



**Universidad
Europea**

**Revisión Sistemática sobre la eficacia de las
Benzodiazepinas en el Tratamiento del Trastorno
de Ansiedad en Adultos**

Trabajo Fin de Máster

Autor/a: Marta García de la Casa

Tutor/a: Jacobo Torres Almenara

11 de Febrero de 2024

Resumen

El consumo de benzodiazepinas como tratamiento de los síntomas de los distintos trastornos de ansiedad supone en la actualidad, un problema de salud pública creciente. El objetivo de esta revisión es analizar la información disponible sobre la evidencia que permita comprobar la eficacia de este fármaco, así como su seguridad y sus implicaciones en la práctica clínica. Para ello, el trabajo se ha orientado bajo las indicaciones del método PRISMA para la revisión de la bibliografía científica disponible en las bases de datos PubMed (MEDLINE) y PsycINFO. Se examinó la calidad metodológica de los artículos que cumplían con los criterios de selección utilizando la escala CASPe. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los 786 artículos que inicialmente arrojaron las páginas de búsqueda se confirmó que tan solo 5 de ellos cumplían con los requisitos necesarios para ser considerados elegibles, tratándose todos ellos de estudios controlados aleatorios (ECA), se eligieron estudios de tipo experimental que incluyeron mediciones tanto antes como después de la intervención. El primero de ellos examina la importancia de las dosis administradas, los dos siguientes comparan las benzodiazepinas con otros medicamentos similares, un cuarto analiza los efectos de este medicamento a nivel cognitivo y el último, sus implicaciones en cuanto a dependencia, interrupción del consumo y abstinencia. Los resultados revelaron que las benzodiazepinas suponen un fármaco con eficacia demostrada para el tratamiento de síntomas de algunos trastornos de ansiedad, destacando la influencia de las dosis administradas; no obstante, se concluye que también existen otras alternativas terapéuticas con menor riesgo de efectos adversos.

Palabras clave: Ansiolíticos, benzodiazepinas, farmacoterapia, psicoterapia, trastorno de ansiedad.

Abstract

The use of benzodiazepines as a treatment for the symptoms of different anxiety disorders is currently a growing public health problem. The aim of this review is to analyse the available information on the evidence that allows us to verify the efficacy of this drug, as well as its safety and implications for clinical practice. To this end, the work has been guided under the indications of the PRISMA method for the review of the scientific bibliography available in the PubMed (MEDLINE) and PsycINFO databases. We examined the methodological quality of articles that met the selection criteria using the CASPe scale. After applying the inclusion and exclusion criteria to the 786 articles initially returned by the search pages, it was confirmed that only 5 of them met the necessary requirements to be considered eligible, all of them being randomized controlled studies (RCTs), experimental studies that included measurements both before and after the intervention were chosen. The first examines the importance of the doses administered, the next two compare benzodiazepines with other similar medications, a fourth analyzes the effects of this medication at the cognitive level and the last, its implications in terms of dependence, cessation of consumption and withdrawal. The results revealed that benzodiazepines are a drug with proven efficacy for the treatment of symptoms of some anxiety disorders, highlighting the influence of the doses administered; However, it is concluded that there are also other therapeutic alternatives with a lower risk of adverse effects.

Keywords: Anxiolytics, benzodiazepines, pharmacotherapy, psychotherapy, anxiety disorder.

Introducción

Los trastornos de ansiedad representan un desafío creciente para la salud pública y requieren la atención de profesionales sanitarios especializados y capacitados. En la actualidad, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5) define el trastorno de ansiedad (TA) como un miedo o preocupación excesiva ante una situación. Existen once tipos de TA: social, de angustia, generalizada, por separación, mutismo selectivo, fobia específica, agorafobia, inducido por sustancias/medicamentos, por otra afección médica, especificado y no especificado (Pelissolo, 2019).

La prevalencia general de estos trastornos varía entre el 4% y el 24% en diferentes países, con un 14% (unos 29,1 millones de personas afectadas) sobre el total de la población de la Unión Europea y 6,7% de población en España (8,8% en mujeres y 4,5% en hombres). Incluyendo “signos/síntomas de ansiedad” la cifra alcanza el 10,4%. (Carballo, 2019).

En cuanto al tratamiento, el uso farmacológico de benzodiacepinas es muy frecuente, siendo los más utilizados actualmente, el alprazolam, clonazepan, bromazepan, lorazepam y midazolam (Delgado et al., 2021).

España ha sido identificada como el país con el mayor consumo de benzodiacepinas a nivel mundial, con un aumento desde el 2010 de un 10% de dosis diarias (de 82,50 por 1000 habitantes a 93,04 por 1000 habitantes en 2021). La prescripción ha continuado creciendo exponencialmente en los últimos años, con 110 en 2020 por millar de habitantes. En 2022 se dispensaron 111.182 millones de ansiolíticos, siendo la mitad benzodiacepinas. Este alto nivel de consumo constituye un verdadero problema de salud pública actual y destaca la necesidad de una revisión crítica de las prácticas de prescripción y uso de BZD en la población (Carrasco-Garrido et al., 2021).

Además, el 14 de marzo de 2020, con la declaración del estado de alarma debido a la pandemia de COVID-19, muchas personas experimentaron un incremento en su estrés emocional motivado por las implicaciones sanitarias y económicas, así como a las medidas de distanciamiento y confinamiento. En este contexto, los sentimientos de soledad, aburrimiento y tristeza se propagaron entre la población. Esta crisis sanitaria influyó significativamente en el patrón de prescripción de benzodiazepinas, como se examina en la investigación llevada a cabo por Díez et al. (2023), cuyo estudio tenía como objetivo evaluar el impacto del confinamiento en la prescripción de benzodiazepinas en Atención Primaria del sistema sanitario español. Los hallazgos sugirieron que la pandemia y sus medidas asociadas llevaron a una mayor preocupación por la salud mental (Díez et al., 2023).

Volviendo al TA, según Delgado et al. (2021), la ansiedad y el temor son fenómenos comunes en la experiencia humana, generando malestar en quienes los experimentan. A diferencia del miedo, que surge como respuesta a algo perceptible, la ansiedad a menudo es más difícil de vincular con un motivo específico. Las personas que padecen ansiedad pueden experimentar sensación de muerte inminente, temor a volverse locos o perder el sentido, junto con sensaciones corporales, como taquicardia, sudoración, palpitaciones, rubicundez facial e inquietud motora entre otras. Por ello, es considerada normal cuando responde a una reacción esperada ante un estímulo. Sin embargo, cuando supera ciertos límites, puede volverse patológica, causando una mala adaptación y funcionamiento de la persona. La ansiedad patológica puede analizarse como un síntoma, un síndrome explicado por diversas causas o como un trastorno mental.

Las benzodiazepinas (BZD) son un grupo de fármacos descubiertos en 1949 por el científico Leo Sternbach, siendo el clordiazepóxido el primero de ellos. En 1957 se sintetiza por primera vez, y posteriormente se han sintetizado más de dos mil derivados, treinta de

ellos comercializados y accesibles. Hoy en día, han sustituido a muchos otros fármacos para el tratamiento de la sintomatología de los trastornos de ansiedad. (Canales, 2023)

No obstante, existe una serie de efectos secundarios motores, como la ataxia, disartria, diplopía y vértigo, vinculados a la acción del fármaco a nivel cerebeloso. La capacidad inductora de amnesia se atribuye a su influencia en el hipocampo. En cuanto a sus efectos hipnóticos y/o sedantes, se deben a la acción sobre la formación reticular activadora ascendente. Las benzodiacepinas también afectan el sueño, induciendo cambios en su estructura y un aumento total del tiempo de sueño. Además, la tolerancia, el síndrome de abstinencia y la dependencia son fenómenos que se desarrollan con frecuencia cuando se consumen de forma prolongada (Canales, 2023).

Las benzodiacepinas ocupan una posición destacada entre los fármacos psicótropos más ampliamente utilizados a nivel mundial, gracias a su alta eficacia, rápida acción terapéutica y un perfil de efectos secundarios generalmente favorable. Resultan especialmente beneficiosas en pacientes que requieren un alivio sintomático inmediato. Como establece Cardenal (2018), sus indicaciones abarcan diversos trastornos de ansiedad e insomnio, sin embargo, la seguridad de las benzodiacepinas durante un uso prolongado ha sido objeto de intensa evaluación y preocupación en las últimas dos décadas. En este contexto, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) especifica que: “las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o le somete a un estrés importante. La duración del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo”. A pesar de esta pauta generalmente aceptada, las benzodiacepinas a menudo se prescriben y consumen durante períodos mucho más extensos a los recomendados, siendo frecuente la aparición de resultados negativos asociados a la medicación (Migues et al., 2018).

En este contexto, surge el planteamiento de si la administración a largo plazo de BZD está justificada para los dos trastornos de ansiedad más prevalentes en la Atención Primaria, que tienden a cronificarse, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el trastorno de pánico (TP), a pesar de sus efectos adversos (amnesia anterógrada, global transitoria, déficits en el razonamiento verbal y en el procesamiento sensorial). Se destaca que el riesgo aumenta en el caso de moléculas de alta potencia, efecto inmediato, dosis elevadas y en pacientes de edad avanzada. Es importante señalar que estos déficits pueden persistir incluso después de más de seis meses de abstinencia (Abellán et al., 2023).

En cuanto a su prescripción en la práctica clínica, la evidencia indica que su uso crónico puede tener un impacto negativo en los resultados de la terapia psicológica, cronificando la ansiedad y estancando los avances terapéuticos. Además, su consumo esporádico (sólo cuando aparece la ansiedad), una forma muy común de administración, empeora aún más los resultados del tratamiento en comparación con tomarlas de manera planificada. Se han planteado diversas hipótesis para explicar este fenómeno. Una de ellas sugiere que cuando los pacientes que toman benzodiazepinas atribuyen su mejoría a estos medicamentos y su percepción de autocontrol disminuye, afectando la capacidad para enfrentar la ansiedad sin depender de la medicación (Díez et al., 2023).

López (2017), propone que las BZD, siendo objetos externos que el paciente percibe como "salvavidas", pueden generar gran dependencia de ellas. Sin embargo, la combinación de medicación y psicoterapia ha demostrado resultados menos favorables que utilizar sólo la psicoterapia, como refleja un estudio reciente de Bandelow et al. (2017) que concluyó que la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) es la intervención con mayor nivel de evidencia. En cuanto a la farmacoterapia, no se recomienda el uso rutinario de las benzodiazepinas. Ambos tratamientos han obtenido resultados más positivos que el grupo control. Con alrededor de 35.000 pacientes, se compararon las diferencias en el tamaño del efecto antes y después del

tratamiento. Los medicamentos mostraron resultados significativamente mayores que las psicoterapias, incluso aquellos con píldoras placebo, cuya fuerza era comparable a los beneficios obtenidos con las psicoterapias. Sin embargo, esto no implica que la psicoterapia carezca de utilidad, ya que el tamaño promedio del efecto logrado con las psicoterapias sigue siendo significativo y sus resultados se mantienen en el tiempo con más frecuencia. El metaanálisis también reveló que las combinaciones de psicoterapia y farmacoterapia presentaron un tamaño de efecto relativamente alto. En resumen, en la mayoría de los casos, tanto el tratamiento farmacológico como la TCC pueden significativamente mejorar la calidad de vida de los pacientes con TAG (Bandelow et al., 2017).

Ante toda esta información se plantea la importancia de realizar una revisión sistemática sobre este tema, con el objetivo de contrastar, mediante la literatura científica actual, si realmente las benzodiacepinas resultan un tratamiento eficaz y seguro para los trastornos de ansiedad en adultos, teniendo en cuenta sus efectos adversos, el desarrollo de dependencia y síndrome de abstinencia.

Por lo tanto y ante todo lo anteriormente expuesto, la hipótesis de trabajo sobre la que se sostiene esta revisión sistemática es: ¿Son las benzodiacepinas un tratamiento eficaz para tratar el trastorno de ansiedad en adultos? En consiguiente, los objetivos del trabajo serán los siguientes:

- ❖ Evaluar la eficacia de las benzodiacepinas en el trastorno de ansiedad en adultos.
- ❖ Evaluar si el tratamiento únicamente con benzodiacepinas es más o menos efectivo que el tratamiento con otros fármacos.
- ❖ Valorar la necesidad y seguridad del uso de benzodiacepinas a corto y/o largo plazo.
- ❖ Evaluar la efectividad de las benzodiacepinas en los distintos tipos de trastornos de ansiedad.

Método

El presente trabajo de revisión sistemática se desarrolló en base a las directrices de la Declaración PRISMA 2021 (Preferred Reporting Items for systematic reviews and Meta-Analyses), planteándose la siguiente pregunta de investigación PICO:

¿Son las benzodiazepinas un tratamiento eficaz para tratar el trastorno de ansiedad en adultos?

P: Adultos con trastorno de ansiedad.

I: Tratamiento con benzodiazepinas.

C: Otros tratamientos ansiolíticos.

O: Eficacia y seguridad de los tratamientos para la ansiedad.

Criterios de Elegibilidad

En esta revisión sistemática, se han aplicado varios criterios de inclusión para la selección de los estudios que la conforman. (a) Uno de ellos implica que los estudios analizados sean estudios controlados aleatorizados (ECA) (b) deben haberse llevado a cabo en los últimos 8 años, abarcando el período comprendido entre 2015 y 2023. (c) La muestra sujeta a estudio debe consistir en individuos que hayan consumido benzodiazepinas como tratamiento para el trastorno de ansiedad, con más de 25 años y menos de 60. (d) Además, se requiere que los trabajos seleccionados estén publicados en español o inglés y puedan provenir de cualquier ubicación geográfica. (e) Es esencial también que los estudios consideren factores como efectos de este medicamento y sus implicaciones a largo plazo. (f) Por último, se exige que los documentos permitan el acceso al texto completo y pueden ser cualitativos o cuantitativos. En la Tabla 1 de Anexos se muestran los criterios de inclusión de los estudios.

En cuanto a los criterios de exclusión, durante el proceso de selección se han aplicado diversas restricciones para descartar artículos. En primer lugar, se excluyeron estudios con una antigüedad superior a ocho años, es decir, anteriores a 2015. Además, se omitieron los artículos que no abordaran ningún factor psicosocial, efecto o tratamiento relacionado con el consumo y aquellos que usaran muestras con niños, adolescentes, jóvenes o ancianos (fuera del rango de edad entre 25 y 60 años). Por último, se excluyeron documentos redactados en idiomas distintos al inglés o castellano, así como aquellos con acceso limitado al texto que impidiera consultar la información necesaria para la realización de nuestro estudio.

Fuentes de Información

Las principales bases de datos empleadas para la realización del estudio fueron MEDLINE (PubMed) y PsycINFO, incluyendo estudios controlados aleatorizados (ECA). La fecha en que se consultaron por última vez todas ellas fue el 27 de diciembre de 2023.

Estrategia de Búsqueda

Al diseñar la ecuación de búsqueda, se incorporaron términos vinculados a las variables de interés que se pretenden analizar en esta revisión (basadas en la “P” población e “I” intervención de nuestra pregunta PICO). Entre estos términos se incluyen aquellos relacionados con el consumo de benzodiazepinas y sus efectos en personas con trastornos de ansiedad, además de sus efectos secundarios y su eficacia frente a su combinación con la psicoterapia.

Los buscadores empleados en nuestro estudio han sido MEDLINE (PubMed) y PsycINFO. Además de hacer uso de descriptores MeSH (abreviatura de Medical Subject Heading), desarrollados por la National Library of Medicine para Medline (PubMed), con los componentes de nuestra pregunta PICO. Los términos utilizados para la realización de las

búsquedas han sido: adults, therapy, psychoterapy, effectiveness, anxiolytics, benzodiazepine, anxiety disorder, effects, consequences, treatments, interventions.

Para el diseño de la estrategia de búsqueda se emplearon términos de las variables de estudio, así como los operadores booleanos AND y OR. Se aporta la estrategia de búsqueda de los buscadores MEDLINE y PsycINFO en la Tabla 2 disponible en Anexos. La fecha en que se consultaron por última vez todas ellas fue el 27 de diciembre de 2023.

Los filtros específicos utilizados para las distintas bases de datos fueron:

- Últimos 8 años.
- Idioma: inglés y castellano.
- Documentos de libre acceso.
- Tipo de estudio seleccionado.

Proceso de Selección de los Estudios

Este proceso se llevó a cabo de forma manual por la autora del trabajo, identificando los estudios en las diferentes bases de datos mencionadas. En una primera etapa se realizó un cribado de referencias por título y resumen, desechando aquellos artículos que no se ceñían a los criterios de inclusión. A continuación, en una segunda etapa, los que sí se ajustaban al trabajo fueron revisados a texto completo para verificar su correspondencia en la inclusión de criterios. Aquellos artículos que no disponían de suficiente información para decidir su idoneidad, fueron descartados.

Para su desarrollo se procedió a utilizar la Tabla 1 de criterios de selección de estudios que aparece en Anexos.

Proceso de Extracción de los Datos

La recopilación, disponible en la Tabla 4 del Anexo, fue realizada únicamente por la autora del trabajo de manera independiente. Se extrajo la información más relevante para incluir en la revisión y fue efectuada posteriormente a través de lectura crítica de los estudios seleccionados. Los datos se extrajeron utilizando un formulario de extracción de datos para recoger de forma homogénea y ordenada toda la información relevante de los estudios incluidos.

Se tuvieron en cuenta la edad de la población estudiada, la duración del consumo de BZD, las medidas de resultado, el diseño del estudio (tipo de intervención, número y duración de sesiones) y los resultados hallados.

Tras revisar todos los contenidos de los estudios incluidos, se llevó a cabo una extracción de aquella información de mayor relevancia que respondiera a los objetivos establecidos:

- Identificación de la referencia (autor, título, año de publicación, revista...)
- Objetivos
- Metodología: Diseño, métodos, instrumentos y técnicas.
- Población: Características demográficas (edad, sexo...). Diagnóstico, comorbilidad, gravedad...etc.
- Medidas de resultados: Instrumento de medida, escala...etc.
- Resultados.

Lista de datos

En cuanto a los datos que se han utilizado y las características obtenidas con los que se ha elaborado dicha tabla son, por una parte, el objetivo que persigue el estudio y que este

estuviera relacionado con nuestras variables de interés (comparación con otro ansiolítico y seguridad y de las BDZ en los distintos trastornos de ansiedad); el diseño, en este caso ensayos clínicos aleatorizados, sobre la muestra: con indiferencia entre el sexo de los participantes pero sí pretendiendo la equidad, la edad también ha sido un factor importante, ya que nos centramos en población adulta (41 años de media), con independencia de su localización geográfica y etnia, así como el tipo de trastorno de ansiedad, en este caso lo que más encontramos son trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de la adaptación con ansiedad .

Por otra parte, se ha tenido en cuenta el tamaño de la muestra, el primero de los estudios trabaja con una muestra bastante amplia y el resto de ellos con datos mucho menores; el método utilizado para la comparación entre grupos, en su mayor medida: ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, aunque también encontramos, diseños multicéntricos, de tres brazos, aleatorizados por conglomerados, controlados; escalas de medida del efecto y tipo de instrumentos utilizados para ello, además de un intervalo de confianza elevado y la temporalización. En cuanto a los resultados, estos hacen referencia a: la probabilidad de recibir una prescripción de BZD ($p < 0,05$), la eficacia de BDZ frente a otros medicamentos, como la Etifoxina ($p < 0,01$) y el tratamiento experimental galfimina-B ($p < 0,05$), también la comparación de BDZ frente a placebo a nivel cognitivo ($p < 0,01$) y la capacidad de abstinencia de las personas a esta sustancia IC del 95%. Todos ellos medidos a través de las siguientes escalas: Programa de Monitoreo de Medicamentos Recetados (PDMP) de RI (Rhode Island), Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), complementada con otras medidas como la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) y la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), Análisis de Varianza (ANOVA) para diferencias de medias y la prueba de Tukey para discernir entre grupos, Entrevista Clínica Estructurada, la Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART), el

Inventario de Ansiedad Estado y Rasgo (STAI), el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), la Escala Visual Analógica de Bond y Lader (VAS), la Escala Befindlichkeits (BFS), la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI), Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Subescala de Satisfacción del Oviedo Sleep Quality Questionnaire.

Evaluación del Riesgo de Sesgo de los Estudios Individuales

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, además de hacer uso del CASPe, explicado posteriormente en el apartado de *Evaluación de la certeza de la evidencia y riesgo de sesgo*; se ha realizado de forma más concreta a través de la Colaboración Cochrane, una herramienta dedicada a la evaluación del riesgo de sesgo en los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs), la cual consiste en una tabla de "Riesgo de Sesgo" que contiene una descripción y valoración para cada ítem relevante. A través de este análisis detallado, se obtiene una evaluación final que contribuye a determinar la calidad del artículo en cuestión (Higgins et al., 2011).

Dicha tabla se ha realizado para cada uno de los estudios que componen esta revisión (Ver Tablas de la 5 a la 9 de Anexos).

Los sesgos que se valoran a través de este medio son:

- Sesgo de selección: intervenciones con una asignación sesgada por una aleatorización mal ejecutada o una inadecuada ocultación de dichas asignaciones.
- Sesgo de realización: debido al conocimiento del personal y los participantes de las intervenciones asignadas durante el estudio.

- Sesgo de detección: causado por el conocimiento de los evaluadores de las intervenciones asignadas.
- Sesgo de desgaste: causado por la cantidad de datos de los resultados incompletos, su naturaleza o manejo.
- Sesgo de notificación: debido a una incompleta notificación selectiva.

Para mostrar los resultados de forma visual se aportan los gráficos de datos de evaluación de sesgos en las Figuras 2 y 3 de los Anexos.

Medidas del Efecto

Las medidas del efecto empleadas en la presentación de los resultados del presente estudio han sido intervalos de confianza (IC), razones de riesgo, riesgo relativo (RR) y diferencias de medias.

1. Probabilidad de recibir una prescripción de BZD: Intervalo de confianza ($p < 0,05$). A través del análisis transversal de los datos del Programa de Monitoreo de Medicamentos Recetados (PDMP) de RI (Rhode Island), se llevó a cabo el cálculo de la equivalencia media diaria en miligramos de diazepam (DME), vinculándola con la dispensación más reciente de un paciente. Se implementó un análisis de regresión logística multivariable para explorar la asociación entre dosis más altas de benzodiazepinas (≥ 15 DME/día) y diversas características del receptor, incluyendo el uso concurrente de opioides o estimulantes.
2. Eficacia de BDZ frente a otro medicamento (Etifoxina) para el trastorno de adaptación con ansiedad: Intervalo de confianza ($p < 0,01$). La evaluación del efecto se centró principalmente en la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), complementada con otras medidas como la Escala de Discapacidad de

Sheehan (SDS) y la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), entre otras.

3. Eficacia de BDZ frente a otro medicamento (galfimina-B) para el trastorno de ansiedad generalizada: Intervalo de confianza ($p < 0,05$). Se aplicaron la prueba X^2 para analizar diferencias en proporciones, el Análisis de Varianza (ANOVA) para diferencias de medias y la prueba de Tukey para discernir entre grupos.
4. Comparación de BDZ frente a placebo a nivel cognitivo: Intervalo de confianza ($p < 0,01$). Los resultados se evaluaron mediante diversas escalas, como la Entrevista Clínica Estructurada, la Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART), el Inventario de Ansiedad Estado y Rasgo (STAI), el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), la Escala Visual Analógica de Bond y Lader (VAS), la Escala Befindlichkeits (BFS), la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI).
5. Capacidad de abstinencia: Intervalo de confianza ($p < 0,05$). Las medidas del efecto se ejecutaron a través de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Subescala de Satisfacción del Oviedo Sleep Quality Questionnaire. Los riesgos relativos (RR) ajustados por grupo fueron 1,51 (IC del 95% = 1,10 a 2,05; $P = 0,009$) en el grupo SIW y 1,59 (IC del 95% = 1,15 a 2,19; $P = 0,005$) en el grupo SIF. Se calculó la reducción absoluta del riesgo (RRA) y el número necesario a tratar (NNT) a partir del RR estimado. Las variables categóricas se presentan como números y porcentajes.

Métodos de Síntesis

Para realizar el proceso de síntesis se han resumido los resultados de los estudios individuales incluidos en la presente revisión sistemática para aportar una visión global de la evidencia científica disponible y de su calidad. La metodología empleada consiste en la

síntesis narrativa (descriptiva o cualitativa). Para este proceso, se procedió a realizar una tabla en la que se sintetizó la siguiente información (Ver Tabla 3 de Anexos):

- Tipo de estudio
- Número de participantes y características (género, edad, diagnóstico)
- Tipo de intervenciones
- Comparador
- Resultados relevantes

En cuanto a los estudios incluidos en esta revisión, en todos los casos se trata de ensayos controlados aleatorizados, la cifra global de participantes resultó con un total de 144.012 personas, con una media de edad general de 41 años de edad. Todos los estudios mantienen datos bastante equilibrados entre sexos y, como ya hemos mencionado, con independencia de la localización geográfica.

Los estudios abordan cuestiones de interés en cuanto al uso de las benzodiazepinas para los distintos trastornos de ansiedad, en este caso especialmente para el trastorno de adaptación con ansiedad y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), aunque se explora sus implicaciones en el funcionamiento cognitivo a nivel general. Además, se valora la importancia de prescribir una dosis adecuada para que de este fármaco se obtengan los resultados esperados con las menores implicaciones negativas, además de averiguar cómo afecta a los pacientes la interrupción de este tratamiento y si existen alternativas que, con efectos similares, reduzcan las consecuencias adversas. Para ello se hace uso de comparadores mediante un grupo control y un grupo experimental, a los cuales se les asigna una dosis de BDZ u otra, un medicamento o placebo u otro, o un tipo de intervención u otra.

La síntesis de los resultados revela que las benzodiazepinas sí son un tratamiento eficaz para aliviar la sintomatología de los trastornos de ansiedad generales (especialmente

estudiado para el trastorno de adaptación con ansiedad y el TAG), no obstante, resulta necesario el control médico adecuado de las dosis prescritas, ya que esto puede significar la aparición de mayor o menor número de efectos adversos, además de mantener un control sobre la dependencia hacia ellas. Igualmente, para la interrupción del consumo es recomendable la supervisión de una figura médica que ayude al paciente mediante pautas de reducción progresiva.

Asimismo, en esta revisión se evidencian alternativas ansiolíticas (como la etifoxina y la galfimina-B) que poseen menores riesgos asociados en términos de dependencia, somnolencia y efectos secundarios en general, lo que aporta cierta homogeneidad de resultados; pues otra de las conclusiones obtenidas en este trabajo trata de la capacidad de las BDZ de afectar a nivel cognitivo en múltiples dominios de funcionamiento mental.

Evaluación de la Certeza de la Evidencia y Riesgo de Sesgo

Para la realización del procedimiento de evaluación de la certeza de la evidencia aportada por los diferentes estudios incluidos en esta revisión, se hizo uso de la herramienta CASPe (Cabello, 2005): Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (Critical Appraisal Skills Programme , por sus siglas en inglés, versión en español), cuyos resultados se encuentran disponibles en la Tabla 12 de los Anexos. De manera independiente por la propia autora del trabajo.

El CASPe es una iniciativa desarrollada por el Institute of Health Sciences de Oxford, en colaboración con la Universidad de Oxford y NHS R&D. Su objetivo principal es capacitar a los profesionales del Servicio de Salud en la adquisición de habilidades para buscar información y llevar a cabo una lectura crítica de la literatura científica en el ámbito de la salud. Este programa busca proporcionar a los profesionales las herramientas necesarias

para acceder a la "evidencia científica" relevante y así respaldar sus decisiones de manera fundamentada. CASPe en su versión española. (CASPE, 2016)

Para evaluar un ensayo, es crucial considerar tres aspectos fundamentales: ¿Son válidos los resultados del ensayo? ¿Cuáles son los resultados obtenidos? ¿Pueden estos resultados ser de utilidad? Las 11 preguntas que se presentan tienen como objetivo guiar de manera sistemática en la evaluación del ensayo. Estas abordan los dominios del estudio que definen su riesgo de sesgo. Con tres alternativas de respuesta: SÍ, NO o NO SÉ. (Puntuación: Sí=1; No=0; No se conoce=0).

Se hizo uso de una escala para los estudios controlados aleatorios (ECA), la cual constaba de las siguientes preguntas:

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2. ¿Fue aleatoria la asignación de pacientes a los tratamientos?
3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?
4. ¿Fue adecuado el manejo de pérdidas durante el estudio?
5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?
6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?
7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?
8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
10. ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los costes y riesgos?

Resultados

Selección de los estudios

El primer sondeo se llevó a cabo a principios de octubre de 2023 y se obtuvo un total de 786 artículos en inglés y castellano. Se descartaron 726 artículos por no cumplir con el criterio de la fecha de publicación establecida, de 2015 a 2023, hace menos de ocho años desde su publicación y 8 por estar duplicados. Posteriormente, se excluyeron 33 publicaciones tras la lectura del título y resumen, pues este tenía que coincidir con los criterios de búsqueda. Después, se descartaron 16 por falta de acceso al texto completo, ya que se necesita un análisis en profundidad y lectura de los artículos para corroborar que encajan en nuestra revisión y se eliminaron 19 más tras la lectura de texto completo por no abordar las variables de interés. Finalmente, con los restantes, la lista concluyó con 5 artículos (Borrelli et al., 2022; Stein, 2015; Romero-Cerecero et al., 2019; Pringle et al., 2016 y Vicens, 2016). Tras la selección de documentos, el resultado final se refleja a continuación en el diagrama de flujo (Figura 1) (Ver Tabla 10 de Anexos).

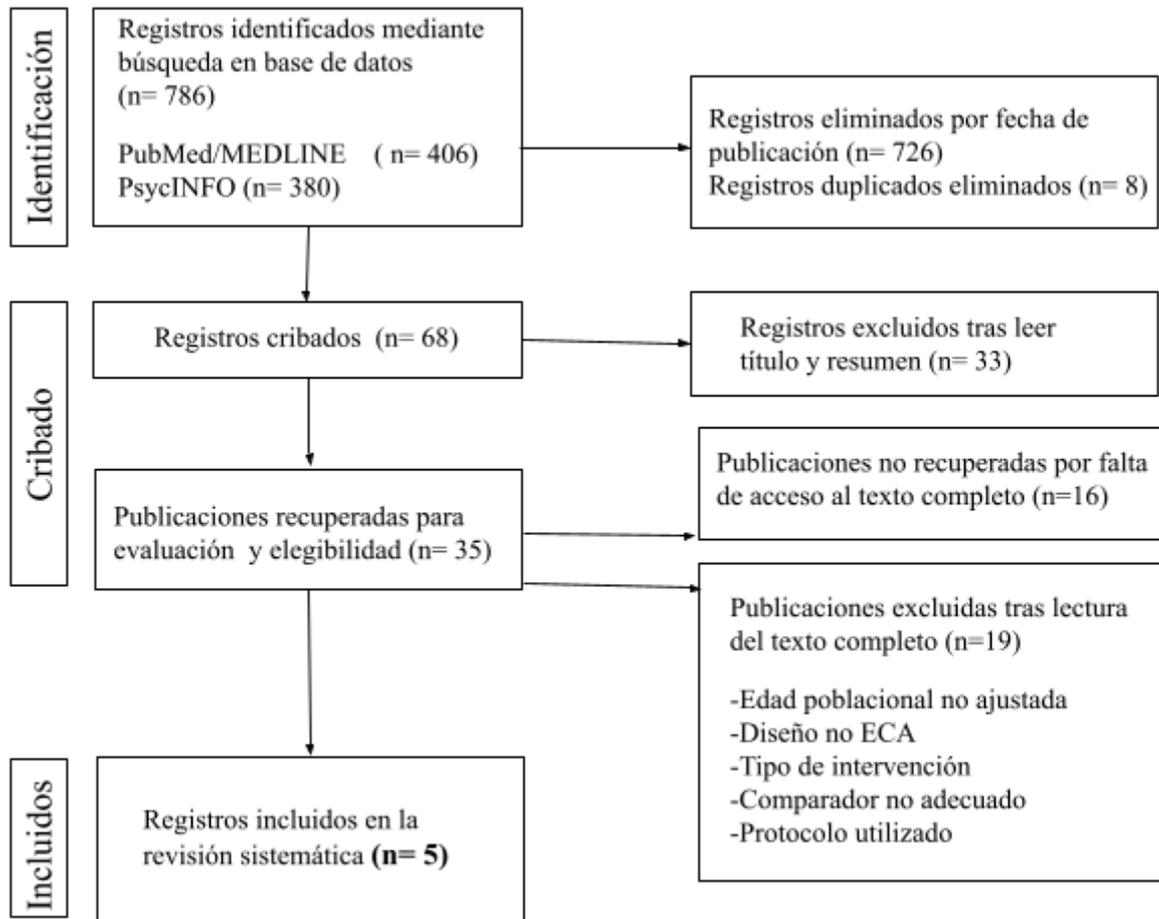


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos incluidos en la revisión

Características de los Estudios Incluidos

Las características principales de los estudios que se han incluido en esta revisión sistemática se encuentran disponibles en la Tabla 4 de los Anexos.

Las variables de edad y sexo en el primero de ellos (Borrelli et al., 2022) fue de un 66,3% de población femenina (n = 94.884), los pacientes tenían entre 50 y 64 años y con un diseño de ensayo clínico aleatorizado y controlado con 143.026 pacientes, cuyo objetivo es usar un algoritmo estandarizado de conversión de equivalencia de miligramos de benzodiazepinas y evaluar la intensidad de la dosis del uso de BDZ a través de un método

con una primera fase consiste en una revisión de la literatura para identificar los valores de equivalencia de BDZ más utilizados y a continuación un análisis transversal para calcular la equivalencia media diaria de miligramos de diazepam (DME) en función de la dispensación más reciente de un paciente, además de un análisis de regresión logística multivariable para determinar la asociación entre dosis más altas de benzodiazepinas (≥ 15 DME/día) y las características del receptor, incluido el uso concurrente de opioides o estimulantes. Medido a través del análisis transversal de los datos de todo el año 2018 (temporalización) del Programa de Monitoreo de Medicamentos Recetados (PDMP) de RI (Rhode Island). Los resultados destacan la importancia de la dosis administrada en el control de los efectos negativos que puede tener el consumo de BDZ.

En el trabajo de Stein (2015) la muestra la conformaron 177 pacientes ambulatorios masculinos o femeninos de entre 18 y 65 años debían cumplir los criterios del trastorno de adaptación con ansiedad definidos por el DSM-IV y el diseño fue un ensayo comparativo, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado en dos grupos paralelos. El objetivo que persigue es comparar la eficacia de la etifoxina (no BDZ) y el alprazolam (BDZ) para el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad a través de un método que consiste en la comparación de dos grupos: un grupo fue tratado con 150 mg/día de etifoxina y el otro con 1,5 mg/día de alprazolam, con una temporalización de 28 días y un seguimiento durante 5 semanas. Los resultados revelaban la eficacia de la etifoxina por tener efectos similares a las BDZ pero menores efectos adversos relacionados especialmente con que generan menos dependencia, medidos a través de la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, Escala de Impresión Clínica Global (CGI), Autoinforme para la Evaluación de los Trastornos de Adaptación.

Por otro lado, en el estudio de Romero-Cerecero et al. (2019) los 167 participantes debían ser mayores de edad (18-65 años) y además requirieron la autorización de pruebas de laboratorio clínico y se debió haber corroborado el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, sin diferenciación entre sexos ni especificación del porcentaje de los mismos y cuyo diseño se caracterizó por un grupo control al que se le administró BDZ y un grupo experimental al que se le administró Galphimine-B (GB). El objetivo era evaluar la efectividad y tolerabilidad de un extracto estandarizado de GB (tratamiento experimental) en pacientes con TAG moderado o grave. Para el método se llevó a cabo una comparación de resultados; se utilizó alprazolam (BDZ) como tratamiento control y se administró en las mismas condiciones que al grupo experimental, al que se le administró el GB. Dichos resultados mostraron que tenían efectos similares a las BDZ, pero menores efectos adversos relacionados con la somnolencia diurna, medidos a través de la Escala de Ansiedad de Hamilton y Escala de Salud y con una temporalización durante 10 semanas y un seguimiento durante dos semanas.

Por su parte, Pringle et al. (2016), utilizó una muestra total de 35 participantes (18 mujeres; edad media 22,97 años; rango 18-34 años) y que no hubieran tomado medicación psicotrópica durante los 3 meses anteriores para realizar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. Su objetivo era examinar los efectos de la administración de diazepam (BDZ) en una batería bien validada de tareas que miden el procesamiento emocional, incluidas medidas de vigilancia ante amenazas y respuestas fisiológicas a amenaza (características de los trastornos de ansiedad) mediante un método de administración de 15 mg de diazepam o placebo, con una temporalización durante 7 u 8 días, el grupo experimental recibió 5 mg de diazepam posprandial por la mañana y 10 mg posprandial por la noche y el control, el placebo. Los resultados reflejaban que el consumo de BDZ tiene efectos importantes en el funcionamiento de mecanismos cognitivos superiores, estos fueron medidos a través de múltiples escalas:

Entrevista Clínica Estructurada, Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART), Inventario de Ansiedad Estado y Rasgo (STAI), Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), Escala Visual Analógica de Bond y Lader (VAS), Escala Befindlichkeits (BFS), Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), Inventario de Depresión de Beck (BDI).

Por último, en el trabajo de Vicens et al. (2016), se seleccionaron al azar 532 pacientes de entre 18 y 60 años que habían estado tomando BZD diariamente durante al menos 6 meses y entre 25 y 30 médicos de cabecera (no se especifica el sexo para ninguno de los grupos) y se llevó a cabo un diseño multicéntrico, de tres brazos, aleatorizado por conglomerados, controlado, con asignación aleatoria a nivel de médico de cabecera. Su objetivo era evaluar la eficacia a 3 años de dos intervenciones de atención primaria realizadas por médicos de cabecera al suspender el uso de BZD en usuarios a largo plazo a través de un método de sujetos asignados aleatoriamente a tres grupos: atención habitual (control), intervención estructurada con reducción escalonada de dosis y visitas de seguimiento y intervención estructurada con reducción escalonada de dosis por escrito, medido mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Subescala de satisfacción del Oviedo Sleep Quality Questionnaire, con una temporalización de 36 meses, los resultados mostraron que las intervenciones fueron efectivas en el cese del uso de BZD; la mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento a los 12 meses permanecieron en abstinencia a los 3 años. La interrupción del uso de BZD no tuvo un efecto significativo sobre la ansiedad, la depresión o la calidad del sueño.

Riesgo de Sesgo de los Estudios Individuales

Las variables a analizar aportadas por el método Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo han sido (Higgins et al., 2011):

- Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)
- Ocultación de la asignación (sesgo de selección)

- Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)
- Cegamiento de los evaluadores (sesgo de selección (resultados notificados a por el paciente))
- Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)
- Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]
- Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]
- Notificación selectiva (sesgo de notificación)

Tras realizar el análisis de los sesgos de los cinco estudios incluidos en este trabajo mediante la herramienta Cochrane (Ver Tablas de la 5 a la 9 en Anexos), los resultados obtenidos para cada uno de los estudios han sido (los resultados se encuentran disponibles a modo de gráfico en la Figura 2 de Anexos):

- Borrelli et al., 2022: obtiene como altos los riesgos de sesgo de selección, realización y desgaste a largo plazo (LP). En todos los demás obtiene un bajo riesgo de sesgo.
- Stein, 2015: obtiene únicamente como un riesgo de sesgo poco claro el sesgo de notificación, en los demás obtiene un bajo riesgo de sesgo. No posee ninguno alto.
- Romero-Cerecero, 2019: obtiene un riesgo de sesgo poco claro el sesgo de detección y desgaste a corto plazo (CP), un riesgo alto en el sesgo de notificación y en todos los demás obtiene un riesgo bajo de sesgo.
- Pringle et al., 2016: obtiene un riesgo de sesgo poco claro el sesgo de selección, detección, desgaste a CP y LP y notificación, pues aporta pocos datos sobre estos aspectos. En todos los demás obtiene un riesgo de sesgo bajo y no posee ninguno alto.
- Vicens, 2016: obtiene un riesgo de sesgo poco claro el sesgo de detección, desgaste a CP y notificación, un riesgo alto en el sesgo de selección (ocultación de secuencia

aleatorizada) y realización, y un riesgo bajo en selección (generación de secuencia aleatorizada), selección y desgaste a LP.

Los resultados entendidos desde el punto de vista general del trabajo, como un cómputo global de todos los estudios incluidos divididos por los diferentes tipos de sesgos han sido (Ver Figura 3 de Anexos):

- Sesgo de selección (generación): Riesgo bajo para todos los estudios incluidos.
- Sesgo de selección (ocultación): Dos estudios poseen riesgo alto, otros dos, riesgo bajo y uno de ellos, riesgo poco claro.
- Sesgo de realización: Riesgo bajo en la mayoría de estudios incluidos y excepto dos con riesgo alto.
- Sesgo de selección (cegamiento): Riesgo bajo para todos los estudios incluidos.
- Sesgo de detección: Riesgo poco claro de sesgo para la mayoría de los estudios, excepto dos con riesgo bajo.
- Sesgo de desgaste a CP: Riesgo poco claro de sesgo para la mayoría de los estudios, excepto dos con riesgo bajo.
- Sesgo de desgaste a LP: Riesgo bajo para la mayoría de los estudios incluidos, un estudio con riesgo alto y otro con riesgo poco claro.
- Sesgo de notificación: Riesgo poco claro en la mayoría de los estudios, excepto uno con riesgo bajo y otro con riesgo alto.

Resultados de los Estudios Individuales

En cuanto a los resultados de los estudios individuales, el primero de ellos, de Borrelli et al. (2022) pretende analizar cuál sería la dosis de BDZ más adecuada y como su variación

puede afectar a las personas que las consumen mediante un análisis transversal y un análisis de regresión logística multivariable, haciendo uso del Programa de Monitoreo de Medicamentos Recetados (PDMP) de RI, para determinar la asociación entre dosis más altas de benzodiazepinas (≥ 15 DME/día) y las características del receptor, incluido el uso concurrente de opioides o estimulantes; los datos utilizados corresponden a todo el año 2018. El estudio concluye con la idea de que gracias a una disminución en las dosis disminuyen también los riesgos asociados, con un bajo riesgo de sesgo (IC 95%).

Por su parte, Stein (2015), se propuso realizar una comparación entre dos fármacos: BDZ y la etifoxina a fin de comprobar si este segundo fármaco podría provocar efectos similares a los de las BDZ reduciendo los riesgos que estas tienen asociados en pacientes con trastorno de adaptación con ansiedad, consumiendo ambos grupos el medicamento durante 28 días y con un seguimiento de 5 semanas, el instrumento de medida utilizado fue la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), aunque también se hicieron uso de otros: Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, Escala de Impresión Clínica Global (CGI), Autoinforme para la Evaluación de los Trastornos de Adaptación. El experimento demostró la eficacia y seguridad de la etifoxina en el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad, particularmente cuando también se evalúan los datos de interrupción del tratamiento, ya que esta tiene la importante ventaja clínica de tener efectos ansiolíticos, que no se asocian con dependencia. Con un bajo riesgo de sesgo ($p < 0,01$).

El siguiente estudio, perteneciente a Romero-Cerecero et al. (2019), se propone, al igual que el anterior a comparar dos fármacos para tratar el trastorno de ansiedad generalizada, uno de ellos experimental y el otro BDZ esperando obtener los mismos resultados, es decir, que este tratamiento experimental: la galphimina-B (GB), un compuesto

aislado de Galphimia glauca; obtuviera efectos parecidos a las BDZ reduciendo a su vez las consecuencias negativas de los efectos secundarios. Para ello dividió la muestra en el grupo experimental, con administración oral de una dosis diaria del extracto estandarizado de GB (0,374 mg/dosis), y el grupo control, con administración de Alprazolam (1 mg/dosis) en las mismas condiciones durante 10 semanas y con un seguimiento de 2 semanas. Los resultados mostraron que este tratamiento experimental poseía los efectos ansiolíticos de las BDZ, pero mostraba una considerablemente menor somnolencia diurna, medido a través de la Escala de Ansiedad de Hamilton y la Escala de Salud ($p < 0,05$).

Continuando con el estudio de Pringle et al. (2016), en el cual se quiso comprobar los efectos de la administración de diazepam (BDZ) en una batería bien validada de tareas que miden el procesamiento emocional, incluidas medidas de vigilancia ante amenazas y respuestas fisiológicas a amenaza (características de los trastornos de ansiedad). Fue realizado mediante la administración de 15 mg de diazepam o placebo durante 7 u 8 días. El grupo experimental recibió 5 mg de diazepam posprandial por la mañana y 10 mg posprandial por la noche durante los primeros 5 o 6 días. Las pruebas se llevaron a cabo los días 6 y 7 o 7 y 8, con datos de imágenes por resonancia magnética. Los participantes no habían tomado medicación psicotrópica durante los 3 meses anteriores. Los resultados fueron que, en comparación con el placebo, el diazepam redujo los patrones de atención emocional vigilante-evitante ($p < 0,01$) y las respuestas generales de sobresalto ($p < 0,05$). Tuvo efectos limitados sobre el procesamiento emocional, mejorando la respuesta a palabras positivas versus negativas en la tarea de categorización emocional ($p < 0,05$), modulando la memoria emocional en términos de precisión falsa ($p < 0,05$) y ralentizando el reconocimiento de todas las expresiones faciales. expresiones de emoción ($p = .01$) con un bajo riesgo de sesgo. Es decir, estos resultados tienen implicaciones para nuestra comprensión de los mecanismos cognitivos del tratamiento con benzodiazepinas. Para ello se utilizaron diferentes

instrumentos: Entrevista Clínica Estructurada, Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART), Inventario de Ansiedad Estado y Rasgo (STAI), Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), Escala Visual Analógica de Bond y Lader (VAS), Escala Befindlichkeits (BFS), Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), Inventario de Depresión de Beck (BDI).

Por último, el estudio de Vicens et al. (2016) tiene como objetivo evaluar la eficacia a 3 años de dos intervenciones de atención primaria realizadas por médicos de cabecera al suspender el uso de BZD en usuarios a largo plazo, a fin de analizar una de las variables de seguridad, para ello los participantes fueron asignados de manera aleatoria a tres grupos: el grupo control (atención habitual), otro grupo con intervención estructurada con reducción escalonada de dosis y visitas de seguimiento (SIF), y el grupo de intervención estructurada con reducción escalonada de dosis por escrito (SIW). El resultado primario fue el uso de BZD a los 36 meses. Las intervenciones fueron efectivas en el cese del uso de BZD; la mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento a los 12 meses permanecieron en abstinencia a los 3 años. La interrupción del uso de BZD no tuvo un efecto significativo sobre la ansiedad, la depresión o la calidad del sueño. A los 36 meses, 66/168 pacientes (39,2%) en el grupo SIW, 79/191 pacientes (41,3%) en el grupo SIF y 45/173 pacientes (26,0%) en el grupo control habían interrumpido el uso de BZD. Los riesgos relativos (RR) ajustados por grupo fueron 1,51 (IC del 95% = 1,10 a 2,05; $P = 0,009$) en el grupo SIW y 1,59 (IC del 95% = 1,15 a 2,19; $P = 0,005$) en el grupo SIF. Un total de 131/188 pacientes (69,7%) que suspendieron con éxito el uso de BZD a los 12 meses permanecieron en abstinencia a los 36 meses. Los grupos no mostraron diferencias significativas en ansiedad, depresión o insatisfacción con el sueño a los 36 meses. Todo ello fue medido a través de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Subescala de satisfacción del Oviedo Sleep Quality Questionnaire.

Resultados de la síntesis

En relación a los objetivos del trabajo, los cinco estudios que lo conforman debían ser ensayos controlados aleatorios, con el fin de analizar los efectos que tienen las benzodiazepinas en los trastornos de ansiedad en la población adulta (Borrelli et al., 2022; Stein, 2015; Romero-Cerecero, 2019; Pringle et al., 2016 y Vicens, 2016).

La cifra global de participantes resultó con un total de 144.012 personas, con una media de edad general de 41 años de edad. Todos los estudios mantienen datos bastante equilibrados entre sexos y, como ya hemos mencionado, con independencia de la localización geográfica. Además, los comparadores utilizados para valorar los efectos de la intervención han sido: diferentes dosis de BDZ, etifoxina frente a BDZ, GB frente a BDZ, efectos cognitivos de BDZ frente a placebo y el contraste tres tipos de intervenciones distintas para evaluar la mejor forma de interrupción del tratamiento farmacológico con BDZ.

En la Tabla 3 de Anexos puede verse reflejado de manera más esquemática cuales han sido los resultados obtenidos sobre los que se ha elaborado esta síntesis y que han sido incorporados en esta revisión.

Todos ellos medidos a través de las siguientes escalas: Programa de Monitoreo de Medicamentos Recetados (PDMP) de RI (Rhode Island), Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), complementada con otras medidas como la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) y la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), Análisis de Varianza (ANOVA) para diferencias de medias y la prueba de Tukey para discernir entre grupos, Entrevista Clínica Estructurada, la Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART), el Inventario de Ansiedad Estado y Rasgo (STAI), el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), la Escala Visual Analógica de Bond y Lader (VAS), la Escala Befindlichkeits (BFS), la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS) y el

Inventario de Depresión de Beck (BDI), Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y la Subescala de Satisfacción del Oviedo Sleep Quality Questionnaire.

Dichos resultados reflejan que la eficacia reconocida de las BDZ, se debe especialmente a su capacidad de alivio de los síntomas característicos de la ansiedad, no obstante, esta depende de la dosis del medicamento administrada (recomendablemente baja) (Borrelli, 2022), ya que es un fármaco asociado a fuertes efectos adversos, sobre todo relacionados con la somnolencia y dependencia, pues se ha demostrado que las BZD poseen la capacidad de modificar el funcionamiento cognitivo de las personas en múltiples dominios cerebrales (Pringle et al., 2016). A pesar de ello, cabe la posibilidad de interrupción del tratamiento, siempre bajo la supervisión médica y de manera escalonada a fin de que este conlleve las menores consecuencias negativas para la persona, ya que así se logra evitar un efecto significativo sobre aspectos característicos de la ansiedad, la depresión o la calidad del sueño (Vicens et al., 2016).

Por otra parte, los resultados concluyen con que existen otras alternativas de psicofármacos capaces de obtener resultados parecidos a las BDZ en cuanto al control de síntomas ansiógenos y que además poseen menor riesgo de efectos secundarios, como son la etifoxina y la Galphimia glauca (Stein, 2015; Romero-Cerecero et al., 2019)

Certeza de la Evidencia y Sesgos en la Publicación

La evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgos, cuyos resultados se encuentran disponibles en la Tabla 12 de los Anexos, se realizó a través de la herramienta CASPe (Programa de Habilidades de Evaluación Crítica versión en español) (Cabello, 2005). Este instrumento posibilita el análisis de la validez externa e interna de los estudios incluidos, así como comprobar la calidad y posibles sesgos de los estudios. Como ya se ha explicado en el apartado *Evaluación de la Certeza de la Evidencia y Riesgo de Sesgo*, esta herramienta

consta de 11 preguntas de tres posibles respuestas: SÍ, NO, NO SÉ. Este procedimiento se ha llevado a aplicado a los cinco estudios incluidos en la revisión y los resultados han sido bastante adecuados.

El primero de ellos Borrelli (2022) ha obtenido una puntuación de ocho sobre once. Stein (2015) de diez sobre once. Romero-Cerecero et al. (2019) obtuvo una puntuación excelente de once sobre once, al igual que Vicens et al. (2016) y por último Pringle et al. (2016) que también obtuvo una buena puntuación de nueve sobre once.

En cuanto a su interpretación, a mayor puntuación, menor riesgo de sesgo y mayor calidad metodológica, por lo que podemos concluir que la validez es adecuada, así como la fiabilidad, la calidad metodológica y el riesgo de sesgos.

Discusión

Tras el análisis de los estudios incluidos en la revisión, y en los que se basa la misma: Borrelli et al., 2022; Stein, 2015; Romero-Cerecero et al., 2019; Pringle et al., 2016 y Vicens, 2016; podemos concluir que existe mucha controversia acerca de la eficacia de las benzodiazepinas en el trastorno de ansiedad en adultos. Esto se debe a que la eficacia demostrada de las mismas se ve ensombrecida por sus efectos adversos como son la dependencia, la tolerancia, síndrome de abstinencia, la somnolencia, etc.

En adultos que padecen trastornos de ansiedad, se observa una mejora vinculada a este fármaco en las etapas iniciales del tratamiento, y la dirección y magnitud de esta mejoría están asociadas tanto con la dosis como con la lipofiliidad. Se ha observado que dosis más bajas y benzodiazepinas menos lipófilas generan una mejora más significativa (Borrelli et al., 2022).

Por otra parte, según Stein (2015) se respalda la eficacia y seguridad del uso de la etifoxina (no BDZ) en el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad, pues presenta

una ventaja clínica significativa al proporcionar efectos ansiolíticos sin asociarse a la dependencia. Así como el caso del grupo tratado con el extracto estandarizado de GB (tratamiento experimental), que también muestra una alta proporción de pacientes tratados con este medicamento frente a las BDZ manifestaron menos efectos secundarios como la somnolencia diurna. En conclusión, este extracto demostró efectividad terapéutica en pacientes con TAG, sin presentar diferencia significativa con las benzodiazepinas (Romero-Cerecero et al., 2019).

En cuanto a dichos efectos adversos y comparando las BZD con el placebo, se vio como estas disminuyeron los patrones de atención emocional vigilante-evitante y las respuestas de sobresalto, afectando a la memoria con precisión falsa y enlenteciendo el reconocimiento de expresiones faciales de emoción, es decir, para comprender mejor los mecanismos cognitivos que se implican durante un tratamiento con BZD, los resultados muestran que estas tienen la capacidad de modular la atención emocional de las personas, este efecto puede influir en sus acciones terapéuticas sobre la ansiedad (Pringle et al., 2016).

Es importante señalar que la cantidad de estudios identificados no es suficiente para llegar a conclusiones definitivas. Aunque un número reducido de ensayos clínicos ha comunicado la eficacia de tratamientos con benzodiazepinas, es esencial que estos resultados se interpreten teniendo en cuenta el riesgo potencial de abuso o la posibilidad de efectos secundarios adversos. Algunas de las limitaciones encontradas en estos estudios fueron, por ejemplo, en el primero de ellos, de Borreli (2022), el conjunto de datos carecía de códigos de diagnóstico, lo que impidió la identificación de los diagnósticos clínicos asociados con la intensidad de la dosis de benzodiazepinas. Asimismo, no pudimos evaluar variables importantes como condiciones comórbidas, tipo y especialidad del prescriptor, y la utilización de recursos de atención médica. Además, la relación entre la indicación clínica, la duración del uso y la intensidad de la dosis no pudo ser determinada. Es relevante señalar que factores

como la raza, el origen étnico, aspectos socioeconómicos y determinantes sociales de la salud no fueron considerados en el análisis. Además, el algoritmo DME presentó limitaciones al no tener en cuenta los distintos efectos metabólicos, especialmente en casos donde se recomienda ajustar la dosis de benzodiazepinas, como el lorazepam, en pacientes con disfunción hepática. Adicionalmente, el PDMP de RI no proporcionó instrucciones de prescripción, lo que implicó que la intensidad de la dosis calculada dependiera de la entrada precisa del suministro diario por parte del personal de la farmacia.

Por otra parte, el mecanismo de acción del GB sobre el sistema dopaminérgico, ampliamente relacionado en la génesis de la ansiedad y en sus efectos específicos en sistemas neuronales y regiones del SNC, podría ser el motivo de las diferencias encontradas en este estudio. Se utilizó GB como marcador para estandarizar el extracto que se utilizó en la preparación de las cápsulas, sin embargo, es necesario resaltar que otras Galfiminas (GA y GE) también están presentes en el extracto y pueden estar contribuyendo a la eficacia observada. Otros compuestos no identificados están presentes en el extracto estandarizado, pero es importante señalar que la cantidad de extracto en cada cápsula fue de 7,056 mg. Es importante tener en cuenta que en este estudio (evitando pacientes vivos sin tratamiento médico) no se incluyó un grupo de placebo; esta situación no permite un análisis comparativo para identificar un posible efecto placebo. Además de lo anterior, es necesario señalar que en el presente estudio sólo se utilizó Alprazolam en el grupo control y que algunas guías de práctica clínica, en algunos países, podrían recomendar el uso de más de un fármaco u otros procedimientos terapéuticos (Romero-Cerecero et al., 2019).

En el cuarto estudio, de Pringle et al. (2016), los datos presentados deben considerarse a la luz de algunos efectos subjetivos el día de la prueba. Si bien las medidas subjetivas de estado de ánimo, ansiedad y sentimiento subjetivo no mostraron diferencias entre los grupos durante los 7 días de administración del fármaco, ni hubo diferencias entre los grupos en la

depresión y la ansiedad entre el primer y el último día del estudio, hubo algunas diferencias sutiles. diferencias en las calificaciones VAS el día de la prueba. Además, la diferencia significativa entre los grupos en la somnolencia no se correlacionó significativamente con ninguna de las medidas de resultado del procesamiento emocional informadas aquí, pero es posible que algunos de los efectos específicos informados aquí sean secundarios a los efectos sedantes del diazepam que son difíciles de desentrañar por completo.

El quinto estudio, de Vicens (2016), excluyó a pacientes con comorbilidades graves, lo que limita la generalización de los resultados a pacientes más difíciles de tratar, como aquellos con enfermedades médicas o psiquiátricas graves y aquellos bajo atención psiquiátrica. Asimismo, los médicos de cabecera del grupo de control aplicaron la "atención habitual" a sus pacientes. La "atención habitual", sin embargo, tiene diferentes significados para diferentes médicos de cabecera y en diferentes sistemas de salud. Esto también puede afectar la generalización de los resultados con respecto a la eficacia de las intervenciones.

De igual modo, evaluando cómo afecta la intensidad de la dosis, alrededor del 14% de los pacientes a los que se les prescribió una benzodiazepina mostraron un uso simultáneo con un opioide o estimulante recetado. Esto supone una limitación ya que al haber un uso simultáneo de sustancias los resultados obtenidos no muestran conclusiones de alta fiabilidad (Borrelli, 2022).

Cabe señalar que aún queda mucho por aprender sobre el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad. El análisis de predictores proporcionado por el estudio de Stein (2016) no mostró predictores significativos de la respuesta clínica, lo que indica que el tratamiento farmacológico puede ser útil tanto en la ansiedad menor como en la más grave. Con un tamaño de muestra más grande, las puntuaciones de depresión pueden haber predicho significativamente una peor respuesta y, ciertamente, se pueden considerar los antidepresivos en pacientes ansiosos con una puntuación MADRS elevada. También existe una gran

necesidad de datos sobre rentabilidad y de seguimiento a largo plazo. Mientras tanto, sin embargo, los datos actuales respaldan la eficacia y seguridad de la etifoxina en el tratamiento de trastorno de adaptación con ansiedad. Si bien también puede ser razonable considerar las benzodiazepinas como el alprazolam, la etifoxina se asoció con menos efectos adversos relacionados con el SNC y sin efecto rebote después de la interrupción del tratamiento y, por lo tanto, es un enfoque alternativo importante para el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad. Resultó efectiva en el cese de su uso; la mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento a los 12 meses se mantuvieron en abstinencia a los 3 años. Sin embargo, su interrupción no mostró un efecto significativo sobre la ansiedad, la depresión o la calidad del sueño (Vicens, 2016).

En conclusión, tras el análisis de todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática, las BDZ tienen un efecto demostrado sobre la reducción de los síntomas característicos de la ansiedad, sin embargo, este beneficio se ve mermado debido a los efectos adversos que las acompañan, especialmente la dependencia que generan y que con ella provocan que las personas recurran a un medicamento cada vez que sienten algún síntoma sin importar que, por una parte, este solo está aliviando el malestar momentáneo y en ningún caso solucionando una causa y, por otro, viéndose obligados a ir aumentando progresivamente la dosis y frecuencia de consumo para conseguir los mismos efectos, debido al desarrollo de tolerancia. Por tanto, la respuesta a nuestra pregunta inicial sería, sí son eficaces las BDZ en el manejo de síntomas de los trastornos de ansiedad (especialmente en trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de adaptación) a corto plazo, pero se deben evaluar sus implicaciones a largo plazo, ya que en este caso, no son tan eficaces y puede no compensar a la persona en términos de beneficios y costes.

Desafortunadamente, no se dispone de literatura suficiente que aborde en profundidad una comparación entre el uso de este medicamento o la psicoterapia para tratar la ansiedad, pero puede afirmarse que la terapia es una herramienta muy eficaz para reducir el consumo de este fármaco, además, su uso combinado puede resultar beneficioso para la intervención psicológica, siempre y cuando las dosis y frecuencia de consumo sean las adecuadas (bajas), ya que las BDZ tienen la capacidad de modular la atención emocional, lo cual puede afectar a la terapia.

No obstante, existen otros medicamentos que pueden ser igualmente eficaces sin los efectos adversos asociados a las BDZ, como la etifoxina o el extracto estandarizado de GB (tratamiento experimental).

En vistas a futuras investigaciones resulta imprescindible realizar más estudios que aborden estas variables ya que, como bien se ha mencionado anteriormente, el consumo de BDZ se ha convertido en un problema de salud pública de gravedad ascendente. Sí bien es cierto que resultaría útil valorar la posibilidad de hacer uso de nuevos fármacos que obtengan mejores resultados en seguridad a largo plazo. La verdadera importancia de estas investigaciones debería radicar en estudios que respalden y fomenten el uso de una psicoterapia que aborde las causas que iniciaron esos síntomas de ansiedad y no fármacos que se utilicen a modo de “parche”, que lo único que realmente están haciendo es cronificar estos síntomas en el tiempo, pues siempre son una psicopatización de un conflicto interno de la persona más profundo al que la terapia puede ayudar a llegar aliviando la sintomatología de manera orgánica. No obstante, el uso de BDZ puede ser beneficioso en terapia en caso de que los síntomas de ansiedad no permitan llevar a cabo una intervención terapéutica, en este caso servirían para paliar su manifestación física y esto permita trabajar más a nivel psicológico.

Referencias bibliográficas

- Abellán, C. M., Rojo, S. F., Álvarez-Mon, M. Á., & Mora, F. (2023). Protocolo terapéutico de uso de benzodiazepinas y antipsicóticos. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(84), 4978-4984.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Circular N° 3/2000. Disponible en <http://www.agemed.es>
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93-107.
- Cabello, J. B. (2005). Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. CASPe. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica. Alicante: CASPe, 5-8.
- Canales, L. D. M. V., & Fernández, M. F. (2023). La prevención cuaternaria en el uso de benzodiazepinas y cómo desprescribirlas. *Atención Primaria Práctica*, 5(4), 100183.
- Carballo, M. M., Estudillo, C. P., Meraz, L. L., Parrazal, L. B., & Valle, C. M. (2019). Trastornos de ansiedad: revisión bibliográfica de la perspectiva actual. *Revista electrónica eNeurobiología*, 10(24).
- Cardenal, N. M. (2018). Prescripción de benzodiazepinas. *MPG Journal*, 1(38), 16.
- Carrasco-Garrido, P., Díaz Rodríguez, D. R., Jiménez-Trujillo, I., Hernández-Barrera, V., Lima Florencio, L., & Palacios-Ceña, D. (2021). Nonmedical use of benzodiazepines among immigrant and native-born adolescents in Spain: National trends and related factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1-8. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031171>
- CASPE, R. (2016). Critical Appraisal Skills Programme Español.
- Delgado, E. C., De la Cera, D. X., Lara, M. F., & Arias, R. M. (2021). Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Revista Cúpula*, 35(1), 23-36.

- Díaz-Peñaloza, M. (2017). Las benzodicepinas y sus efectos sobre la ansiedad. *Cultura: Revista de la Asociación de Docentes de la USMP*, 31.
- Diez, S. G., Valdés, M. D. N., Varela, C. D., Martínez, P. F., Gil, P. S., & Rodríguez, Y. N. (2023). Impacto del confinamiento por COVID-19 en la prescripción de benzodicepinas. *Atención Primaria*, 55(3), 102552.
- Flores, C. (2016). Efectos adversos de las benzodicepinas en el adulto mayor de la UMF. *Querétaro (Doctoral dissertation)*, 16.
- Gould, Robert A. , Michael W. Ott, Mark H. Pollack (1995) A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder, *Clinical Psychology Review*, 15 (8), , 819–844.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration*. Disponible en www.cochrane-handbook.org
- López Cabrera, A., Rubio Ramos, J. C., & Moreno García, T. (2017). Abuso creciente de las Benzodia.
- Martínez, M. D. C. (2023). Programa de Deshabitación de Benzodicepinas en Mayores Institucionalizados. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*, 8(1), 6-40. cepinas.
- Migues, A., Braga, G., Bravo, G., Turcio, R., Álvez, S., & Montero, S. (2018). (In) seguridad de las Benzodicepinas a largo plazo. Revisión para la desprescripción.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.105906>
- Pelissolo, A. (2019). Trastornos de ansiedad y fóbicos. *EMC-Tratado de medicina*, 23(2), 1-8.

Ramírez, J. R. D. L. F. (2018). Algunos aspectos sobre farmacocinecia y mecanismos de acción de los tranquilizantes.

Sáiz Martínez PA, Jimenez Treviño L, Díaz Mesa EM, García-Portilla González MP, Marina González P, Al-Halabí S, Szerman N, Bobes García J, Ruiz P. Patología dual en trastornos de ansiedad: recomendaciones en el tratamiento farmacológico [*Dual diagnosis in anxiety disorders: pharmacologic treatment recommendations*]. *Adicciones*. 2014;26(3):254-74. Spanish. PMID: 25314041.

Anexos

Tabla 1

Criterios de selección de estudios

Criterios de inclusión
(a) Tipo de estudio: Estudios controlados aleatorizados (ECA)
(b) Publicados a partir de 2015
(c) Objeto de estudio: población adulta (25-60 años)
(d) Idioma castellano e inglés
(e) Abordan variables de interés: <ul style="list-style-type: none"> - Eficacia de BDZ en los diferentes trastornos de ansiedad - Seguridad de BDZ - Beneficios frente a otros fármacos similares
(f) Documento de libre acceso

Tabla 2

Estrategias de búsqueda según las bases de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed/ MEDLINE	(effectiveness) AND (anxiolytics OR benzodiazepine) AND (benzodiazepine use anxiety OR benzodiazepine use disorder) AND (effects OR consequences)OR (treatments OR interventions)
PsycINFO	(effectiveness) AND (anxiolytics OR benzodiazepine) AND (benzodiazepine use anxiety OR benzodiazepine use disorder) AND (effects OR consequences)OR (treatments OR interventions)

Tabla 3
Métodos de Síntesis

Autor (año)/ País	Tipo de estudio	Nº sujetos, género, edad y diagnóstico	Comparador	Resultados relevantes
Borrelli et al., (2022) Estados Unidos (Rhode Island)	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	n=143.026 Mujeres: 94.884 Hombres: 48.142 X edad: 57 Diagnóstico: trastorno de ansiedad	Administración de diferentes dosis de BDZ (≥ 15 DME/día) a través del análisis transversal de los datos de todo el año 2018	Con dosis más bajas se consigue la efectividad del tratamiento y se evitan en gran medida los efectos adversos asociados a la sustancia.
Stein (2015) Sudáfrica (Ciudad del Cabo y Johannesburgo)	Ensayo comparativo, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado en dos grupos paralelos.	n=177 Sexo: no se especifica X edad: 41,5 Diagnóstico: trastorno de adaptación con ansiedad	Grupo control: 1,5 mg/día de alprazolam (BDZ) Grupo experimental: 150 mg/día de etifoxina (no BDZ)	Efectos similares de ambos fármacos en cuanto a la reducción de síntomas ansiógenos en el trastorno de adaptación con ansiedad, pero con superioridad de la etifoxina en menor número de efectos secundarios, especialmente relacionados con términos de dependencia.
Romero-Cerecero et al. (2019) México	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	n=167 Sexo: no se especifica X edad: 41,5 Diagnóstico: TAG	Grupo control: benzodiacepina Grupo experimental: Galphimine-B (GB)	Efectos similares de ambos fármacos en cuanto a la reducción de síntomas ansiógenos en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), pero con superioridad de la GB en menor número de efectos secundarios, especialmente relacionados con la somnolencia.
Pringle et al. (2016) Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	n=35 Mujeres: 18 Hombres: 17 X edad: 22,97 Diagnóstico: ansiedad	Grupo control: 5 mg de diazepam posprandial por la mañana y 10 mg posprandial Grupo experimental: placebo	El consumo de BDZ tiene efectos importantes en el funcionamiento de mecanismos cognitivos superiores relacionados con atención emocional vigilante-evitante, procesamiento emocional, memoria emocional en términos de precisión falsa y reconocimiento expresiones faciales de emoción, disminuyendo la capacidad de los mismos.
Vicens et al. (2016)	Diseño multicéntrico, de tres	n=532 pacientes 25 / 30 médicos Sexo: no se	Tres intervenciones: Grupo control: atención habitual	La mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento a los 12 meses permanecieron en

España (Islas Baleares, Cataluña y Comunidad Valenciana)	brazos, aleatorizado por conglomerados, controlado.	específica X edad: 39 Diagnóstico: ansiedad	Grupo experimental 1: intervención estructurada con reducción escalonada de dosis y visitas de seguimiento Grupo experimental 2: intervención estructurada con reducción escalonada de dosis por escrito	abstinencia a los 3 años. Además, la interrupción del uso de BZD no tuvo un efecto significativo sobre la ansiedad, la depresión o la calidad del sueño.
----------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 4
Características de los estudios incluidos

ESTUDIOS		
OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS
1) Borrelli, EP, Bratberg, J., Hallowell, BD, Greaney, ML y Kogut, SJ (2022). Aplicación de un algoritmo de equivalencia de miligramos de diazepam para evaluar la intensidad de la dosis de benzodiazepinas en Rhode Island en 2018. <i>Revista de atención administrada y farmacia especializada</i> , 28 (1), 58–68. https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.1.58		
Objetivo Uso de un algoritmo estandarizado de conversión de equivalencia de miligramos de benzodiazepinas y evaluación de la intensidad de la dosis del uso de BDZ.	Diseño Ensayo clínico aleatorizado y controlado Muestra Número de participantes en el estudio (n=143.026) Mujeres: 94.884 Hombres: 48.142 X edad: 57 Diagnóstico: trastorno de ansiedad Método La primera fase consiste en una revisión de la literatura para identificar los valores de equivalencia de BDZ más utilizados. Luego, análisis transversal para calcular la equivalencia media diaria de miligramos de diazepam (DME) en función de la dispensación más reciente de un paciente. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para determinar la asociación entre dosis más	- Las probabilidades de recibir una prescripción de BDZ de al menos 15 DME por día fueron menores entre los grupos de edad más jóvenes (de 18 a 34 años) y mayores (de 65 años o más) en comparación con los pacientes de 35 a 64 años, de recibir un DME diario de al menos 15 fueron un 67% más altas entre aquellos que también recibieron una dispensación simultánea de un opioide en la farmacia y un 84% más altas entre aquellos que también recibieron una dispensación simultánea de un fármaco estimulante (aOR = 1,67, 95% IC = 1,61-1,72; aOR = 1,84, IC 95% = 1,76-1,93, respectivamente). -Las personas de 35 a 64 años tenían más probabilidades de que se les

	<p>altas de benzodiazepinas (≥ 15 DME/día) y las características del receptor, incluido el uso concurrente de opioides o estimulantes.</p> <p style="text-align: center;">Instrumentos y técnicas</p> <p>El análisis transversal de los datos de 2018 del Programa de Monitoreo de Medicamentos Recetados (PDMP) de RI.</p> <p style="text-align: center;">Temporalización</p> <p>Durante el año 2018.</p>	<p>recetara una BDZ de al menos 15 DME por día. También se dispensaron DME con niveles más altos de BDZ a pacientes que consumían a su vez opioides o estimulantes recetados y que pueden tener un mayor riesgo de sufrir daños relacionados con la medicación.</p> <p>-Importante la medición rutinaria de la intensidad de la dosis de benzodiazepinas como estrategia de reducción de riesgos.</p>
OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS

2) Stein D. J. (2015). **Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial.** *Advances in therapy*, 32(1), 57–68.
<https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6>

<p style="text-align: center;">Objetivo</p> <p>Comparar la eficacia de la etifoxina (no BDZ) y el alprazolam (BDZ) para el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad (ADWA).</p>	<p style="text-align: center;">Diseño</p> <p>Ensayo comparativo, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado en dos grupos paralelos.</p> <p style="text-align: center;">Muestra</p> <p>Número de participantes en el estudio (n=177).</p> <p>Sexo: no se especifica X edad: 41,5 Diagnóstico: trastorno de adaptación con ansiedad</p> <p style="text-align: center;">Método</p> <p>Un grupo fue tratado con 150 mg/día de etifoxina y el otro con 1,5 mg/día de alprazolam.</p> <p style="text-align: center;">Instrumentos y técnicas</p> <p>Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), Escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, Escala de Impresión Clínica Global (CGI), Autoinforme para la Evaluación de los Trastornos de</p>	<p>- Este ensayo controlado aleatorio respalda la eficacia y seguridad de la etifoxina en el tratamiento del trastorno de adaptación con ansiedad, particularmente cuando también se evalúan los datos de interrupción del tratamiento. La etifoxina tiene la importante ventaja clínica de tener efectos ansiolíticos, que no se asocian con dependencia. Con un IC del 99%.</p> <p>-Las puntuaciones HAM-A favorecieron al alprazolam en comparación con la etifoxina el día 7 y el día 28, con diferencias significativas en el día 7 y la no inferioridad de la etifoxina no pudo demostrarse el día 28.</p> <p>- Las puntuaciones HAM-A favorecieron ligeramente a la etifoxina en comparación con el alprazolam después de la interrupción del tratamiento, con una diferencia significativa en el cambio de la puntuación HAM-A evidente durante la última semana</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Adaptación.</p> <p style="text-align: center;">Temporalización</p> <p>Durante 28 días. Seguidos durante 5 semanas.</p>	<p>del estudio</p> <p>-Hubo más eventos adversos en el grupo de alprazolam, particularmente del SNC EA, especialmente después de la interrupción de la medicación.</p> <p>- No se encontraron predictores significativos de la respuesta al tratamiento.</p>
OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p>3) Romero-Cerecero, O., Islas-Garduño, A. L., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., & Tortoriello, J. (2019). Galphimine-B Standardized Extract versus Alprazolam in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Ten-Week, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. <i>BioMed research international</i>, 1037036. https://doi.org/10.1155/2019/1037036</p>		
<p style="text-align: center;">Objetivo</p> <p>Evaluar la efectividad y tolerabilidad de un extracto estandarizado de GB (tratamiento experimental) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) moderado o grave. Se utilizó alprazolam (BDZ) como tratamiento control y se administró en las mismas condiciones.</p>	<p style="text-align: center;">Diseño</p> <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.</p> <p style="text-align: center;">Muestra</p> <p>Número de participantes en el estudio (n=167).</p> <p>Sexo: no se especifica X edad: 41,5 Diagnóstico: TAG</p> <p style="text-align: center;">Método</p> <p>Pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos de tratamiento: (1) grupo experimental, con administración oral de una dosis diaria por la mañana, del extracto estandarizado de GB (0,374 mg/dosis), y (2) grupo control, con administración de Alprazolam (1 mg/dosis) en las mismas condiciones y durante el mismo tiempo. Es de destacar que, en algunos casos, fue necesario administrar el medicamento por las noches (por un período de dos semanas) debido a las necesidades de los pacientes. Del total de pacientes, el 82,1% (69) del grupo experimental y el 79,5% (66) del grupo control completaron 10 semanas de administración. Durante el desarrollo del estudio, seis (3,5%) pacientes del</p>	<p>-Una alta proporción de los pacientes (22,2%) tratados con Alprazolam manifestaron somnolencia diurna, mientras que en el grupo tratado con el extracto estandarizado de GB, la somnolencia diurna se encontró en un 4,7%. En conclusión, un extracto estandarizado de GB demostró efectividad terapéutica en pacientes con TAG, sin presentar diferencia significativa con Alprazolam, pero sí mostrando menos casos de somnolencia diurna. Con un IC del 95%.</p>

	<p>grupo experimental y seis (3,5%) del grupo control se retiraron y por otros problemas de salud, distintos a la enfermedad en estudio, cinco (5,9%) pacientes del grupo experimental y uno (1,2%) en el grupo de control tuvo que abandonar el estudio</p> <p style="text-align: center;">Instrumentos y técnicas Escala de Ansiedad de Hamilton, Escala de Salud.</p> <p style="text-align: center;">Temporalización Durante 10 semanas. Se les realizó un seguimiento durante dos semanas.</p>	
OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p>4) Pringle, A., Warren, M., Gottwald, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Cognitive mechanisms of diazepam administration: a healthy volunteer model of emotional processing. <i>Psychopharmacology</i>, 233(12), 2221–2228. https://doi.org/10.1007/s00213-016-4269-y</p>		
<p style="text-align: center;">Objetivo</p> <p>Examinar los efectos de la administración de diazepam (BDZ) en una batería bien validada de tareas que miden el procesamiento emocional, incluidas medidas de vigilancia ante amenazas y respuestas fisiológicas a amenaza (características de los trastornos de ansiedad).</p>	<p style="text-align: center;">Diseño</p> <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.</p> <p style="text-align: center;">Muestra</p> <p>Número de participantes en el estudio (n=35).</p> <p>Mujeres: 18 Hombres: 17 X edad: 22,97 Diagnóstico: ansiedad</p> <p style="text-align: center;">Método</p> <p>Administración de 15 mg de diazepam o placebo durante 7 u 8 días. La dosis diaria se dividió para reducir el riesgo de efectos adversos como la somnolencia. El grupo experimental recibió 5 mg de diazepam posprandial por la mañana y 10 mg posprandial por la noche durante los primeros 5 o 6 días. Las pruebas se llevaron a cabo los días 6 y 7 o 7 y 8, con datos de imágenes por resonancia magnética. Los participantes no habían tomado medicación psicotrópica durante los 3 meses anteriores.</p>	<p>-En comparación con el placebo, el diazepam redujo los patrones de atención emocional vigilante-evitante ($p < 0,01$) y redujo las respuestas generales de sobresalto ($p < 0,05$). Tuvo efectos limitados sobre el procesamiento emocional, mejorando la respuesta a palabras positivas versus negativas en la tarea de categorización emocional ($p < 0,05$), modulando la memoria emocional en términos de precisión falsa ($p < 0,05$) y ralentizando el reconocimiento de todas las expresiones faciales. expresiones de emoción ($p = .01$).</p> <p>-Estos resultados tienen implicaciones para nuestra comprensión de los mecanismos cognitivos del tratamiento con benzodiazepinas. Los datos aquí presentados sugieren que el diazepam modula la atención emocional, efecto que puede estar implicado en sus acciones</p>

	<p>Instrumentos y técnicas Entrevista Clínica Estructurada, Prueba Nacional de Lectura para Adultos (NART), Inventario de Ansiedad Estado y Rasgo (STAI), Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ), Escala Visual Analógica de Bond y Lader (VAS), Escala Befindlichkeits (BFS), Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), Inventario de Depresión de Beck (BDI).</p> <p>Temporalización Total de 8 días.</p>	terapéuticas en la ansiedad.
OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS

5) Vicens, C., Sempere, E., Bejarano, F., Socias, I., Mateu, C., Fiol, F., Palop, V., Mengual, M., Folch, S., Lera, G., Basora, J., & Leiva, A. (2016). **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.** The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners, 66(643), e85–e91. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X683485>

<p>Objetivo Evaluar la eficacia a 3 años de dos intervenciones de atención primaria realizadas por médicos de cabecera al suspender el uso de BZD en usuarios a largo plazo.</p>	<p>Diseño Diseño multicéntrico, de tres brazos, aleatorizado por conglomerados, controlado.</p> <p>Muestra Número de participantes en el estudio (n= 532 pacientes)(n= 25 / 30 médicos). Sexo: no se especifica X edad: 39 Diagnóstico: ansiedad</p> <p>Método Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a tres grupos: atención habitual (control), intervención estructurada con reducción escalonada de dosis y visitas de seguimiento (SIF), o intervención estructurada con reducción escalonada de dosis por escrito (SIW).</p> <p>Instrumentos y técnicas Escala Hospitalaria de Ansiedad y</p>	<p>-Las intervenciones fueron efectivas en el cese del uso de BZD; la mayoría de los pacientes que interrumpieron el tratamiento a los 12 meses permanecieron en abstinencia a los 3 años. La interrupción del uso de BZD no tuvo un efecto significativo sobre la ansiedad, la depresión o la calidad del sueño.</p> <p>- A los 36 meses, 66/168 pacientes (39,2%) en el grupo SIW, 79/191 pacientes (41,3%) en el grupo SIF y 45/173 pacientes (26,0%) en el grupo control habían interrumpido el uso de BZD. Los riesgos relativos (RR) ajustados por grupo fueron 1,51 (IC del 95% = 1,10 a 2,05; P = 0,009) en el grupo SIW y 1,59 (IC del 95% = 1,15 a 2,19; P = 0,005) en el grupo SIF. Un total de 131/188 pacientes (69,7%) que suspendieron con éxito el uso de BZD a los 12</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Depresión (HADS), Subescala de satisfacción del Oviedo Sleep Quality Questionnaire.</p> <p style="text-align: center;">Temporalización</p> <p>El resultado primario fue el uso de BZD a los 36 meses.</p>	<p>meses permanecieron en abstinencia a los 36 meses. Los grupos no mostraron diferencias significativas en ansiedad, depresión o insatisfacción con el sueño a los 36 meses.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 5

Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el primer estudio

<p>1. Borrelli, EP, Bratberg, J., Hallowell, BD, Greaney, ML y Kogut, SJ (2022). <i>Aplicación de un algoritmo de equivalencia de miligramos de diazepam para evaluar la intensidad de la dosis de benzodiazepinas en Rhode Island en 2018. Revista de atención administrada y farmacia especializada</i> , 28 (1), 58–68. https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.1.58</p>		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “estudio controlado aleatorio” Comentario: probablemente realizada, ya que se describen claramente el uso de secuencias aleatorias.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	No se menciona
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Alto riesgo	Cita: “variación de las dosis de benzodiazepinas prescritas” Los participantes podían ver la cantidad administrada. Comentario: probablemente no realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de selección (resultados notificados a por el paciente)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Bajo riesgo	Obtenido de la historia clínica. Los evaluadores no creen que esto genere sesgo.

Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Bajo riesgo	Cita: “una benzodiazepina dispensada durante al menos 7 días”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Alto riesgo	No se disponen datos
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Cita: “Durante la fase de limpieza de datos, se eliminaron las recetas con cantidades diarias ilógicas, lo que contribuyó a reducir casos de ingreso incorrecto del suministro de días” Comentario: probablemente realizado.

Tabla 6

Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el segundo estudio

<p>2. Stein D. J. (2015). Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. <i>Advances in therapy</i>, 32(1), 57–68. https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6</p>		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “aleatorizado en dos grupos paralelos de pacientes”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Los pacientes con ADWA incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de selección) (resultados notificados a por el paciente)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.

Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Bajo riesgo	Cita: “No hubo diferencias significativas entre los grupos el día 35 después de la interrupción del tratamiento”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Bajo riesgo	No hay datos de resultado faltantes-
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”

Tabla 7

Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el tercer estudio

<p>3. Romero-Cerecero, O., Islas-Garduño, A. L., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Jiménez-Ferrer, E., & Tortoriello, J. (2019). Galphimine-B Standardized Extract versus Alprazolam in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Ten-Week, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. BioMed research international, 1037036. https://doi.org/10.1155/2019/1037036</p>		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “aleatorizado en dos grupos paralelos de pacientes”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente

selección (resultados notificados a por el paciente)		realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Riesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Bajo riesgo	10 semanas: No hay datos de resultado faltantes.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Cita: “Para mantener la confidencialidad con los pacientes incluidos en el estudio, algunos datos no estarían disponibles”.

Tabla 8

Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el cuarto estudio

<p>4. Pringle, A., Warren, M., Gottwald, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Cognitive mechanisms of diazepam administration: a healthy volunteer model of emotional processing. <i>Psychopharmacology</i>, 233(12), 2221–2228. https://doi.org/10.1007/s00213-016-4269-y</p>		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Los participantes fueron asignados aleatoriamente”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.

Cegamiento de los evaluadores (sesgo de selección (resultados notificados a por el paciente)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Sesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Sesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”

Tabla 9

Riesgo de Sesgos de los estudios incluidos mediante Cochrane para el quinto estudio

<p>5. Vicens, C., Sempere, E., Bejarano, F., Socias, I., Mateu, C., Fiol, F., Palop, V., Mengual, M., Folch, S., Lera, G., Basora, J., & Leiva, A. (2016). 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. <i>The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners</i>, 66(643), e85–e91. https://doi.org/10.3399/bjgp16X683485</p>		
Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “aleatorizado por conglomerados, controlado, con asignación aleatoria a nivel de médico de cabecera”. Comentario: probablemente realizado.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: “ estudio multicéntrico, de tres brazos” Comentario: probablemente no

		realizado.
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Alto riesgo	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de selección (resultados notificados a por el paciente)	Bajo riesgo	Cita: “doble ciego” Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Sesgo poco claro	El estudio no abordó este resultado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6 semanas]	Bajo riesgo	36 meses:
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Sesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”

Figura 2

Resumen del Riesgo de Sesgo

	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de selección (resultados notificados a por el paciente)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más corto plazo) [2 a 6 semanas]	Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [>6]	Notificación selectiva (sesgo de notificación)
Borrelli et al., 2022								
Stein, 2015								
Romero-Cerecero et al., 2019								
Pringle et al., 2016								
Vicens, 2016								

Figura 3

Gráfico del riesgo de sesgos de los estudios incluidos mediante Cochran

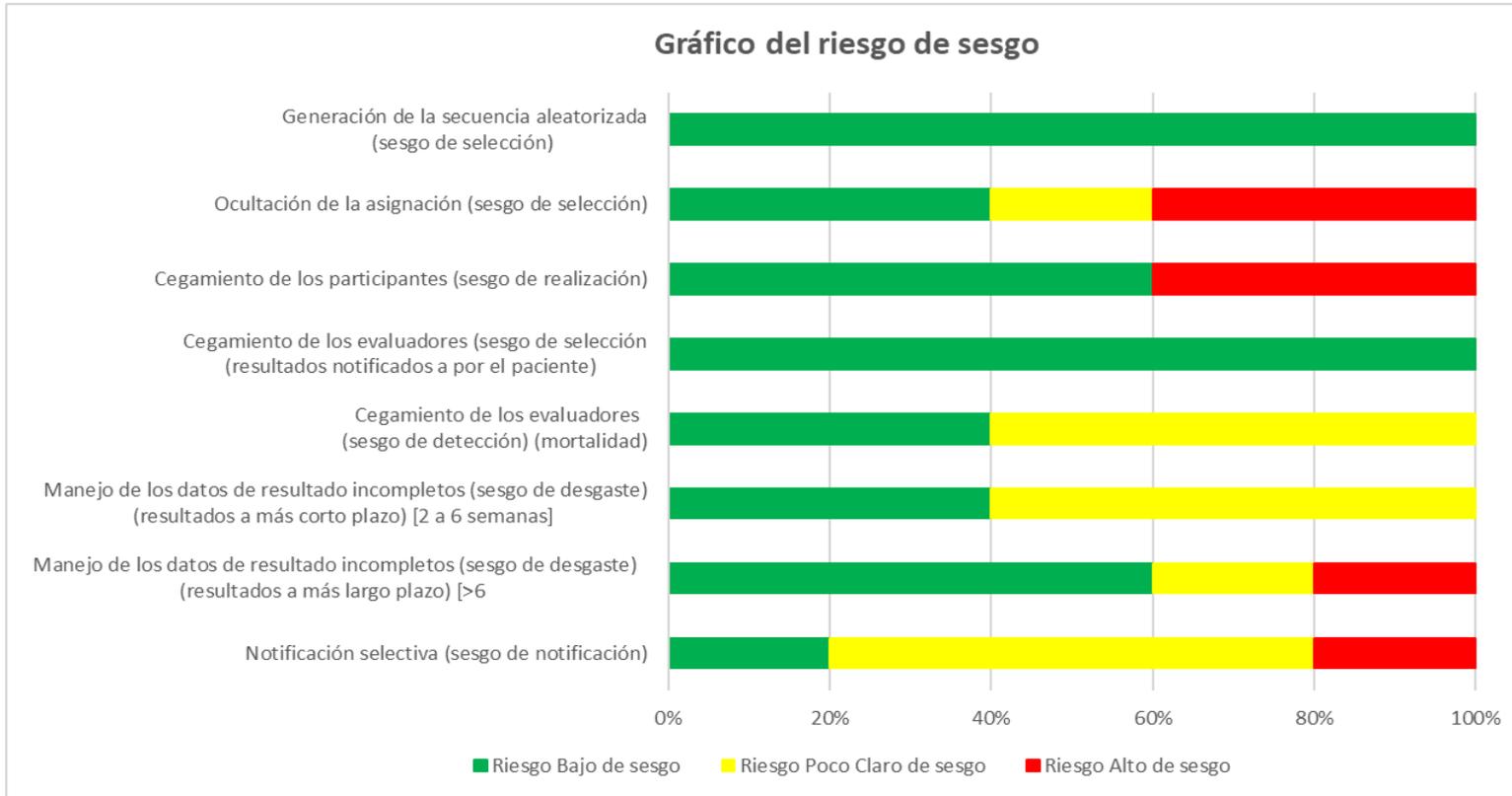


Tabla 10*Selección de estudios*

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Nº de resultados total
PubMed/MEDLINE	PubMed/MEDLINE	Sin límite	18/01/2024	406
PsycINFO	PsycINFO	Sin límite	18/01/2024	380
TOTAL				786
TOTAL FILTRANDO FECHA DE PUBLICACIÓN				76
DUPLICADOS manualmente				8
TOTAL SIN DUPLICADOS				68
SELECCIÓN TÍTULO ABSTRACT				33
ARTÍCULOS NO LOCALIZADOS				16
MOTIVOS DE EXCLUSIÓN				
ABSTRACT				2
DISEÑO				3
PACIENTE				6
INTERVENCIÓN				3
COMPARADOR				2
OUTCOME				2
IDIOMA				0
PROTOCOLO				1
INCLUIDOS REVISIÓN				5 ESTUDIOS

Tabla 11*Recopilación de estudios excluidos*

Estudios Excluidos
Motivo de Exclusión: Abstract
<ol style="list-style-type: none"> 1. Chowdhury, ZS, Morshed, MM, Shahriar, M., Bhuiyan, MA, Islam, SM y Bin Sayeed, MS (2016). El efecto de la ingesta crónica de alprazolam sobre la memoria, la atención y el rendimiento psicomotor en voluntarios varones humanos sanos. <i>Neurología conductual</i> , 2016 , 3730940. https://doi.org/10.1155/2016/3730940 2. Yap, WS, Dolzhenko, AV, Jalal, Z., Hadi, MA y Khan, TM (2019). Eficacia y seguridad de las cápsulas de aceite esencial de lavanda (Silexan) entre pacientes que padecen trastornos de ansiedad: un metanálisis en red. <i>Informes científicos</i> , 9 (1), 18042. https://doi.org/10.1038/s41598-019-54529-9
Motivo de Exclusión: Diseño
<ol style="list-style-type: none"> 3. Everitt, H., Baldwin, DS, Stuart, B., Lipinska, G., Mayers, A., Malizia, AL, Manson, CC y Wilson, S. (2018). Antidepresivos para el insomnio en adultos. <i>La base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas</i> , 5 (5), CD010753. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.pub2 4. Bergman, H., Bhoopathi, PS y Soares-Weiser, K. (2018). Benzodiazepinas para la discinesia tardía inducida por antipsicóticos. <i>La base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas</i> , 1 (1), CD000205. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000205.pub3 5. Bozzatello, P., Rocca, P., Uscinska, M. y Bellino, S. (2017). Eficacia y tolerabilidad de la asenapina en comparación con la olanzapina en el trastorno límite de la personalidad: un ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta. <i>Fármacos para el SNC</i> , 31 (9), 809–819. https://doi.org/10.1007/s40263-017-0458-4
Motivo de Exclusión: Paciente
<ol style="list-style-type: none"> 6. Wang, Z., Whiteside, SPH, Sim, L., Farah, W., Morrow, AS, Alsawas, M., Barrionuevo, P., Tello, M., Asi, N., Beuschel, B., Daraz, L., Almasri, J., Zaiem, F., Larrea-Mantilla, L., Ponce, OJ, LeBlanc, A., Prokop, LJ y Murad, MH (2017). Efectividad y seguridad comparativas de la terapia cognitivo-conductual y la farmacoterapia para los trastornos de ansiedad infantiles: una revisión sistemática y un metanálisis. <i>Pediatría JAMA</i> , 171 (11), 1049–1056. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3036 7. Gale, CK y Millichamp, J. (2016). Trastorno de ansiedad generalizada en niños y adolescentes. <i>Evidencia clínica de BMJ</i> , 2016 , 1002. 8. Benasi, G., Guidi, J., Offidani, E., Balon, R., Rickels, K. y Fava, GA (2018). Benzodiazepinas como monoterapia en los trastornos depresivos: una revisión sistemática. <i>Psicoterapia y psicopatología</i> , 87 (2), 65–74. https://doi.org/10.1159/000486696 9. Kuang, H., Johnson, JA, Mulqueen, JM y Bloch, MH (2017). La eficacia de las benzodiazepinas como ansiolíticos agudos en niños: un metanálisis. <i>Depresión y ansiedad</i> , 34 (10), 888–896. https://doi.org/10.1002/da.22643 10. Rosso, M., Wirz, R., Loretan, AV, Sutter, NA, Pereira da Cunha, CT, Jaric, I., Würbel, H. y Voelkl, B. (2022). Fiabilidad de las pruebas de comportamiento de ansiedad comunes en ratones: una revisión sistemática y un metanálisis sobre los efectos de los ansiolíticos. <i>Revisiones de neurociencia y biocomportamiento</i> , 143 , 104928. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104928 11. Benasi, G., Guidi, J., Offidani, E., Balon, R., Rickels, K. y Fava, GA (2018). Benzodiazepinas como

monoterapia en los trastornos depresivos: una revisión sistemática. *Psicoterapia y psicósomática* , 87 (2), 65–74. <https://doi.org/10.1159/000486696>

Motivo de exclusión: Intervención

12. Steenen, SA, van Wijk, AJ, van der Heijden, GJ, van Westrhenen, R., de Lange, J. y de Jongh, A. (2016). Propranolol para el tratamiento de los trastornos de ansiedad: revisión sistemática y metanálisis. *Revista de psicofarmacología (Oxford, Inglaterra)* , 30 (2), 128–139.
13. Otto, MW, Pollack, MH, Dowd, SM, Hofmann, SG, Pearlson, G., Szuhany, KL, Gueorguieva, R., Krystal, JH, Simon, NM y Tolin, DF (2016). ENSAYO ALEATORIZADO DE MEJORAMIENTO CON D-CICLOSERINA DE LA TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL PARA EL TRASTORNO DE PÁNICO. *Depresión y ansiedad* , 33 (8), 737–745. <https://doi.org/10.1002/da.22531>
14. Nilsonne, G., Tamm, S., Golkar, A., Olsson, A., Sörman, K., Howner, K., Kristiansson, M., Ingvar, M. y Petrovic, P. (2021). Oxazepam y reevaluación cognitiva: un experimento aleatorio. *Más uno* , 16 (4), e0249065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249065>

Motivo de exclusión: Comparador

15. Von Känel, R., Schmid, JP, Meister-Langraf, RE, Barth, J., Znoj, H., Schnyder, U., Princip, M. y Pazhenkottil, AP (2021). Farmacoterapia en el tratamiento de la ansiedad y el dolor durante los síndromes coronarios agudos y el riesgo de desarrollar síntomas del trastorno de estrés postraumático. *Revista de la Asociación Estadounidense del Corazón* , 10 (2), e018762. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018762>
16. Lago, TR, Brownstein, MJ, Page, E., Beydler, E., Manbeck, A., Beale, A., Roberts, C., Balderston, N., Damiano, E., Pineles, SL, Simon, N., Ernst, M. y Grillon, C. (2021). El nuevo antagonista del receptor de vasopresina (V1aR) SRX246 reduce la ansiedad en un modelo experimental en humanos: un estudio aleatorizado de prueba de concepto. *Psicofarmacología* , 238 (9), 2393–2403. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05861-4>

Motivo de exclusión: Outcome

17. Korn, CW, Vunder, J., Miró, J., Fuentemilla, L., Hurlmann, R. y Bach, DR (2017). Las lesiones de la amígdala reducen el comportamiento similar a la ansiedad en una prueba de conflicto de evitación y abordaje sensible a las benzodiazepinas en humanos. *Psiquiatría biológica* , 82 (7), 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.018>
18. Hauge, MS, Willumsen, T. y Stora, B. (2023). Cambios en los síntomas de ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático en un estudio ECA del tratamiento de la ansiedad dental administrado por un dentista. *Salud bucal BMC* , 23 (1), 415. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03061-4>

Motivo de exclusión: Protocolo

19. Su, S., Kay, G., Hochadel, T., Rojo, J., Christopher Stein, J., Boinpally, R. y Periclou, A. (2022). Un ensayo multicéntrico aleatorizado que evalúa los efectos del rapastinel en comparación con la ketamina, el alprazolam y el placebo en el rendimiento de conducción simulada. *Ciencia clínica y traslacional* , 15 (1), 255–266. <https://doi.org/10.1111/cts.13145>

Tabla 12*Evaluación de calidad CASPe para Ensayos Clínicos Aleatorizados*

ESTUDIOS	1. Borrelli et al. (2022)	2. Stein (2015)	3. Romero-Cerecero et al. (2019)	4. Pringle et al. (2016)	5. Vicens et al. (2016)
Tema definido	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Asignación aleatoria	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Mantuvo comparabilidad	SÍ	SÍ	SÍ	NO SÉ	SÍ
Adecuado manejo de pérdidas	SÍ	NO SÉ	SÍ	SÍ	SÍ
Adecuada medición de desenlaces	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Se evitó comunicación selectiva de resultados	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Efecto del tratamiento para cada desenlace	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Precisión de estimadores del efecto (IC)	SÍ 95%	SÍ 99%	SÍ 95%	SÍ 99%	SÍ 95%
¿Se pueden aplicar a tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
¿Se han considerado todos los resultados para decidir?	NO SÉ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Beneficios merecen la pena	NO SÉ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Total	8	10	11	9	11

Nota: Esta tabla muestra la calidad de los estudios evaluados a través de la escala “Critical Appraisal Skills Programme en español (CASPe)” (Cabello, 2005)