



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
USO Y ABUSO DE BENZODIAZEPINAS**

Autor: Carlos Núñez de la Calle

Tutor: Paloma Bermejo Bescós

Convocatoria: Julio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	1
2.1 Perfil farmacológico	2
2.2 Aplicaciones terapéuticas	5
2.3 Reacciones adversas	6
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
5.1 Generalidades de uso	7
5.2 Relación entre el uso de benzodiazepinas y demencia	8
5.3 Asociación entre el uso de benzodiazepinas y mortalidad	11
5.4 Uso de benzodiazepinas en ansiedad.....	12
5.5 Abuso.....	13
5.6 Estrategias de deshabitación de benzodiazepinas.....	14
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFIA	19

1. RESUMEN

Las benzodiazepinas (BZDs) son fármacos ampliamente prescritos en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. Destacan ciertas características de su uso: la duración excesiva de los tratamientos y la población que más frecuentemente las usa, ancianos y mujeres. Los ancianos son uno de los colectivos en los que el uso de BZDs puede ocasionar más frecuentemente efectos adversos (caídas, decline cognitivo, somnolencia, confusión, dependencia, tolerancia...)

Numerosos estudios establecen una relación entre el uso de BZDs y mortalidad incrementada, y otros relacionan el uso con aparición de demencia.

En cuanto al abuso de BZDs, existen dos patrones claramente diferenciados; abuso deliberado con fines recreacionales o de alivio de abstinencia y abuso no intencionado por parte de individuos que usan las BDZs de forma incorrecta en cuanto a duración o dosis tras la prescripción facultativa inicial.

El uso a largo plazo en trastornos de ansiedad no está recomendado por la posibilidad de abuso y dependencia, además de ausencia de efectos antidepresivos (frecuente comorbilidad ansiedad-depresión) mientras que son muy efectivas en el manejo a corto plazo de esta patología.

El abandono brusco del tratamiento con BZDs puede causar síndrome de abstinencia, por lo que la retirada debe darse de forma gradual. Existen otras estrategias que se pueden emplear para el abandono del tratamiento, como sustitución con otra BZD, uso de coadyuvantes farmacológicos, terapia cognitivo-conductual, tratamiento continuado con BZDs, y la más novedosa, uso de flumazenilo.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El químico Leo Sternbach identificó la primera BZD, el clordiazepoxido, en 1955 mientras trabajaba en Hoffman-La Roche en la búsqueda de nuevos tranquilizantes. Este fármaco se comercializó en 1960 con el nombre comercial de *Librium*. Mientras tanto, el laboratorio empezó a trabajar en modificaciones moleculares para mejorar la actividad del clordiazepoxido, sintetizando así el diazepam que se comercializó como *Valium* en 1963. Ambos tuvieron una buena acogida y ocuparon el nicho terapéutico de los antiguos hipnóticos y sedantes en 1970, siendo al principio muy bien aceptados por los médicos, aumentando su popularidad y la demanda por parte de los pacientes, ya que satisfacieron una necesidad que no estaba siendo cubierta por otros psicofármacos

para tratar enfermedades mentales. Hasta que las BZDs llegaron, los únicos fármacos para tratar la ansiedad y el insomnio eran el hidrato de cloral, reserpina, barbitúricos y el meprobamato, los cuales no tenían una relación beneficio riesgo adecuada.

Al principio de su comercialización, las BZDs parecían tener menor posibilidad de crear dependencia y ser menos tóxicas que sus alternativas farmacológicas. Además, tienen la gran ventaja de no provocar depresión respiratoria si no son combinadas con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), efecto adverso que sí ocurría con los barbitúricos, pudiendo llegar a causar la muerte.

En este contexto, las BZDs se convirtieron entre mediados y finales de los 70 en los fármacos más frecuentemente prescritos con alrededor de cuarenta billones de dosis consumidas anualmente. Fue ya en la década de los 80 cuando los profesionales sanitarios empezaron a discernir la posibilidad de abuso o dependencia (1).

2.1 Perfil farmacológico

Las BZDs son moduladores alostéricos positivos sobre los receptores $GABA_A$, los cuales median la transmisión sináptica inhibitoria en el SNC. El receptor $GABA_A$ es un heteropentámero glicoproteico que constituye un canal selectivo para el paso de aniones cloruro. Se han conseguido clonar hasta 19 subunidades diferentes del receptor $GABA_A$: $\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , μ , π y $\rho 1-3$ (2). A pesar de que las combinaciones que se podrían dar con todos los tipos de subunidades son numerosas, solo se han descrito una docena (3). La más habitual con diferencia es la $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, seguida por $\alpha 2\beta 3\gamma 2$. El neurotransmisor ácido gamma amino butírico (GABA) interacciona con el receptor entre las subunidades α y β , mientras que las BZDs se unen en la interfase α - γ .

La existencia de diferentes combinaciones hace que exista variedad en cuanto a las propiedades del receptor a nivel de afinidad por moduladores y ligandos, sensibilidad a fármacos, cinética de apertura del canal o localización subcelular.

Análisis conductuales llevados a cabo con ratones mutantes para subunidades de receptores $GABA_A$ indican que los receptores con subunidades $\alpha 1$ median efectos anticonvulsivos, hipnóticos y adictivos, mientras que los ansiolíticos son mediados por receptores que contienen subunidades $\alpha 2$. Los que contienen subunidades $\alpha 2$, 3 , y 5 están implicados en la miorelajación y los que contienen subunidades 1 y 5 median los efectos amnésicos. Así, si se hubiera conseguido sintetizar BZDs con selectividad para receptores $GABA_A$ con subunidades $\alpha 2$, podríamos disponer de fármacos ansiolíticos que carecieran de efectos hipnótico-sedantes o amnésicos (2).

En cuanto a la localización tisular del complejo de receptores GABA_A, estos receptores están distribuidos ampliamente por todo el SNC, pero se concentran en medula espinal, tronco cerebral, tálamo, cerebelo y áreas subcorticales como el hipocampo, amígdala y corteza cerebral, habiéndose visto una especial implicación de estas tres últimas estructuras en los circuitos neuronales de la ansiedad. Además, la neurotransmisión GABAérgica en la amígdala modula circuitos excitatorios glutamatérgicos y el factor liberador de corticotropina, pudiendo ser estos hechos responsables de algunos de los efectos ansiolíticos inmediatos causados por las BZDs (3,4).

La activación del receptor ionotrópico GABA_A por su ligando endógeno ocasiona la apertura del canal. La consiguiente entrada de aniones cloruro al axoplasma provoca la hiperpolarización del axolema, de tal manera que la excitabilidad neuronal se ve reducida.

El mecanismo de acción de las BZDs consiste en la unión de estas en un sitio regulador del receptor GABA_A, denominado receptor de BZDs. Estos receptores son distintos al sitio de unión del GABA. Esta unión provoca un aumento en la afinidad del GABA por el receptor GABA_A, de manera que se incrementa la frecuencia de apertura del canal(2).

En la neurona postináptica el receptor GABA_A se encuentra tanto a nivel de la sinapsis como extrasinápticamente, por lo que el GABA puede actuar tanto como transmisor rápido de punto a punto, como siguiendo una pauta de neuromodulador a distancia, ya que los receptores extrasinápticos pueden ser activados tónicamente por el GABA que difunde desde la sinapsis y escapa al metabolismo. Estos receptores GABA_A extrasinápticos contienen subunidades $\alpha 4$, $\alpha 6$ y δ , lo cual les hace muy sensibles a anestésicos generales y etanol. Además estos receptores sufren menor desensibilización(2).

Se plantea la posible existencia de ligandos endógenos del receptor de BZDs, dado que el flumazenilo, un antagonista del receptor, ejerce efecto tanto *in vitro* como *in vivo* en ausencia de BZDs. Así, debe existir una activación de los sitios de BZDs por uno o más ligandos endógenos, si bien es posible que el flumazenilo tenga cierta actividad agonista o agonista inverso en algunos subtipos de la familia de receptores GABA_A según la subunidad α que exista o en ciertas patologías en los que estos se hayan modificado.

Los ligandos endógenos se denominan endozepinas, y se conocen las β -carbolinas, oleamidas y el péptido inhibidor de la unión de diazepam (DBI). El origen de las endozepinas está por determinar, no se conoce si se generan en el sistema nervioso, son

generadas de forma artificial por los procedimientos de extracción de los tejidos, provienen de la dieta, plantas medicinales o son productos de la flora intestinal (2,5).

En cuanto a la farmacocinética, las BDZ tienen buena absorción por vía oral, variando el tiempo de pico plasmático (t_{max}) según su liposolubilidad. Hay que tener en cuenta que cuanto más lipófila sea la BZD en cuestión mayor será la tasa de absorción y más rápido el efecto.

En su distribución, las BZDs se unen intensamente a proteínas plasmáticas, concretamente al sitio II de la albumina. La gran liposolubilidad de las BZDs propicia que estas se puedan acumular en áreas ricas en lípidos como el SNC y el tejido adiposo. Dada la facilidad de las BZDs para atravesar barrera hematoencefálica por su liposolubilidad, se establece rápidamente un equilibrio entre concentración plasmática y cerebral. Así, la duración del efecto tras dosis única intravenosa de BZDs altamente liposolubles no se relaciona siempre con la semivida de eliminación, pudiendo darse incluso la paradoja que la duración de efecto sea menor para una BZD de semivida menor que otra (4).

La mayoría de BZDs sufren metabolismo oxidativo de fase 1 por enzimas del citocromo P450 como CYP3A4 o CYP2C19, para ser luego conjugadas con ácido glucurónico por las enzimas UGT2B15, UGT2B7 o UGT1A9 en la fase de conjugación y ser excretadas vía renal (6).

Las BZDs se pueden clasificar por su vida media, su inicio de acción y su potencia (tabla 1). En cuanto a la semivida, se las clasifica como acción corta (<6 horas), media (6-24 horas) y larga (>24horas). En cuanto inicio de acción, pueden ser de inicio rápido (0,5-1h), intermedio (1-3h) o lento (>3h). Por su potencia, las BZDs se clasifican en base a la dosis equivalente de diazepam. Los dos primeros parámetros de clasificación son muy relevantes, dado que fundamentan la adecuación para tratar distintos trastornos: BZDs de inicio rápido y acción corta para el insomnio de conciliación y crisis de ansiedad; BZDs de inicio lento y acción larga para trastornos de ansiedad generalizada (TAG) e insomnio de mantenimiento o despertar precoz (7).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de BZDs

	Semivida (h)	Inicio de acción (p.o.)	Metabolismo	Potencia y dosis equivalente a 5 mg de diazepam	Indicación
Triazolam	2-4(Corta)	Rápido	Oxidación	0,12-0,25	Hipnótico
Midazolam	1-3 (Corta)	Rápido	Oxidación	Alta. 7,5	Hipnótico
Alprazolam	11-13 (Intermedia)	Rápido	Oxidación	Alta.0,25-0,5	Ansiolítico
Lorazepam	12(Intermedia)	Intermedio-lento	Conjugación	Alta. 0,5-1	Hipnótico y ansiolítico
Lormetazepam	10(Intermedia)	Rápido	Conjugación	0,5-1	Hipnótico
Clorazepato	30-60(Larga)	Rápido	Oxidación	7,5	Hipnótico y ansiolítico
Diazepam	15-60(Larga)	Rápido.	Oxidación	Baja. 5	Ansiolítico

Adaptado de Montes Gómez y colaboradores (7)

2.2 Aplicaciones terapéuticas

Las BZDs tienen diferentes acciones farmacológicas (2,4):

- Ansiolítica: uso en estados de ansiedad aguda, urgencias conductuales, endoscopias y como medicación prequirúrgica.
- Hipnótica
- Miorrelajante: uso en distonia, discinesia, hipertonia y espasticidad. Efecto a nivel de medula espinal, formación reticular activadora descendente del tronco encefálico, ganglios basales y cerebelo.
- Amnesia anterógrada: consiste en la imposibilidad de recordar acontecimientos vividos cuando se está bajo el efecto de BZDs. Esto permite la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos menores sin que estos dejen un recuerdo desagradable, pero también fundamenta el uso criminal en casos de agresión sexual.
- Anticonvulsivante y antiepiléptica: frente a convulsiones originadas por agentes tóxicos, pero también para convulsiones febriles, síndrome de abstinencia alcohólico y de barbitúricos.

Cabe mencionar que las dosis que se deben administrar para conseguir los efectos miorrelajante y anticonvulsivante son altas, superiores a las necesarias para conseguir el resto de efectos. Con respecto a estos, el efecto hipnótico aparece a dosis mayores que el ansiolítico (4).

2.3 Reacciones adversas

En cuanto a las reacciones adversas, destacan somnolencia, confusión, amnesia y deterioro de la coordinación, que puede afectar a la conducción de vehículos y favorecer las caídas sobre todo en ancianos. Hay que tener además en cuenta que las BZDs potencian el efecto de otros depresores del SNC como el alcohol (2).

A pesar de que las BZDs de semivida larga no se emplean como hipnóticos, sino las de acción corta, incluso estas últimas pueden producir al día siguiente problemas en el rendimiento laboral y capacidad de conducción. Es importante mencionar la existencia de efectos paradójicos de irritabilidad y agresividad principalmente con el uso de BZDs de semivida corta (2).

Uno de los mayores problemas del uso de BZDs, si no el mayor, es que todas producen tolerancia (por posible pérdida selectiva de receptores GABA_A con subunidad $\alpha 2$) y dependencia.

El grado de tolerancia depende tanto del número de receptores ocupados como de la duración de la ocupación de los mismos. Así, por ejemplo, pacientes epilépticos tratados con BZDs de semivida larga desarrollan una pronunciada tolerancia. Esta situación no se da cuando se usan BZDs de semivida corta para el tratamiento del insomnio, dado que la concentración plasmática a lo largo del día es baja (2).

La dependencia física que producen las BZDs supone un importante problema dado que el cese brusco del tratamiento después de semanas o meses causa efecto rebote, provocando ansiedad, insomnio, temblores, mareos, acufenos, pérdida de peso y aumento del sueño REM. La abstinencia tras la administración crónica (aunque también puede aparecer tras uso adecuado) puede llegar a provocar delirio, alucinaciones, confusión o convulsiones (2,4).

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es obtener una visión global, actualizada y basada en evidencia sobre el uso y abuso de BZDs. Dada la extensa bibliografía existente, nos centraremos en las características del uso, su relación con la demencia y mortalidad, el uso en el tratamiento de la ansiedad, el abuso y las estrategias disponibles para la deshabitación de BZDs.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando bases de datos como *PubMed* y *Google Scholar*, así como *Medscape* o *Cochrane*. Además, se ha recurrido a manuales de farmacología y bases de datos de ensayos clínicos (*clinicaltrials.gov*).

Se han realizado búsquedas avanzadas en *PubMed*, usando términos *mesh* y conectores, además de ocasionalmente emplear la herramienta de filtro con el fin de obtener como resultados ensayos clínicos en unos casos y *reviews* en otros. Las búsquedas se han centrado en artículos publicados entre el año 2000 y 2018.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Generalidades de uso

Las BZDs son fármacos ampliamente prescritos, como expone una encuesta realizada a 5633 individuos por el Servicio Canario de la Salud que muestra que cerca del 10% de la población ha consumido una BZD en el mes anterior a la encuesta. Informes de uso de la AEMPS indican que la tendencia de uso de BZDs fue ascendente entre 2000 y 2012, dándose un incremento de un 57,4% en el uso de ansiolíticos e hipnóticos, destacando por su frecuencia de uso las BDZs de acción media, seguidas de las de acción larga. La prevalencia de uso de hipnótico-sedantes en la población general española en el año 2011 fue de un 11,4% (8,9).

Estos informes mencionan otros hechos interesantes como que el consumo de ansiolíticos en España está por encima de la media europea, y que solo en España se da mayor uso de BZDs ansiolíticas que hipnóticas. Esto se podría explicar ya que se ha visto que es frecuente el uso de BZDs ansiolíticas con una pauta típica de indicación hipnótica: dosis única y nocturna de BDZs de semivida corta o intermedia (8,9).

Las BZDs son prescritas más frecuentemente por médicos de atención primaria que por psiquiatras (4,10), destacando por su mayor frecuencia de prescripción lormetazepam, lorazepam y alprazolam (9,11).

A pesar de que las BZDs son ampliamente usadas en toda la población, hay consistencia en cuanto a mayor uso en mujeres y ancianos (12). Las mujeres representan desde las dos terceras partes (11,13,14) hasta un 74% (10) de la totalidad de los usuarios en diferentes estudios.

Con respecto al uso en relación con la edad, Cloos y colaboradores, en un estudio de cohortes con un tamaño muestral de 449972 individuos, observaron que dos terceras partes de los usuarios eran mayores de 50 años (13). Otros estudios encuentran la misma

tendencia: al menos un 50% de la población a partir de 85 años ha estado tratada con BZDs alguna vez según Andía y colaboradores (11) o el 16% de los pacientes con 65 años o más recibieron al menos una prescripción de BZDs en el año 2012 según Windle y colaboradores (14). Esta distribución de uso es relevante, dado que hay mayor evidencia de riesgos incrementados de las BZDs en pacientes mayores (15), lo que cuestiona la racionalidad de continuar o iniciar prescripciones de BZDs en este último grupo (13).

La duración del tratamiento con BDZs es otro factor importante a tener en cuenta. Las fichas técnicas indican que las BZDs deben usarse a la mínima dosis que sea eficaz, en monoterapia y solo en tratamientos de trastornos agudos. Su uso hipnótico está indicado en ficha técnica de 2 a 4 semanas y de 8 a 12 en ansiedad, incluyendo en estos periodos la retirada gradual. Si el tratamiento tuviera que ser más largo, sería necesario realizar un seguimiento.

El comité para seguridad de los medicamentos de la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios limita aún más la duración del tratamiento: de 2 a 4 semanas tanto para su uso hipnótico como ansiolítico, incluyendo el periodo de retirada gradual. Únicamente indican el uso en procesos graves, incapacitantes o que provoquen mucha tensión, siendo su uso inadecuado en ansiedad leve o pasajera (11).

A pesar de estas recomendaciones, que tienen como objetivo fundamental evitar el desarrollo de tolerancia y dependencia y la aparición de efectos adversos, se ha visto que la duración de los tratamientos se excede muy frecuentemente como muestran distintos artículos: un informe de la AEMPS indica que gran número de pacientes consumen dosis bajas durante periodos de más de 1 o 2 años y se ha visto en un estudio de cohortes con un gran tamaño muestral (n=449792) que un cuarto de los consumidores reciben tratamientos de más de tres meses (8,13). En relación a esto, se ha comprobado que los pacientes que recibieron tratamientos largos mejoran su salud tras abandonar el tratamiento, sobre todo en cuestiones relacionadas con efectos adversos como dificultades motoras o cognitivas (2,16).

5.2 Relación entre el uso de benzodiazepinas y demencia

Establecer una asociación causal entre el uso de BZDs y la demencia es complicado por los siguientes motivos (15):

- Llevar a cabo un ensayo clínico no es éticamente aceptable, por lo que la relación causal sólo se puede obtener por estudios observacionales. Este tipo de estudios no son los más adecuados para discernir este tipo de asociación.

- Es previsible que la fortaleza de la asociación no sea muy grande (<2). Esto hace difícil llegar a resultados estadísticamente significativos si tratamos de controlar numerosos factores de confusión.

- La demencia tiene un periodo de latencia estimado en unos 10 años. Así, un estudio diseñado para evaluar esta asociación debería valorar variables como tratamientos farmacológicos u otros factores de riesgo durante una década o más antes del diagnóstico de la demencia. Esto hace que estos estudios sean largos, complejos y costosos (17).

A pesar de esto, se han llevado a cabo numerosos estudios que apuntan a la existencia de asociación entre uso de BZDs y demencia.

Destaca un metanálisis de Zhong y colaboradores (18), basado en estudios de casos y controles anidados y cohortes prospectivas en el que pacientes que habían sido tratados con BZDs durante periodos prolongados de tiempo (aunque este uso prolongado persistiera, se diera en el pasado, o fuera reciente) tenían un riesgo incrementado de demencia frente a individuos que no habían recibido BZDs. La dosis empleada influía en el riesgo. Estos hallazgos son coherentes con los de Gage y colaboradores, obtenidos a partir del metanálisis de 9 estudios de cohortes y casos y controles (19).

Hay que valorar una limitación en el metanálisis de Zhong y colaboradores, ya que la prevalencia del uso de psicótrópos en ancianos es alta, y estos se han visto asociados con un aumento en el riesgo de demencia (15). Así, este hecho podría haber influido en la población de estudio y no se tuvo en cuenta.

Por otro lado, se ha de valorar que algunos síntomas prodrómicos de demencia, como trastornos del sueño, ansiedad y depresión pueden empezar a manifestarse diez años antes del diagnóstico de demencia. Esto puede hacer que los facultativos prescriban BZDs, de tal manera que algunos autores plantean la posibilidad de que la asociación entre uso de BZDs y demencia pueda estar causado por sesgo protopático (17,20).

Sin embargo, ciertos hechos contradicen esta última hipótesis:

- Los síntomas prodrómicos aparecen con mayor frecuencia cuando el diagnóstico de la demencia como tal se acerca. Si existiese sesgo protopático, la fortaleza de asociación en usuarios recientes de BZDs debería ser mayor que en individuos que usaron BDZs de forma prolongada en el pasado, lo cual no se dio en el metanálisis de Zhong.

- Cuando se valoraron potenciales factores de confusión (ansiedad, depresión) a la hora de hallar la fortaleza de asociación, la mayoría de los resultados se mantuvieron.

- Existe un efecto dosis-respuesta: cuanto mayor era la dosis empleada, más se incrementaba el riesgo de demencia asociado al uso de BZDs.

- Además, los resultados son coherentes con los obtenidos en un estudio de cohortes prospectivo que tuvo un seguimiento medio de 22 años, tiempo suficiente para descartar la posibilidad de sesgo protopático. En este estudio, que contó con 1134 hombres de entre 45 y 64 años al iniciar el seguimiento, Gallacher y colaboradores (21) observaron que la fortaleza de asociación era persistente y significativa tras el ajuste por posibles factores de confusión. Si bien cabe mencionar que en este caso no se mostró que hubiera un efecto dosis-respuesta, lo que hace pensar que este está limitado a un grupo susceptible y no se distribuye ampliamente en subgrupos.

Otros estudios llegan a la misma conclusión que Zhong y colaboradores en cuanto a la asociación, pero destacan otros aspectos:

- Wu y colaboradores (22) destacan la existencia de riesgo incrementado de demencia por el uso prolongado. Se llegaron a estas conclusiones tras un estudio de casos y controles equiparados que incluía a 779 individuos mayores de 45 años diagnosticados con demencia a los que se realizó un seguimiento de entre 4 y 8 años.

-Gage y colaboradores (23) seleccionaron 1796 casos de alzhéimer y 7184 controles mayores de 66 años. Valoraron el uso de BZDs durante los 5-10 años previos a la fecha de inicio del estudio y excluyeron los tratamientos iniciados menos de 5 años antes de esta fecha para disminuir la posibilidad de sesgo protopático. Los autores concluyeron que no existía riesgo incrementado de demencia en los tratamientos que no superan la duración recomendada máxima de 3 meses, mientras que si se veía incrementado para el uso continuado entre 3 y 6 meses y para más de 6 meses. El riesgo también se veía incrementado con el uso de BZDs de vida media mayor a 20 horas. El riesgo de alzhéimer se vio incrementado en un 50% en usuarios de BZDs.

- Wu y colaboradores (24) llevaron a cabo otro estudio, esta vez de casos y controles equiparados, que contó con 16706 individuos mayores de 45 años a los que se realizó un seguimiento medio de 9,1 años. Observaron una disminución del riesgo de demencia al aumentar el tiempo tras el abandono, lo que hace pensar que hay reversibilidad en pacientes que usan BZDs en tratamientos con una duración adecuada. La disminución de riesgo de demencia tras el cese no se daba en usuarios que tuvieron un tratamiento

muy prolongado. En estos, el riesgo seguía aumentado en un 65% tras más de 3 años desde el cese de la medicación.

5.3 Asociación entre el uso de benzodiazepinas y mortalidad

La tabla 2 recoge los resultados de la relación entre uso de BZDs y mortalidad aumentada. Diversos estudios epidemiológicos con diferentes tipos de poblaciones apuntan a un riesgo aumentado de mortalidad asociado al uso de BZDs.

Tabla 2. Asociación entre el uso de BZDs y mortalidad

Autor	Características	Conclusiones y resultados
Weich et al (25)	Cohortes, retrospectivo equiparado. n= 34727 pacientes con primera prescripción de ansiolíticos o hipnóticos. Seguimiento: 7,6 años.	Riesgo de muerte duplicado. Efecto dosis-respuesta. Exceso de 4 muertes asociadas con uso de BZDs por cada 100 individuos seguidos.
Drummer et al (26)	Casos y controles. n=3398 conductores con lesiones letales.	Asociación entre muerte y uso de BZDs no significativo teniendo en cuenta la presencia de otros fármacos. Resultados contradictorios con otros artículos.
Shah et al (27)	Cohortes retrospectivo. n=15270 muertes por intoxicación.	21% de muertes con involucración de BZDs, 79% por policonsumo. Solo el 3,8% de las muertes se asoció exclusivamente a BZDs. Mayor mortalidad en personas mayores de 65 años, población con problemas socioeconómicos, hombres entre 25 y 34 años y según aumenta la edad en mujeres.
Vinkers et al (28)	Cohortes prospectivo. n= 599 individuos mayores de 85 años. Seguimiento medio= 3 años.	Riesgo de muerte y de muerte asociado a fracturas no significativo. Limitación por baja incidencia.
Hausken et al (29)	Cohortes prospectivo. n= 7225 hombres y 7226 mujeres, todos consumidores de ansiolíticos o hipnóticos con edades entre 40 y 42 años. Seguimiento medio= 18 años.	Efecto dosis-respuesta. Reducción importante del riesgo tras ajuste por factores de confusión, aunque persistieron ligeramente altos, posiblemente debido a factores de confusión residuales.
Kripke et al (30)	Transversal. Cuestionario. n=1088830 participantes.	Asociación entre uso de hipnóticos y aumento de riesgo de mortalidad en 6 años. Riesgo de mortalidad tras ajuste de factores de confusión solo aumentado de forma significativa en mujeres y no en hombres. Coeficientes de riesgo aumentados asociados al uso de hipnóticos durante al menos 30 veces/mes en grupos poblacionales de mayor edad. Limitaciones: falta de especificidad en cuanto a hipnóticos.
Gossop et al (31)	Cohortes prospectivo. n= 1075 toxicómanos.	Asociación significativa entre el uso frecuente de BDZs sin prescripción y sobredosis fatal por otras drogas. Asociación persistente tras ajuste por presencia de otras drogas. BZDs involucradas en el 47% de las muertes.

5.4 Uso de benzodiazepinas en ansiedad

Los tratamientos de primera línea en la ansiedad consisten en el uso de antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y adrenalina (ISRSN) y la terapia cognitivo-conductual (TCC) (13).

Un estudio que analizó los patrones de uso de BZDs y antidepresivos en 50 ancianos con trastornos de ansiedad durante 9 años concluyó que a pesar de que se diera un aumento del uso de antidepresivos en el periodo de seguimiento, este tratamiento se daba menos de lo que se debería en este grupo de pacientes dada su seguridad en población geriátrica, mientras que más de la mitad seguían usando BZDs. Además, otro estudio del mismo autor llevado a cabo en 46 individuos de entre 61 y 95 años muestra que muchos de estos pacientes son dependientes de las BZDs por su efecto sedante, negaban o minimizaban los efectos adversos y mostraban rechazo a la retirada del tratamiento (32,33).

Estos estudios, a pesar de tener un pequeño tamaño muestral, muestran porque el uso ansiolítico de las BZDs sólo está indicado en el manejo de la ansiedad a corto plazo.

Las BZDs están asociadas con un peor resultado en el tratamiento de la ansiedad a largo plazo, por lo que no deben ser prescritas para el tratamiento de trastorno de pánico, y tampoco ser usadas durante más de 2-4 semanas en trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, el uso puede estar justificado a pesar de que la evidencia clínica de las dos últimas décadas sugiere que el uso de antidepresivos en el tratamiento de ansiedad es más efectivo (13,34).

Las BZDs están únicamente recomendadas al principio del tratamiento de los trastornos de ansiedad, hasta que el tratamiento ansiolítico con antidepresivos empieza a tener efecto. Se piensa además que la coprescripción de una BZD mejora la adherencia al tratamiento antidepresivo en el primer mes de tratamiento (16). Este hecho ha sido demostrado en un estudio a gran escala (n=43915) que expuso que existía una pequeña diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de recibir tratamiento antidepresivo de duración adecuada, siendo mayor en tratamiento coadyuvante con BZDs (35). Aun así, hay que valorar si una pequeña diferencia en la adherencia por la coadministración de BZDs y antidepresivos compensa la posibilidad de que los pacientes desarrollen dependencia. El beneficio en la adherencia no parece compensar el riesgo asociado al uso de BDZs a largo plazo ya que en el estudio, un 14,1% de los

individuos acabaron usando BZDs durante al menos un año y un 0,7% desarrollaron dependencia o adicción.

Por ello, se debe evitar la prescripción de altas dosis, indicar al paciente que tome la BZD solo si la necesita y recordarle la duración limitada del tratamiento. También se debe fomentar el uso de psicoterapia, prescripción facultativa de antidepresivos o ambos.

Cabe mencionar que por lo general no se deben prescribir BZDs a pacientes con historial de abuso de sustancias, ya que hay una mayor posibilidad de abuso.

Además de los posibles efectos adversos de las BZDs, pueden surgir otros problemas en el tratamiento ansiolítico con estos fármacos. El paciente podría asociar la mejora únicamente a la BZD y no al resto del tratamiento o podría sufrir abstinencia tras el cese aunque la posología fuera adecuada, lo que haría sospechar una recaída. En ambos casos, el paciente sufriría mayores dificultades en el cese del tratamiento. Por otro lado, las BZDs pueden aliviar en tal medida la ansiedad que podrían hacer que el paciente pierda la motivación necesaria para llevar a cabo la terapia cognitiva-conductual (13).

El uso de BZDs en coadministración con antidepresivos parece también justificado en ciertos casos de comorbilidad de ansiedad y depresión, dado que en algunos pacientes parece haber una respuesta parcial al tratamiento antidepresivo o dificultad en cuanto a tolerancia a dosis eficaces de monoterapia antidepresiva (36).

En definitiva, el uso de BZDs es muy efectivo en trastornos de ansiedad y hay estudios que apoyan su uso como coadyuvantes en el manejo a corto plazo de estos trastornos, dada su rapidez de acción y capacidad de ser usadas a demanda, mientras que el uso a largo plazo debe ser limitado por el potencial de abuso y dependencia (37).

5.5 Abuso

El abuso de BZDs se puede dividir en dos patrones (2,4,38):

- Abuso deliberado por parte de usuarios de drogas de abuso por sus efectos euforizantes en coadministración con drogas o para paliar efectos secundarios o sintomatología de abstinencia de drogas como cocaína o alcohol.

El abuso deliberado frecuentemente se inicia como un mal uso de los medicamentos prescritos por un facultativo. Los individuos con este patrón de abuso también pueden obtener las BZDs de forma ilícita.

Ciertas variables, como el efecto euforizante de la BZD (dependiente de la semivida y rapidez de acción), la tolerancia, la magnitud de sensación placentera, la posibilidad de

repetición y el precio de venta en el mercado ilegal determinan la elección de la BZD por el toxicómano. Es especialmente relevante la primera variable: suelen provocar más euforia y por tanto tienen un mayor potencial de abuso las BZDs con inicio de acción rápida y acción corta, dado que obligan a repetir la dosis frecuentemente. Teniendo en cuenta estas variables, destacan en cuanto a abuso deliberado el diazepam y el alprazolam (38).

- Abuso no intencionado: este patrón es típico en individuos que reciben una prescripción de BZDs por parte de un facultativo tras un periodo de ansiedad o insomnio y acaban usándolas de manera inapropiada, frecuentemente a dosis superiores de las pautadas o durante un periodo de tiempo mayor del indicado.

El consumo crónico sin indicación terapéutica clara (automedicación) también es frecuente, aunque muchas veces hay una prescripción inicial. Estos individuos pueden volverse dependientes físicamente de las BZDs, pero el abuso y la dependencia no son siempre mutuos. En este sentido, es relevante mencionar que pocos casos de adicción han surgido a partir del uso lícito de BZDs (4,38).

La mayoría de usuarios que abusan de forma no intencionada desconocen su dependencia física hasta que abandonan abruptamente el tratamiento. Los síntomas que experimentan tras el cese del tratamiento pueden derivar de la abstinencia o indicar una recaída del trastorno por el que se inició la toma de medicación. El síndrome de abstinencia ocasionado suele durar poco y debe ser diferenciado de una recaída en la ansiedad. Estos dos cuadros se diferencian en cuanto al lapso de tiempo entre el cese del tratamiento y la aparición de los síntomas (de días en abstinencia, a diferencia de semanas en recidiva de ansiedad), tendencia de los síntomas a mejorar en abstinencia o empeorar en recidiva ansiosa, y ciertos síntomas diferenciales como lo son la hipersensibilidad sensorial, tinnitus, temblores, mioclonias, cambios en percepción o incluso convulsiones en abstinencia.

También hemos de considerar el fenómeno de la pseudoabstinencia, una abstinencia psicológica o subjetiva que sufre el paciente como resultado de la aprensión de dejar el tratamiento(38).

5.6 Estrategias de deshabituación de benzodiazepinas

Hoy en día, existen diferentes opciones para ayudar a los pacientes a abandonar el tratamiento con BZDs y evitar que se desencadene un síndrome de abstinencia, las cuales se pueden dar de forma única o combinada.

Existen intervenciones mínimas, como el envío de una carta al paciente por parte del médico en la que se indica la necesidad de retirar el tratamiento y la pauta a seguir de forma autónoma por el paciente; intervenciones estructuradas, en las que participa personal sanitario mediante entrevistas y se puede realizar seguimiento del paciente; e intervenciones reforzadas en las que se realizan entrevistas estructuradas con personal sanitario y tratamiento psicológico, farmacológico o ambos (11).

En cuanto a las diferentes estrategias, destacan las siguientes:

- Disminución gradual del fármaco

La tasa de reducción para que no se den síntomas de abstinencia en el paciente varía interindividualmente, aunque se establece en una disminución de entre un 10 y un 25% de la dosis diaria. La dosis ha de mantenerse entre 1 y 3 semanas (11,38). Aunque la duración de la retirada en su totalidad varía también según el paciente, la recomendación general es que esta debe durar entre 8 y 12 semanas para la mayoría de pacientes y ha de ser completada en menos de 6 meses. La pauta de retirada ha de ser flexible para poder afrontar los síntomas de abstinencia si fuera necesario (16). Si la reducción de la dosis es muy drástica y el paciente sufre síntomas de abstinencia, se puede retroceder a la dosis anterior a la que aparecieron síntomas, aunque otros autores recomiendan evitar esto y mantener durante más tiempo la dosis (11,38). En cualquier caso, médico y paciente han de tener en cuenta que aún con todas estas precauciones el paciente podría seguir sufriendo síntomas de abstinencia a lo largo del proceso (38). Por último, es importante que la pauta de deprescripción sea personalizada, ya que se ha visto que este hecho hace que se duplique la probabilidad de éxito en la retirada en comparación con la intervención por carta del facultativo, siendo esencial también que la pauta se dé por escrito (11,16).

- Sustitución con una BZD de semivida larga (y retirada progresiva)

Dada la tendencia de las BZDs, y especialmente las de semivida corta, a provocar dependencia y abstinencia tras abandonar el tratamiento, la sustitución de estas por una BZD de larga duración como el clonazepam(38) o diazepam(11) puede ayudar a prevenir o disminuir los síntomas de abstinencia. La sustitución con una dosis equivalente de diazepam es muy útil en pacientes con una gran dependencia psicológica, aunque es esencial recordar que el objetivo de la sustitución es la retirada y no el simple cambio de una BZD por otra.

El uso de fenobarbital como sustitutivo parece no tener ventajas sobre el uso de BZDs en el cese del tratamiento, aunque cabe mencionar que existen discrepancias entre diferentes autores (16,38).

- Tratamiento de los síntomas de abstinencia con coadyuvantes farmacológicos

Se han usado fármacos como carbamazepina, clonidina, propranolol, antidepresivos, ansiolíticos serotoninérgicos, anticonvulsivantes, melatonina o hidroxicina (16,38).

- Tratamiento continuado con BZDs

Si el cese es muy problemático para el paciente, la dependencia es muy grave o aparece ansiedad de rebote tras varios intentos de abandonar el tratamiento, se puede optar por continuar con el tratamiento empleando dosis bajas de forma intermitente (11,38). Los pacientes deben ser controlados para evitar acumulación y una consiguiente toxicidad caracterizada entre otros síntomas por dificultades cognitivas y pseudodemencia (16).

- Terapia cognitiva-conductual

La terapia cognitiva-conductual está orientada a la corrección de patrones de conducta inadecuados y aprendizaje de habilidades relativas a la higiene del sueño, control de estímulos o técnicas de relajación.

- Uso de flumazenilo

El hecho de que la duración de la disminución progresiva pueda llegar a ser de años reduce la probabilidad de que se dé cumplimiento de la estrategia de retirada y abstinencia (39). Ante esta situación, surge el uso de flumazenilo a dosis bajas.

Existen dos limitaciones para esta estrategia: el riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia en usuarios crónicos de BZDs, especialmente en aquellos que usan dosis altas; y la necesidad de ingresar al paciente, lo que hace que esta terapia pueda solo ser adecuada para un pequeño número de pacientes muy dependientes o con una larga historia de abuso de BZDs (16).

A pesar de esto, existen ciertas ventajas: se ha demostrado más efectivo que la disminución progresiva de la dosis de BZD o la administración de placebo, pero además revertía los efectos de las BZDs sin precipitar habitualmente síntomas graves de abstinencia y reducía el deseo (*craving*) de BZDs. También parece que podría actuar sobre el desarrollo de la tolerancia en el uso de BZDs a largo plazo e incluso revertir la tolerancia a los efectos anticonvulsivos. Por esto, la administración lenta de flumazenilo podría conseguir controlar los efectos adversos que acompañan al uso de BZDs a largo plazo, revolucionando por tanto la manera en la cual se prescriben estos fármacos (39).

Dado el marcado metabolismo de primer paso hepático del flumazenilo, la vía de administración más adecuada es la intravenosa, ya sea en bolo o perfusión continua (40,41), pero también se ha estudiado la administración por perfusión continua subcutánea (42) y con formulaciones de depósito, las cuales podrían ser útiles para mejorar las tasas de recaída. En cualquier caso, se han de realizar estudios que aporten mayores evidencias para que el uso de flumazenilo se establezca como una opción asumible, dado que la mayoría de los estudios existentes son series de casos (40–42) .

Como podemos ver, hay múltiples estrategias, pero, ¿son efectivas?

Se ha comprobado que hasta la intervención más sencilla mejora los resultados que se obtienen con el procedimiento de rutina (11).

Con la disminución progresiva, existen datos de abstinencia de dos terceras partes de los individuos. Ciertos autores consideran que los mejores resultados son los del apoyo psicoterapéutico aunque otros lo asocian a un beneficio modesto, considerando esta estrategia más efectiva a la hora de evitar recaídas. Sin embargo, parece unánime que el uso de coadyuvantes farmacológicos no muestra diferencia con las intervenciones rutinarias (11,16).

Se ha de tener en cuenta que numerosos factores contribuyen al éxito o fracaso en la retirada de BZDs como podrían ser el número de fármacos distintos que tome el paciente, uso de antidepresivos, tipo de BZD, dosis, duración del tratamiento, fracasos previos en el cese del tratamiento o falta de apoyo social o familiar (11,16). También se ha visto que los pacientes que fueron prescritos por su médico de atención primaria habitual tenían mayor posibilidad de responder a una intervención que aquellos a los que le había recetado la medicación otros especialistas, lo cual es interesante dado que son los médicos de atención primaria los que más frecuentemente prescriben BZDs(43). Sea cual sea la eficacia de las diferentes estrategias, se ha comprobado que la retirada de las BZDs hace que los pacientes mejoren en cuanto a habilidades cognitivas y psicomotoras (2). Aquellos que consiguen abandonar el tratamiento no deberían arriesgarse a usar BZDs de nuevo, ni siquiera en periodos cortos de tiempo. Incluso el alcohol se debería evitar por dependencia y tolerancia cruzada.

6. CONCLUSIONES

Las BZDs son fármacos ampliamente prescritos. La duración de los tratamientos excede con frecuencia lo recomendado, y este uso está asociado con aparición de efectos adversos, tolerancia y dependencia. El uso es especialmente frecuente en mujeres y ancianos, lo cual es relevante sobre todo en este último colectivo, dado que existe evidencia de mayores riesgos asociados al uso de BZDs en ancianos.

A pesar de las dificultades que conlleva establecer la asociación causal entre el uso de BZDs y la demencia, no sólo se ha demostrado la existencia de riesgo de demencia por el uso de BZDs en diversos estudios, sino que además se ha observado que el riesgo se incrementa por el uso prolongado, mientras que no existe en tratamientos de duración adecuada. El riesgo disminuye progresivamente con el paso del tiempo tras el cese del tratamiento excepto en pacientes que han usado BZDs en un periodo muy prolongado de tiempo; es mayor con el uso de BZDs de semivida mayor a 20 horas y existe un efecto dosis-respuesta en la asociación.

Se ha demostrado mediante diversos estudios epidemiológicos con diferentes poblaciones de estudio como toxicómanos, ancianos, pacientes con primera prescripción o población general, que el riesgo de mortalidad se ve incrementado por el uso de BZDs.

El uso de BZDs a largo plazo para el tratamiento de la ansiedad no está recomendado, ya que existen tratamientos de primera línea con antidepresivos que son más eficaces y seguros. Sin embargo, el uso de BZDs puede ser adecuado en fases iniciales de ciertos trastornos mientras se instaura el efecto de los fármacos antidepresivos, ya que su periodo de latencia es mayor.

Se ha descrito la existencia de dos patrones de abuso de BZDs. Por un lado, el abuso deliberado por usuarios de drogas de abuso que buscan efectos euforizantes o paliar síntomas de abstinencia y efectos secundarios de otras drogas. Por otro lado, existe el abuso no intencionado por individuos que emplean BZDs en dosis o duración excesiva tras una prescripción facultativa para la ansiedad o el insomnio. A pesar de la gran prevalencia de uso de las BZDs, el abuso de las mismas no destaca por su frecuencia tanto como podría.

Con respecto a las diferentes estrategias de deshabituación de BZDs, se ha comprobado que toda intervención empleada en la retirada es útil. Destaca como estrategia novedosa y prometedora el uso de flumazenilo, aunque la retirada gradual con o sin sustitución de la BZD, o la terapia cognitiva-conductual son opciones más sencillas y pueden ser útiles

para un mayor número de pacientes. El uso de coadyuvantes farmacológicos como antidepresivos, hidroxicina o melatonina no se ha mostrado efectivo. Si fuera imposible abandonar el tratamiento con BZDs, se podría mantener el tratamiento con dosis bajas administradas de forma intermitente.

Por último, es importante destacar el papel que los farmacéuticos podemos tener en lo que respecta al uso de BZDs. Los fármacos tienen una relación beneficio-riesgo y las BZDs no son una excepción. Su uso implica ciertos riesgos, pero más beneficios si estas se emplean de forma acorde a la indicada por las autoridades sanitarias. Las BZDs son seguras y eficaces, pero como hemos podido observar a lo largo de este trabajo, el uso inadecuado o el abuso puede originar problemas graves. Los profesionales sanitarios tenemos la obligación de velar por la salud de los pacientes, y en el uso de BZDs existen aspectos mejorables. En muchos casos los pacientes se automedican o incluso “recomiendan” BZDs a sus allegados, desconocen que la duración del tratamiento debería estar limitada, que el abandono del tratamiento se ha de realizar de forma gradual o que la coadministración con depresores del SNC es peligrosa. Los farmacéuticos no solo podemos actuar sobre los pacientes poniendo en práctica actividades primordiales de la atención farmacéutica como la educación sanitaria o el seguimiento farmacoterapéutico, sino que también podemos actuar en colaboración con los médicos, pudiendo detectar posibles errores posológicos, duplicidades terapéuticas o prescripciones poco adecuadas.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* septiembre de 2013;28(9):538-48.
2. H.P Rang, Ritter J., Flower R., Henderson G. *Farmacología.* 8ª. Barcelona, España: Elsevier España;
3. Roy-Byrne PP. The GABA-Benzodiazepine Receptor Complex: Structure, Function, and Role in Anxiety. *J Clin Psychiatry.* :7.
4. Florez J, Armijo JA, Mediavila A. *Farmacología humana.* 6ª. Barcelona, España: Elsevier España; 2014.
5. Farzampour Z, Reimer RJ, Huguenard J. Endozepines. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2015;72:147-64.
6. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
7. Montes Gomez E, Plasencia Núñez M, Amela Peris R, Perez Mendoza M, Bañón Moron N, Lobato González J, et al. Uso adecuado de BENZODIAZEPINAS en insomnio y ansiedad. *Bol Canar Uso Racion Medicam SCS.* octubre de 2014;8(2).
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. USO DE BENZODIAZEPINAS EN ESPAÑA* (1992-2006) [Internet]. [citado 6 de mayo de

2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos.pdf

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012 [Internet]. 2014 [citado 6 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.godp.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf

10. Velert Vila J, Vila V, Mar M del, Salar Ibáñez L, Zaragoza A, Antonio J, et al. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria*. :402-10.

11. Andía AA, Romero IG. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín Inf Farmacoter Navar*. abril de 2014;22(2):13.

12. Dailly E, Bourin M. The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pak J Pharm Sci*. abril de 2008;21(2):144-50.

13. Cloos J-M, Ferreira V. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders: *Curr Opin Psychiatry*. enero de 2009;22(1):90-5.

14. Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust N Z J Public Health*. 1 de agosto de 2007;31(4):379-81.

15. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen P-A, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;47(3-4):181-91.

16. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn?: Benzodiazepine benefits and risks. *Addiction*. diciembre de 2011;106(12):2086-109.

17. Bocti C, Roy-Desruisseaux J, Roberge P. Research paper most likely shows that benzodiazepines are used to treat early symptoms of dementia. *BMJ*. 26 de noviembre de 2012;345(nov26 2):e7986-e7986.

18. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 27 de mayo de 2015;10(5):e0127836.

19. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 4 de mayo de 2015;14(5):733-47.

20. Barbui C, Gastaldon C, Cipriani A. Benzodiazepines and risk of dementia: true association or reverse causation? *Epidemiol Psychiatr Sci*. diciembre de 2013;22(04):307-8.

21. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. octubre de 2012;66(10):869-73.

22. Wu C-S, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. julio de 2009;17(7):614-20.

23. Gage SB de, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 de septiembre de 2014;349:g5205.

24. Wu C-S, Ting T-T, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. febrero de 2011;19(2):151-9.

25. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 19 de marzo de 2014;348(mar19 5):g1996-g1996.
26. Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn J, Robertson MD, et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev*. 1 de marzo de 2004;36(2):239-48.
27. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Trends in deaths from drug overdose and poisoning in England and Wales 1993-1998. *J Public Health*. 1 de septiembre de 2001;23(3):242-6.
28. Vinkers DJ, Gussekloo J, Mast RC van der, Zitman FG, Westendorp RGJ. Benzodiazepine Use and Risk of Mortality in Individuals Aged 85 Years or Older. *JAMA*. 10 de diciembre de 2003;290(22):2942-3.
29. Hausken AM, Skurtveit S, Tverdal A. Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. agosto de 2007;16(8):913-8.
30. Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality Hazard Associated with Prescription Hypnotics. *Biol Psychiatry*. mayo de 1998;43(9):687-93.
31. Gossop M, Stewart D, Treacy S, Marsden J. A prospective study of mortality among drug misusers during a 4-year period after seeking treatment. *Addiction*. enero de 2002;97(1):39-47.
32. Cook JM, Biyanova T, Thompson R, Coyne JC. Older Primary Care Patients' Willingness to Consider Discontinuation of Chronic Benzodiazepines. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(5):396-401.
33. Cook JM, Biyanova T, Masci C, Coyne JC. Older Patient Perspectives on Long-Term Anxiolytic Benzodiazepine Use and Discontinuation: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. agosto de 2007;22(8):1094-100.
34. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003592.
35. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Zivin K, Valenstein M. Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol*. junio de 2011;31(3):360-4.
36. Dunlop BW, Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(3):222-8.
37. Hoffman EJ, Mathew SJ. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J Med N Y*. junio de 2008;75(3):248-62.
38. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:28-33.
39. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. febrero de 2014;77(2):285-94.
40. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C. Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addict Biol*. octubre de 2002;7(4):385-95.
41. Quaglio G, Pattaro C, Gerra G, Mathewson S, Verbanck P, Des Jarlais DC, et al. High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry Res*. 15 de agosto de 2012;198(3):457-62.

42. Hulse G, O'Neil G, Morris N, Bennett K, Norman A, Hood S. Withdrawal and psychological sequelae, and patient satisfaction associated with subcutaneous flumazenil infusion for the management of benzodiazepine withdrawal: a case series. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. febrero de 2013;27(2):222-7.
43. Heather N, Paton J, Ashton H. Predictors of response to brief intervention in general practice against long-term benzodiazepine use. *Addict Res Theory*. diciembre de 2011;19(6):519-27.