Una de las estrategias a considerar para la desprescripción es el cambio a benzodiacepinas de acción prolongada⁽¹⁰⁾, u otras alternativas farmacológicas como gabapentina o pregabalina ^(25,26,38). También está descrito el reemplazo con zopiclona ⁽⁴⁶⁾. Las opciones no farmacológicas por su parte ofrecen, como fue descrito anteriormente, un aumento en la eficacia si son combinadas con un plan individualizado de reducción de dosis. Las opciones incluyen, terapia cognitivo conductual, técnicas de relajación o control de síntomas, cartas o notas del personal de salud o simples intervenciones orales en consultorio ^(27,28,30,32,33,34,46).

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el seguimiento de estos pacientes. El mismo debe centrarse en la pesquisa de síntomas de abstinencia o de rebote. Se recomienda realizar seguimiento cada 1-2 semanas, en forma tanto presencial como telefónica o por otros medios (cartas, e-mails, etc). Si se observan síntomas relacionados con abstinencia que puedan provocar un malestar significativo en la calidad de vida o salud del paciente o la aparición de síntomas de rebote, se debe poner freno a la reducción y mantener la dosis del fármaco por 1-2 semanas hasta que reviertan, y así poder continuar con el programa.

Finalmente, consideramos importante que las autoridades sanitarias evalúen la necesidad de realizar un protocolo estandarizado para la prescripción y desprescripción de benzodiacepinas en Uruguay. Sería prudente concientizar por medio de campañas públicas y educación médica continua a la población general y personal de salud, respectivamente, sobre el uso responsable de las benzodiacepinas. Este problema debería ser abordado de forma multidisciplinaria para la generación de un plan multimodal de desprescripción de benzodiacepinas. También se deberían implementar políticas sanitarias que se basen en estudios, que busquen medir los costos económicos que genera su uso irracional en Uruguay.

Bibliografía

- (1) Hurlé MA, Monti J, Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. En Flórez J director. Farmacología humana. 6ta ed. España: Elsevier; 2014. p. 447-465.
- (2) Boletín Terapéutico Andaluz. Benzodiazepinas: riesgos y estrategias para su retirada. Vol 29 Número 2. 2014;29(2):10–6.
- (3) Fernández S, Lapetina A. Contacto. PhD Propos. 2015;1:1-153
- (4) Alprazolam 2 mg comprimidos: indicaciones y duración del tratamiento. Ficha técnica consultada on line en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61881/FT_61881.html
- (5) Midazolam 7,5 mg comprimidos: indicaciones y duración del tratamiento. Ficha técnica consultada on line en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59023/FT_59023.html
- (6) Bochino S. Recomendaciones prácticas para la prescripción de benzodiazepinas. Recomendaciones para el uso de benzodiazepinas en Uruguay. 2016.
- (7) Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. Rev Médica del Uruguay. 2015;31(2):112–119.
- (8) Domínguez V, Tortorella MN, Speranza N, Amigo C, Laborde A, et al. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el período 2010-2011. Rev Méd Urug [Internet]. 2015;31(1):32–38.
- (9) Danza A, Rodríguez M, López M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. Rev Méd Urug. 2015;31(2):120–127.
- (10) Azparren Andía A, García Romero I. Estrategias para la desprescripción de benzodiazepinas. Boletín Inf Farmacoter Navarra. 2014;22:1–13.
- (11) Martínez M, González M, Cano R, Caniego R, Lara R Muharram R. Estrategias en la retirada de benzodiazepinas: Otras alternativas. Bol Farmacoter Castilla la Mancha. 2012;XIII(Tabla 1):1–8.

- (12) Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Jul;24(4):214–22.
- (13) Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015 Jan 27;32(1):57–68.
- (14) Yan X, Huang S, Ma C, Shen Y, Gu N, Chen H, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, controlled trial on brotizolam intervention in outpatients with insomnia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013 Oct 22;17(4):239–43.
- (15) Van Marwijk H, Allick G, Wegman F, Bax A, Riphagen II. Alprazolam for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD007139.
- (16) Ferini Strambi L, Marelli S, Zucconi M, Galbiati A, Biggio G. Effects of different doses of triazolam in the middle-of-the-night insomnia: a double-blind, randomized, parallel group study. *J Neurol*. 2017 Jul 5;264(7):1362–9.
- (17) Lindsay WR, Gamsu C V, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA. A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br J Clin Psychol*. 1987 Feb;26 (Pt 1):3–15.
- (18) Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Kales JD. Quazepam and temazepam: effects of short- and intermediate-term use and withdrawal. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Mar 2018 Oct 7;39(3):345–52.
- (19) Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby J, Kales JD. Quazepam and flurazepam: long-term use and extended withdrawal. *Clin Pharmacol Ther*. 1982 Dec;32(6):781–8.
- (20) Lader M, File S. The biological basis of benzodiazepine dependence. *Psychol Med*. 1987 Aug;17(3):539–47.
- (21) Bulat T, Castle SC, Rutledge M, Quigley P. Clinical practice algorithms: medication management to reduce fall risk in the elderly--Part 3, benzodiazepines, cardiovascular agents, and antidepressants. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008 Feb;20(2):55–62.
- (22) Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, et al. Risk of Fractures Requiring Hospitalization After an Initial Prescription for Zolpidem,

- Alprazolam, Lorazepam, or Diazepam in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Oct; 59(10):1883–90.
- (23) Moore PW, Donovan JW, Burkhart KK, Waskin JA, Hieger MA, Adkins AR, et al. Safety and Efficacy of Flumazenil for Reversal of Iatrogenic Benzodiazepine-Associated Delirium Toxicity During Treatment of Alcohol Withdrawal, a Retrospective Review at One Center. *J Med Toxicol*. 2014 Jun 12;10(2):126–32.
- (24) Takaesu Y, Komada Y, Asaoka S, Kagimura T, Inoue Y. Factors Associated with Long-Term Use of Hypnotics among Patients with Chronic Insomnia. Xia Y, editor. *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e113753.
- (25) Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2012 Apr 21;26(4):461–70.
- (26) Bobes J, Rubio G, Terán A, Cervera G, López-Gómez V, Vilardaga I, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *Eur Psychiatry* . 2012 May ;27(4):301–7.
- (27) Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2011 Sep 1;61(590):e573–8.
- (28) Otto MW, McHugh RK, Simon NM, Farach FJ, Worthington JJ, Pollack MH. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behav Res Ther*. 2010 Aug;48(8):720–7.
- (29) Rickels K, DeMartinis N, García-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry*. 2000 Dec; 157(12):1973–9.
- (30) Ten Wolde GB, Dijkstra A, van Empelen P, van den Hout W, Neven AK, Zitman F. Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2008 Apr;103(4):662–70.

- (31) Ten Wolde GB, Dijkstra A, Van Empelen P, Knuistingh Neven A, Zitman FG. Psychological determinants of the intention to educate patients about benzodiazepines. *Pharm World Sci*. 2008 Aug 18 ;30(4):336–42.
- (32) Vicens C, Socias I, Mateu C, Leiva A, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: A protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Fam Pract* . 2011 Dec 20;12(1):23.
- (33) Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016 Feb 28;66(643):e85-91.
- (34) Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract*. 1994 Sep;44(386):408–12.
- (35) Siriwardena AN, Apekey T, Tilling M, Dyas J V, Middleton H, Ørner R. General practitioners' preferences for managing insomnia and opportunities for reducing hypnotic prescribing. *J Eval Clin Pract*. 2010 Aug 10;16(4):731–7.
- (36) Oh S-H, Oh KS, Lee K-U, Woo J-M, Lee B-C, Hwang JS, et al. In-depth investigation for prescribing trends of benzodiazepines in South Korea. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014 Jun 1; 52(6):460–70.
- (37) DuPont RL, Swinson RP, Ballenger JC, Burrows GD, Noyes R, Rubin RT, et al. Discontinuation of alprazolam after long-term treatment of panic-related disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Oct; 12(5):352–4.
- (38) Rubio G, Bobes J, Cervera G, Terán A, Pérez M, López-Gómez V, et al. Effects of pregabalin on subjective sleep disturbance symptoms during withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Eur Addict Res*. 2011;17(5):262–70.
- (39) Shorr RI, Robin DW. Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging*. 1994 Jan; 4(1):9–20.
- (40) Bielli A, Bacci P, Bruno G, Calisto N, Navarro S. La controversia científico-técnica sobre las benzodiacepinas en profesionales de la salud pública de Uruguay. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2017;27(4):933–58

- (41) Moták L, Bayssac L, Taillard J, Sagaspe P, Huet N, Terrier P, et al. Naturalistic conversation improves daytime motorway driving performance under a benzodiazepine: A randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled study. *Accid Anal Prev*. 2014 Jun;67:61–6.
- (42) Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamoule M. Quaternary prevention: a task of the general practitioner. *Prim Care*. 2010;10(18):350–4.
- (43) NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE Clin Guidel CG113. 2011;(January).
- (44) Alamo C, Alonso M, Cañellas F, Martín B, Pérez H, Romero O, et al. Insomnio. En Martínez J, Lozano J, coordinadores. *Pautas de actuación y seguimiento, FFOMC*. España; 2015. p. 1-82.
- (45) National Sleep Foundation. 2005 adult sleep habits and styles. NSF. 2005; (March).
- (46) Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018;64(5):339–51.