

Psicofarmacología de los Trastornos de Ansiedad

Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)

Departamento de Psiquiatría, CES
Educación Continua, EAFIT

1

Características y Epidemiología de los Trastornos de Ansiedad

2

Características Diagnósticas Centrales de los Trastornos de Ansiedad

	Selective mutism	Separation anxiety	Specific phobia	Social anxiety disorder	Agoraphobia	Panic disorder	Generalised anxiety disorder
Core emotions or cognitions	Consistent failure to speak in situations for which there is an expectation to speak, despite language competence	Unrealistic, persistent fear or anxiety about separation from, or loss of, attachment figure, or adverse events occurring to them	Marked, excessive, and unreasonable fear or anxiety of circumscribed objects or situations (eg, animals, natural forces, blood injection, or places)	Marked, excessive, and unreasonable fear or anxiety of scrutiny or negative judgement by other people	Marked, excessive, and concerning fear of leaving home, entering closed or open public places, crowds, or transportation	Recurrent, unexpected panic attacks with sustained mental (eg, fear, fear of losing control, or feeling of alienation) manifestations	Marked, uncontrollable, and anxious worry and fears about everyday events and problems
Physical symptoms	No physical symptoms	Nightmares and symptoms of distress	No physical symptoms	Blushing, fear of vomiting, urgency or fear of micturition or defaecation	No physical symptoms	Multiple symptoms (eg, palpitations, dyspnoea, diaphoresis, chest pain, dizziness, paraesthesia, or nausea)	Restlessness, fatigue, irritability, difficulty concentrating, muscle tension, sleep disturbance, or autonomic arousal
Behaviour	Disturbance interferes with (educational) achievement or social communication	Reluctance to leave attachment figure; disturbance impairs social, school, or other functioning	Avoidance of circumscribed objects or situations; disturbance impairs social, school, work, or other functioning	Avoidance of social interactions and situations; disturbance impairs social, school, work, or other functioning	Avoidance of fear-inducing situations; disturbance impairs social, school, work, or other functioning	Changed behaviour in maladaptive ways related to the attacks; disturbance impairs social, school, work or other functioning	Disturbance impairs social, school, work, or other functioning
Required symptom duration	>1 month (beyond first school month)	>1 month (childhood; 4-18 years); >6 months (adulthood; 18 years or older)	>6 months	>6 months	>6 months	>1 month	>6 months
Median age of onset	Childhood (<5 years)	Childhood (around 6 years)	Childhood (around 8 years)	Early adolescence (around 13 years)	Late adolescence (around 20 years)	Adulthood (around 25 years)	Adulthood (around 30 years)

Characteristics and features for anxiety disorders were based on criteria from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition) and International Classification of Diseases (11th edition).

Penninx BW et al. Lancet 2021;397:914-927

3

Tipos de Ataques de Pánico

Tipo de ataque	Características	Ejemplo	Significancia diagnóstica
Situacional inespecífico	Siempre ante un encuentro o anticipación de un estímulo situacional	En una tienda llena de gente	Frecuente en TP pero también en ansiedad social y fobias específicas
Predisposición situacional	A menudo en respuesta a un estímulo situacional	Haciendo fila	Frecuente en TP pero también en pacientes con TAG y TEPT
Pánico inesperado	Ocurre espontáneamente	Sin evento identificado para el desencadenamiento del ataque	Necesario para el diagnóstico del TP pero no en otros trastornos de ansiedad

APA. DSM-5. Washington, DC: APA, 2013

4

Epidemiología de los Trastornos de Ansiedad

- La prevalencia global estimada de los trastornos de ansiedad es del 7.3% (4.8% a 10.9%) y afectan más a mujeres que a hombres (2:1).^{1,2}
- Mujeres > Hombres: pánico (1.7% - 2:1), ansiedad generalizada (3.7% - 1,8:1), estrés postraumático (6.2% - 2:1), ansiedad social (4% - 1,3:1) o fobia específica (7.4% - 2:1).²
- Trastornos de ansiedad → logro educativo reducido, matrimonio inestable, estado laboral más bajo y costos económicos directos e indirectos elevados.¹
- Mujeres: > ansiedad durante períodos con ↓ en niveles de estrógenos y progesterona: fase luteal, posparto y en el período posmenopáusico temprano.^{3,4}
- Mujeres con ansiedad moderada o severa: 3 a 5 veces más riesgo de experimentar oleadas de calor en menopausia (P < 0.001).⁵

1. Stein DJ et al. Dialogues Clin Neurosci. 2017; 19: 127-136; 2. Essau CA et al. J Affect Disord 2018; 228: 248-253; 3. Torizuka K et al. Nippon Yakurigaku Zasshi 2000; 115: 21-28; 4. Newhouse PA et al. Neuropsychopharmacology 2008; 33: 1514-1527; 5. Freeman EW et al. Menopause 2005; 12: 258-266

5

Epidemiología de los Trastornos de Ansiedad

- Prevalencia en la vida para el TAG (3.7%):¹
 - > países de altos ingresos = 5.2% y 4.1% (Francia = 6.2%; EUA = 7.8%)
 - > países de medios y bajos ingresos = 1.8% y 1.5% (Colombia = 1.9% [Medellín = 3.8%]; Brasil = 5.1%)
- Prevalencia en la vida de ataques de pánico = 13.2% (AP recurrentes = 66.5%) [Colombia = 12.5%]. Prevalencia de trastorno de pánico = 1.7% [Colombia = 1.3%].²
- Prevalencia en la vida de T.A. social = 4% [Colombia = 5% vs. EUA = 12.1%].³
- Prevalencia en la vida de T.E.P. T. = 2.5% [Colombia = 0.5% vs. EUA = 3.4%].⁴

1. Ruscio Am et al. JAMA Psychiatry 2017; 74: 465-475; 2. de Jonge P et al. Depress Anxiety 2016; 33: 1155-1177; 3. Stein DJ et al. BMC Med 2017; 15: 143; 4. Bromet EJ et al. Psychol Med 2017; 47: 227-241

6

Concurrencia de los Trastornos de Ansiedad con Depresión Mayor o Trastornos por uso de Sustancias

Disorders	Childhood		Adolescence		Emerging adulthood		Adulthood	
	OR	[95% CI]	OR	[95% CI]	OR	[95% CI]	OR	[95% CI]
Major depression	4.59	[2.29, 9.20]	4.31	[2.61, 7.14]	3.53	[1.98, 6.30]	4.74	[2.77, 8.10]
Substance use disorder ^a	4.40	[1.37, 14.15]	1.35	[0.80, 2.29]	1.90	[1.08, 3.38]	2.31	[1.33, 4.01]
Substance use disorder ^b	4.59	[1.43, 14.66]	1.43	[0.83, 2.47]	1.87	[1.04, 3.34]	2.34	[1.34, 4.10]

- La concurrencia fue la regla en más de las ¾ partes de los sujetos con trastornos depresivos y/o de ansiedad.
- Los indicadores de riesgo de comorbilidad consistentes fueron:
 - trauma en la niñez, neuroticismo y edad temprana de inicio.
- Hubo pocas diferencias en los marcadores biológicos y los hallazgos de neuroimagen.

Essau CA et al. J Affect Disord 2018;228:248-253

7

Genética y Neurobiología de los Trastornos de Ansiedad

8

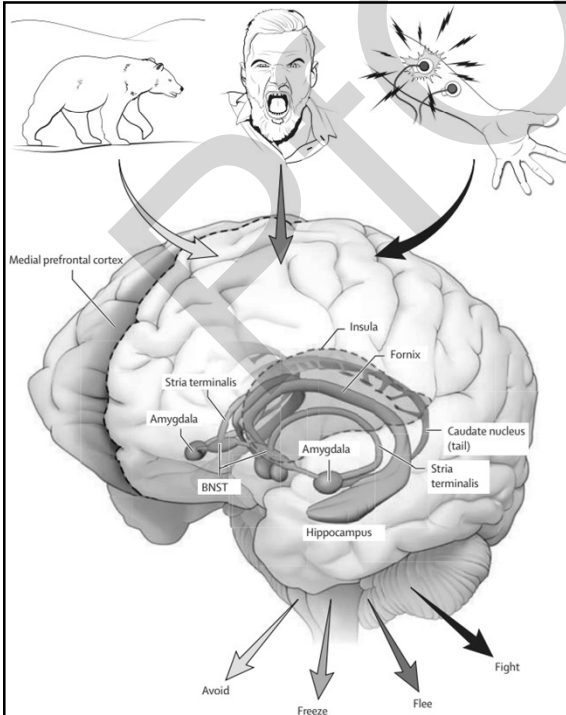
Hallazgos Genéticos en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Hallazgo	TEPT	T. Pánico	F. social	TOC	TAG
Heredabilidad (%)	30-40	30-40	20-40	45-65	32
Familiares vs. Controles (frecuencia)	↑	7 v.	↑	5-7 v.	↑
Genes	SLC6A4 (SERT), DRD2, SLC6A3 (DAT1) CRF-R1, FKBP5 (↓ GR resp.)	COMT, AdeR2A, CCK-RB, MAO-A, HTR2A [SLC6A4, AVP1-RB, CRF-R1]	NET, ADRB1, COMT, [CRF, SERT]	SLC1A1 (EAAT3), [SERT, HTR1D, HTR2A, HTR2C, DRD4, COMT, MAO-A, BDNF]	[MAO-A, SERT]

Martin EJ et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891; Grados M & Wilcox HC. Expert Rev Neurother 2007;7:967-980; Pitman RK et al. Nat Rev Neurosci 2012;13:769-787

9

Componentes del Circuito de Respuesta a Amenazas

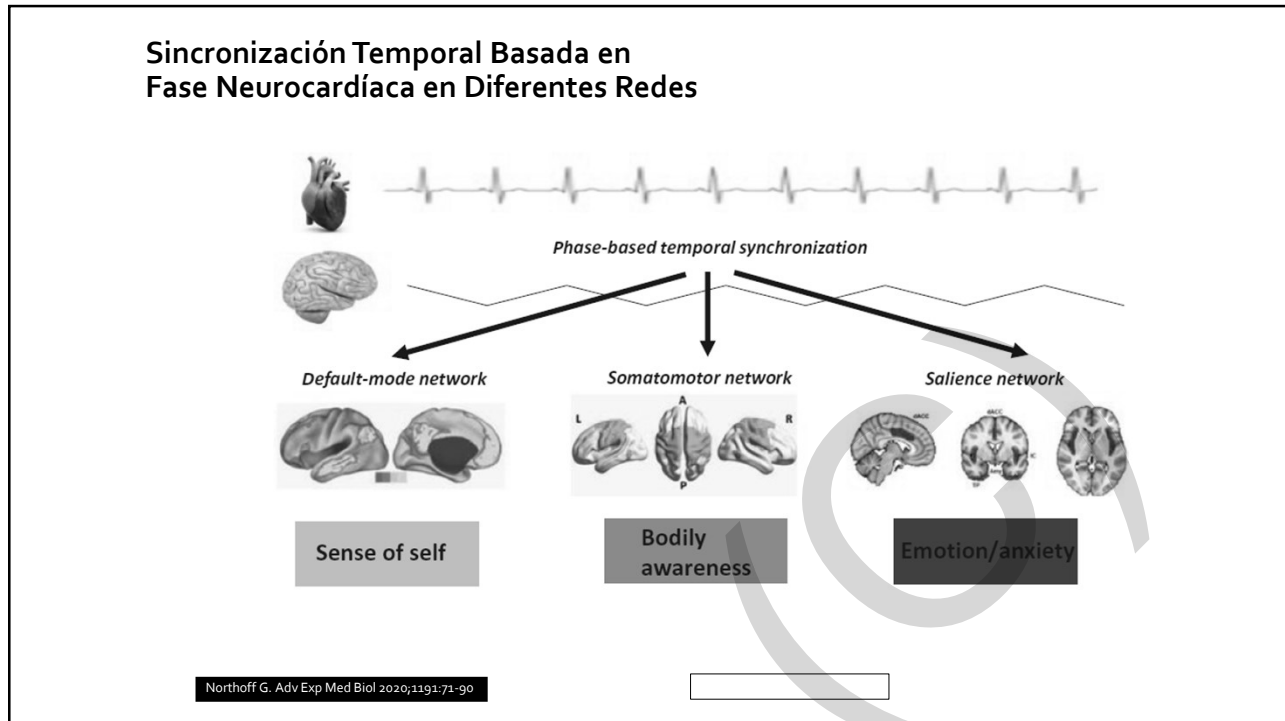


Las amenazas se clasifican sobre la base de la proximidad.

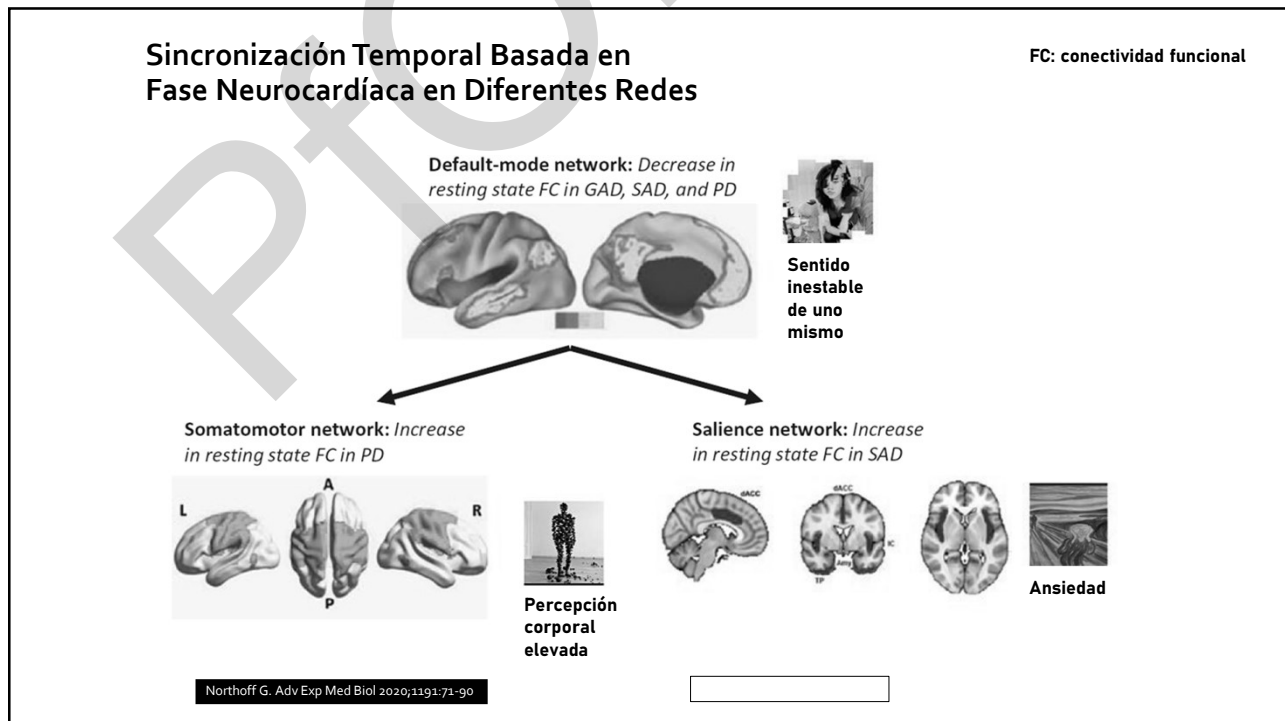
Los componentes del circuito interactúan de formas únicas dependiendo de la naturaleza de amenazas, generando así respuestas defensivas adaptativas

Penninx BW et al. Lancet 2021;397:914-927

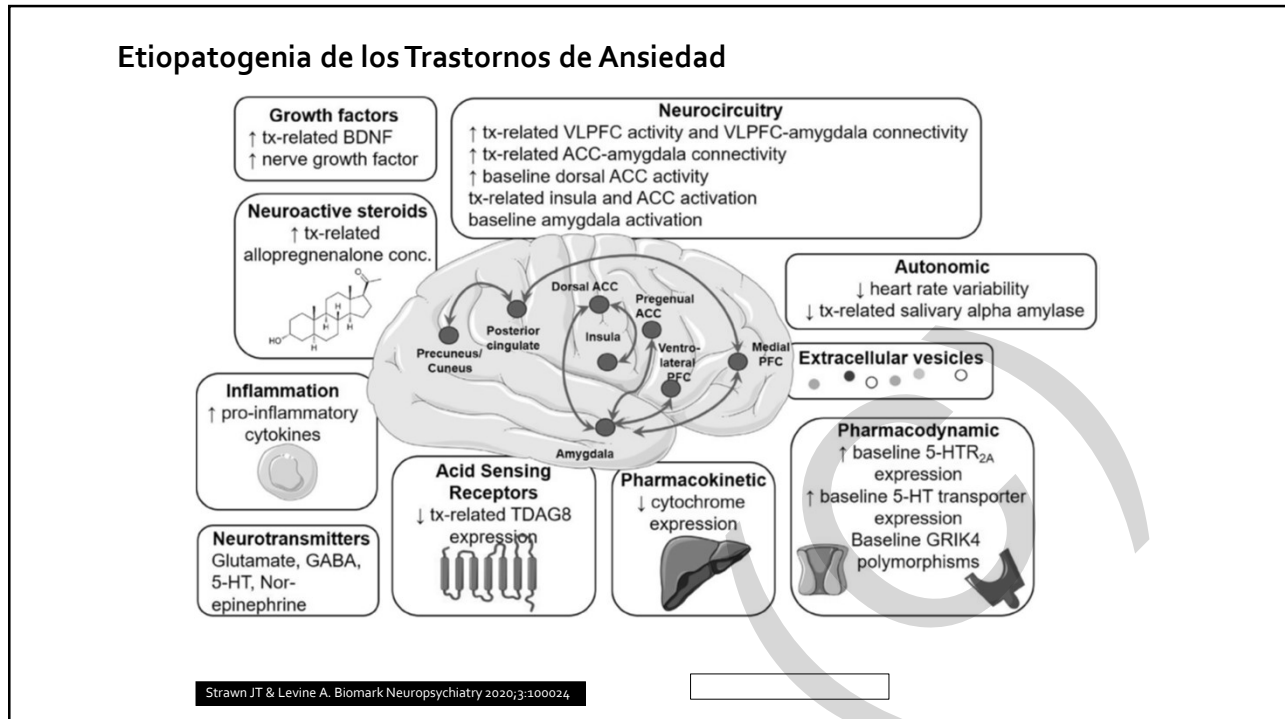
10



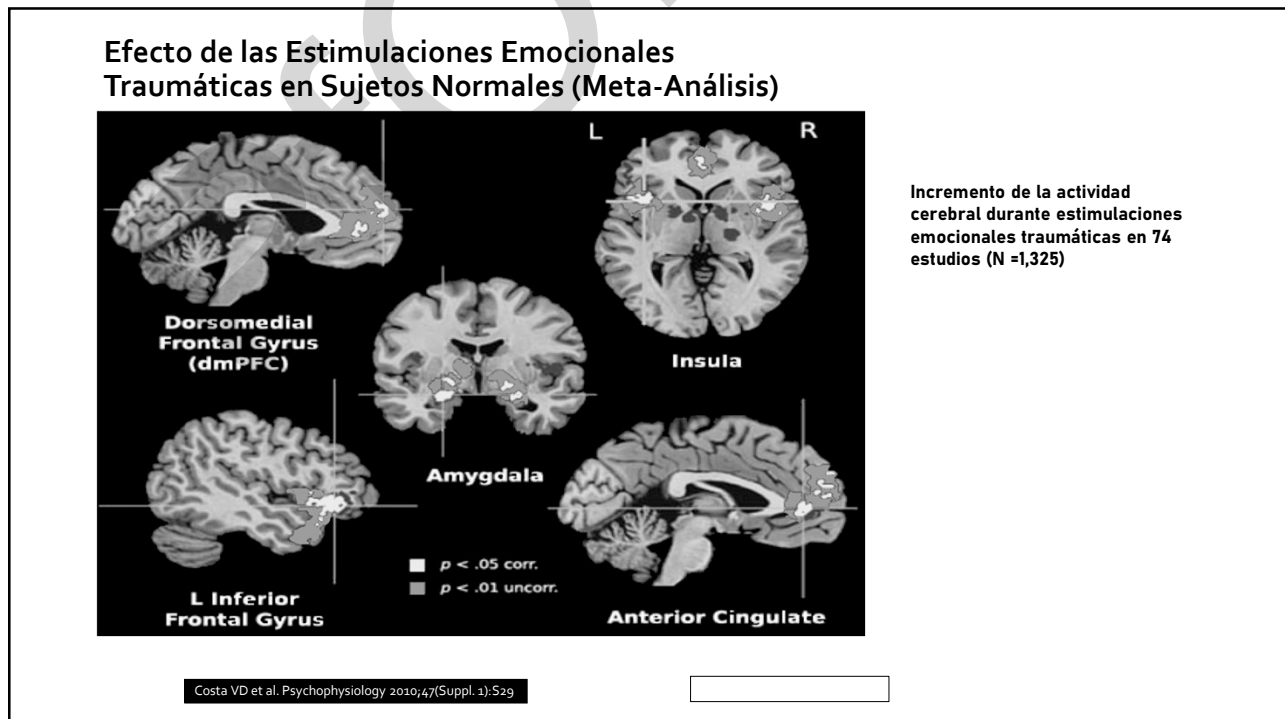
11



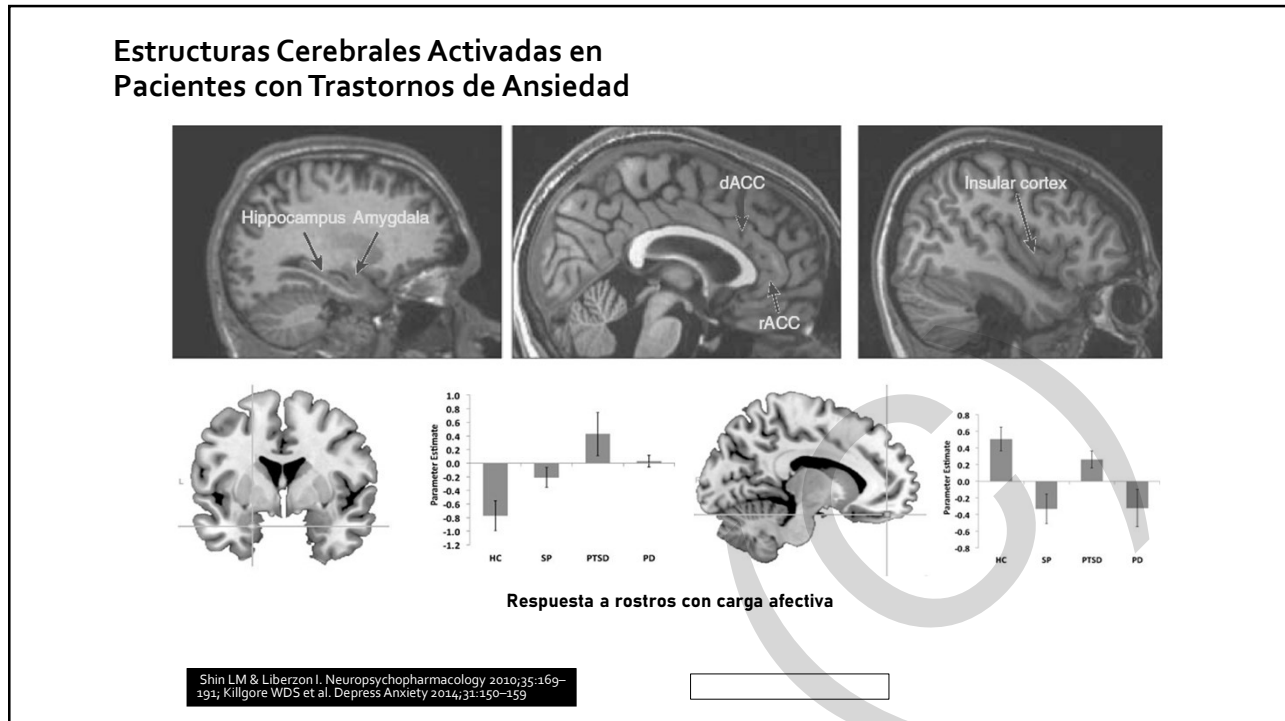
12



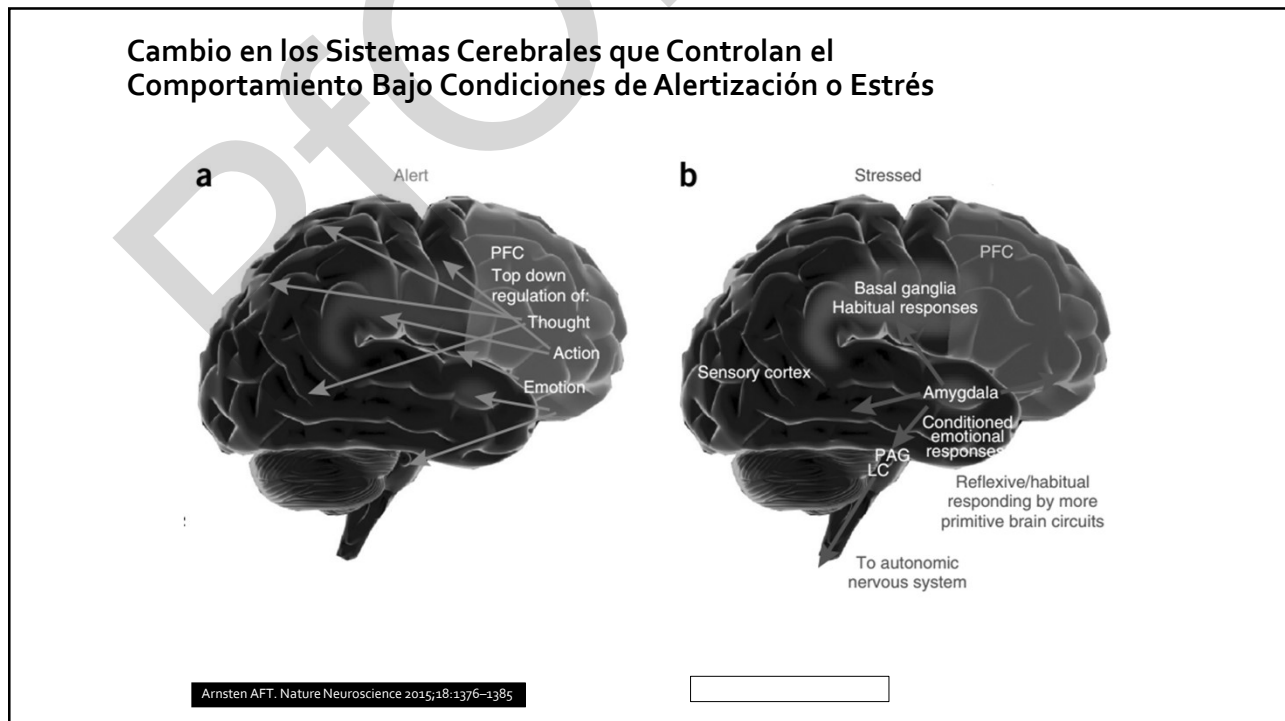
13



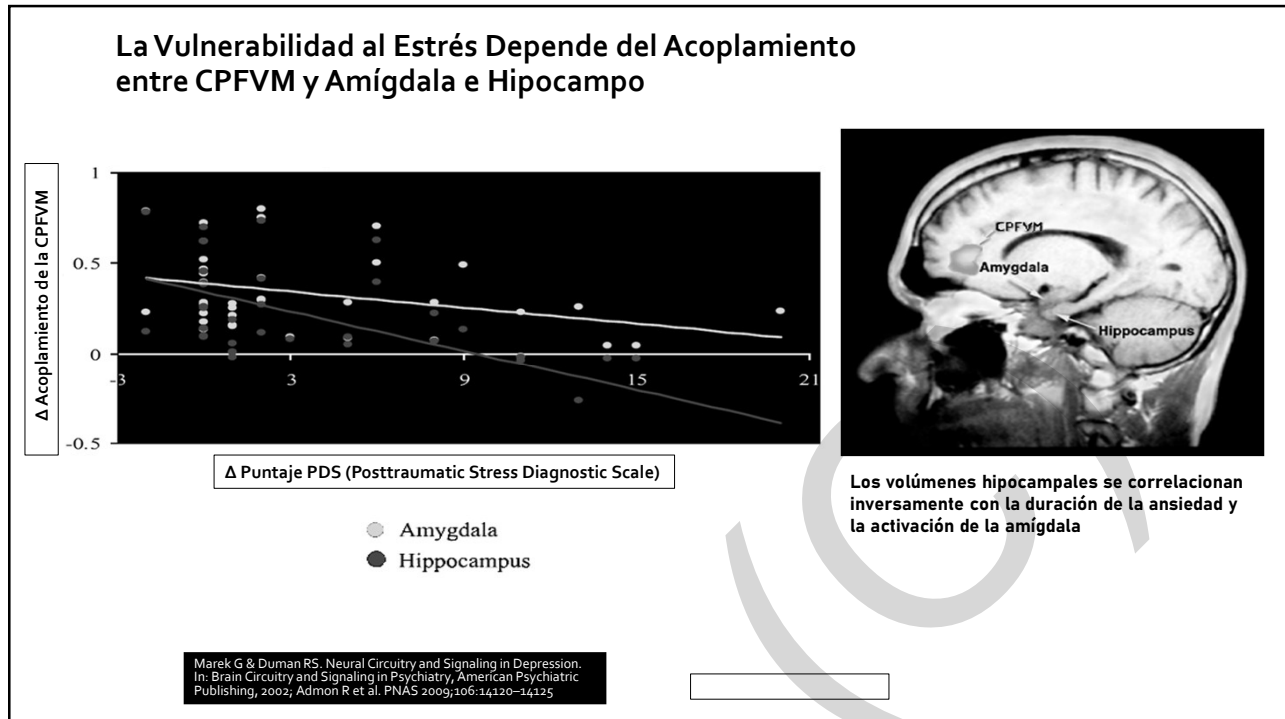
14



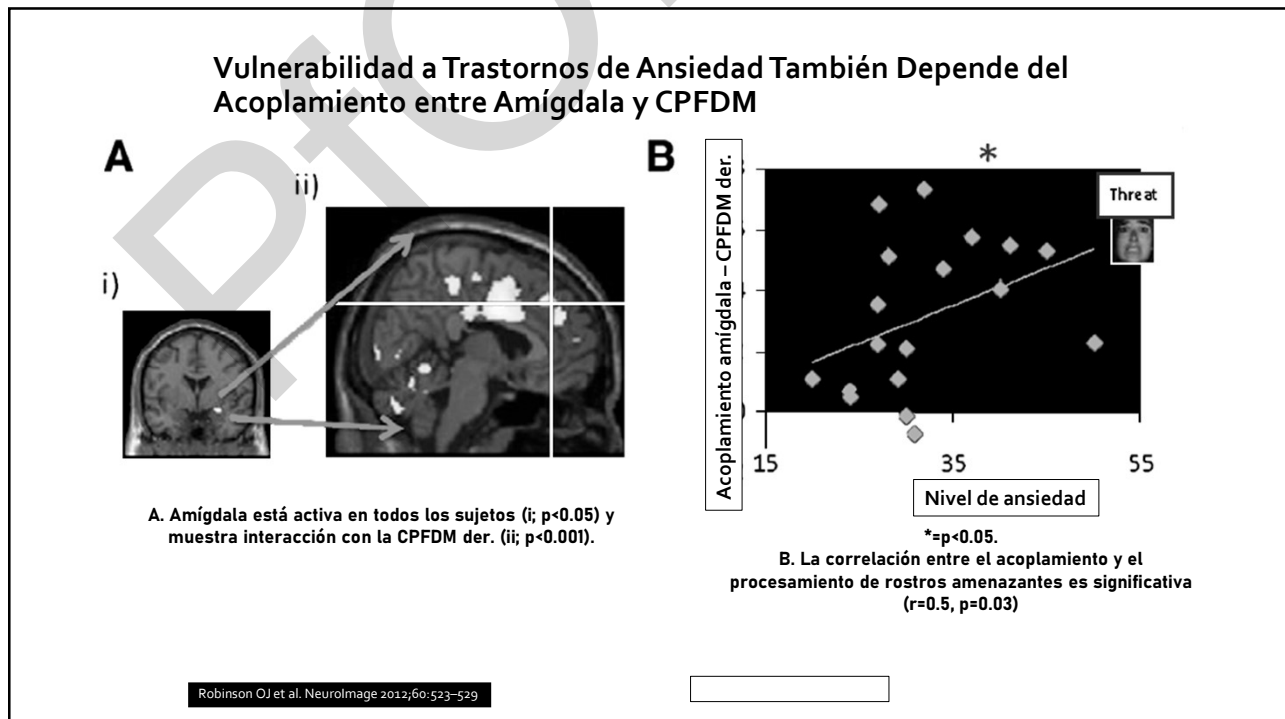
15



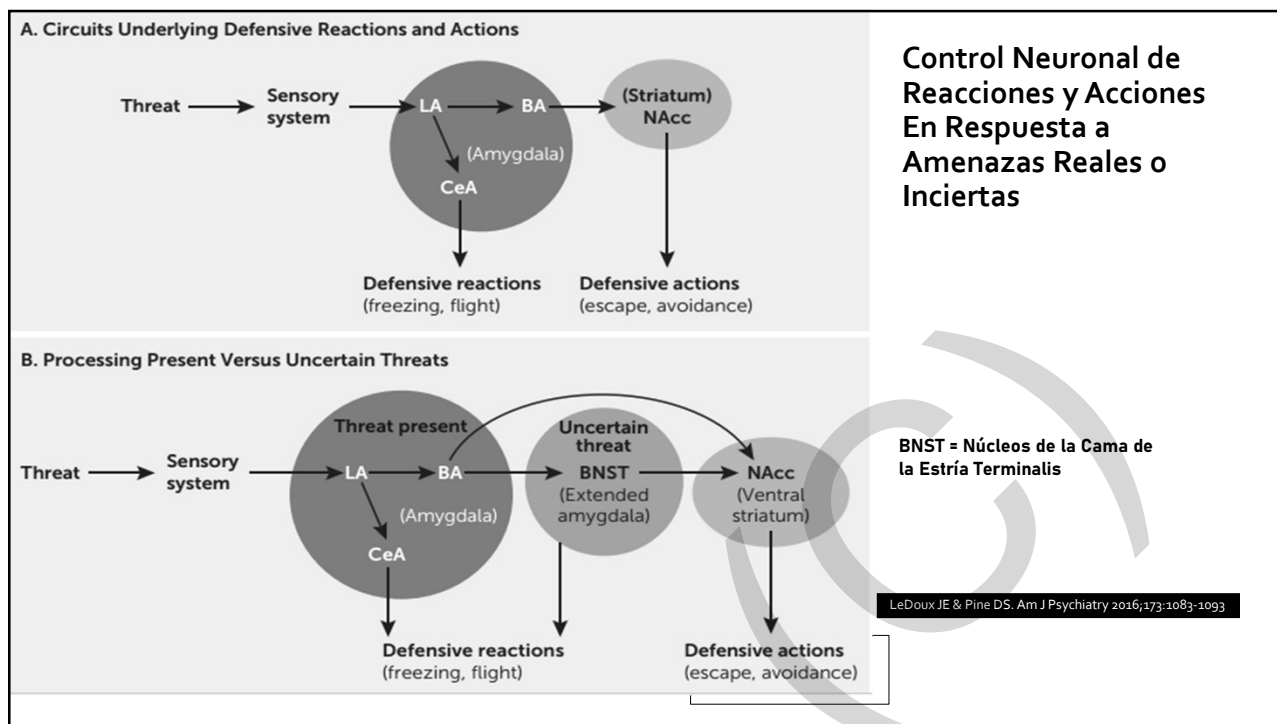
16



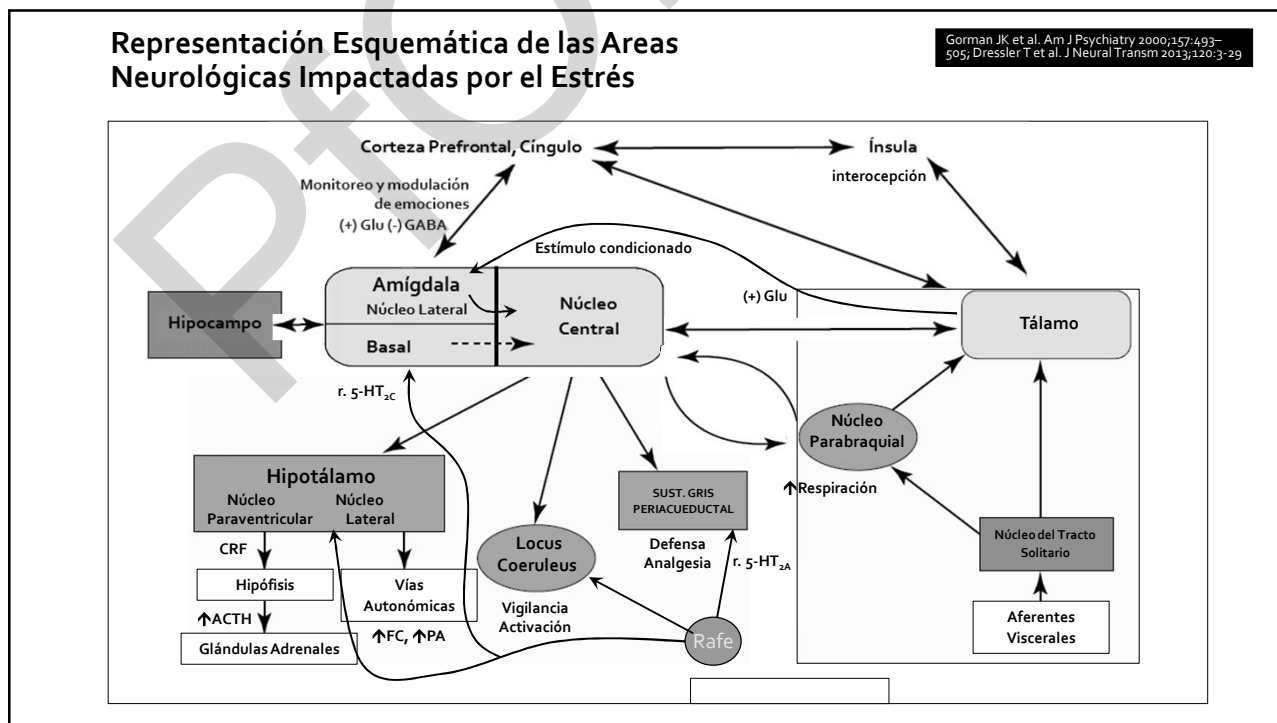
17



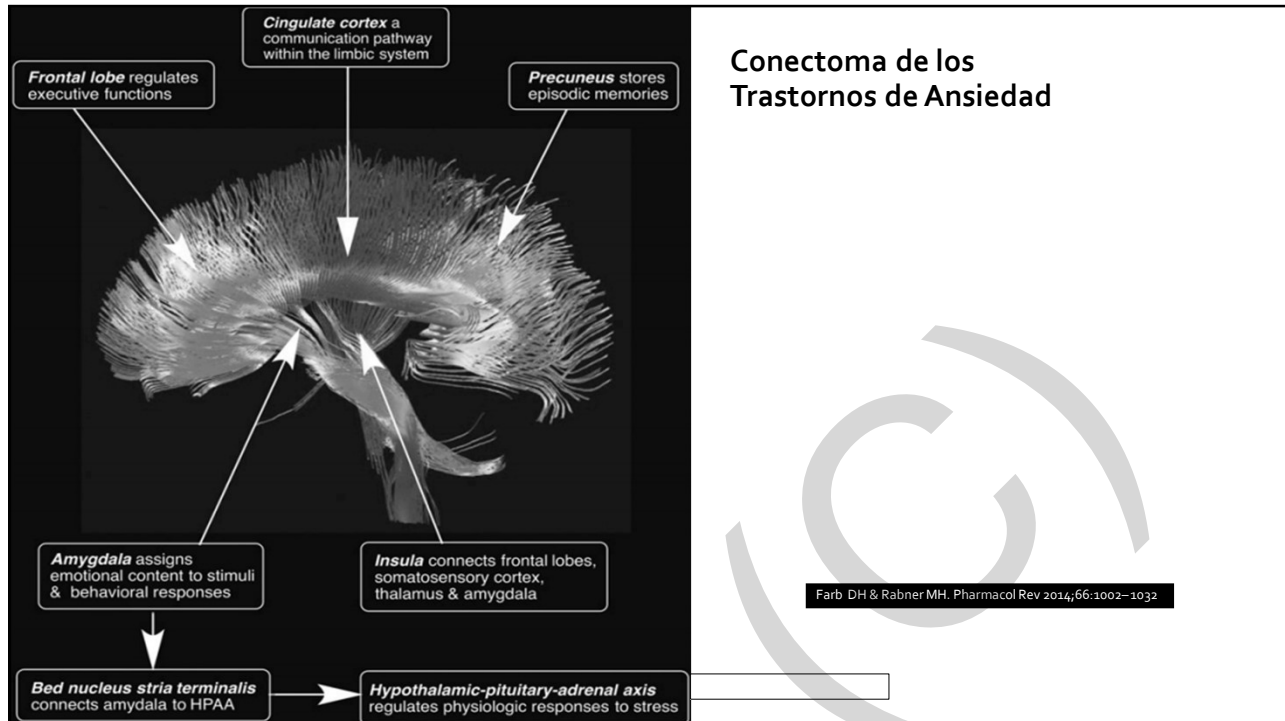
18



19



20



21

Hallazgos de Imagenología Funcional en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Región cerebral	TEPT	T. Pánico	TAS	TOC	TAG
Hipocampo	↑	↑	↑		
Amígdala	↑	↑	↑	↑	↑
CPF VentroMedial		↑	↓	↑	↑
Cíngulo anterior	↑	↑		↑	
Tálamo		↑	↑	↑	↑
Orbitofrontal		↑	↑	↑	↑
Ínsula	↑	↑	↑	↑	↑
Cíngulo rostral					↑
Caudado/striatum				↑	

Estudios con PET, SPECT y/o RMf

Etkin A & Wager TD. Am J Psychiatry 2007;164:1476-1488; Martin EI et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891; Holzsneider K & Mulert C. Dialogues Clin Neurosci 2011;13:453-461; Sripatha RK et al. Psychosom Med 2012;74:904-911

22

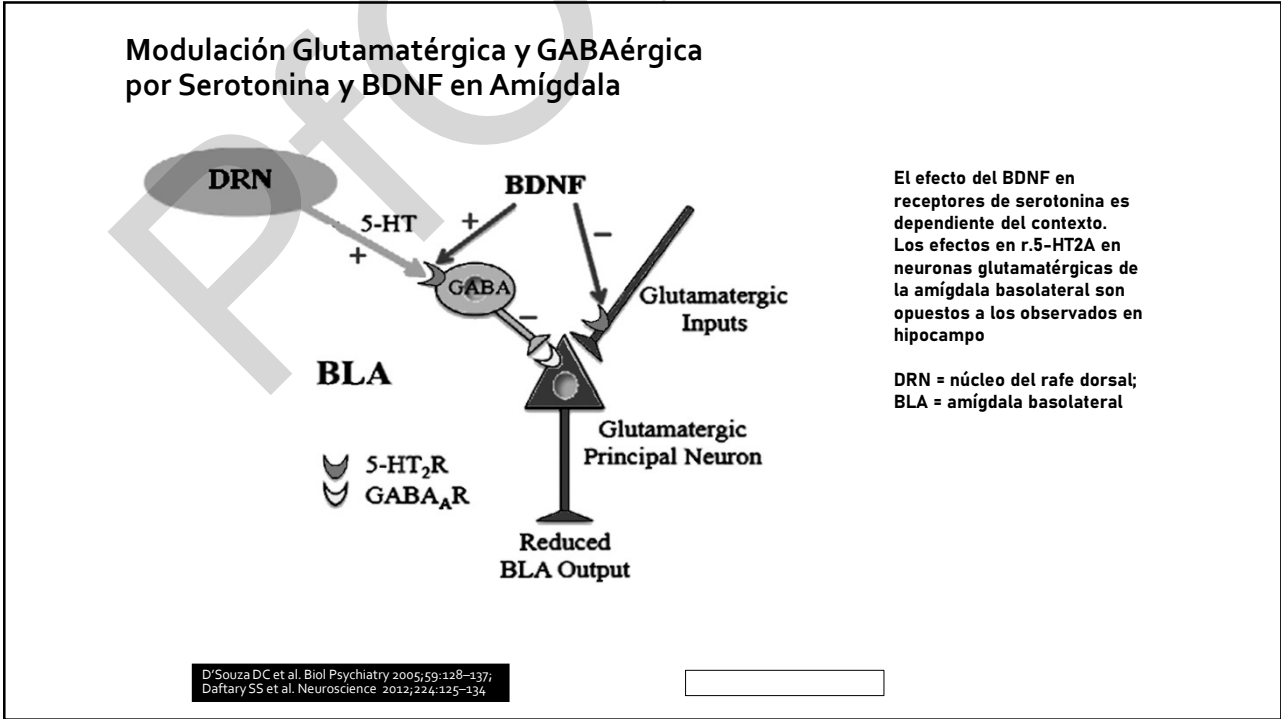
Funcionamiento Neuroquímico en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Molécula	TEPT	T. Pánico	F. social	TOC	TAG
GABA	↓	↓		↓	↓
Glutamato	↑	↑	↑	↑	↑
Dopamina	↑		↓	↓	
Serotonina	↓	↓	↓	↓?	↓
Noradrenalina	↑	↑	↑?		
CCK		↑?			↑
CRF - cortisol	↓	↑	↑		↑?
NPY	↓				↓?

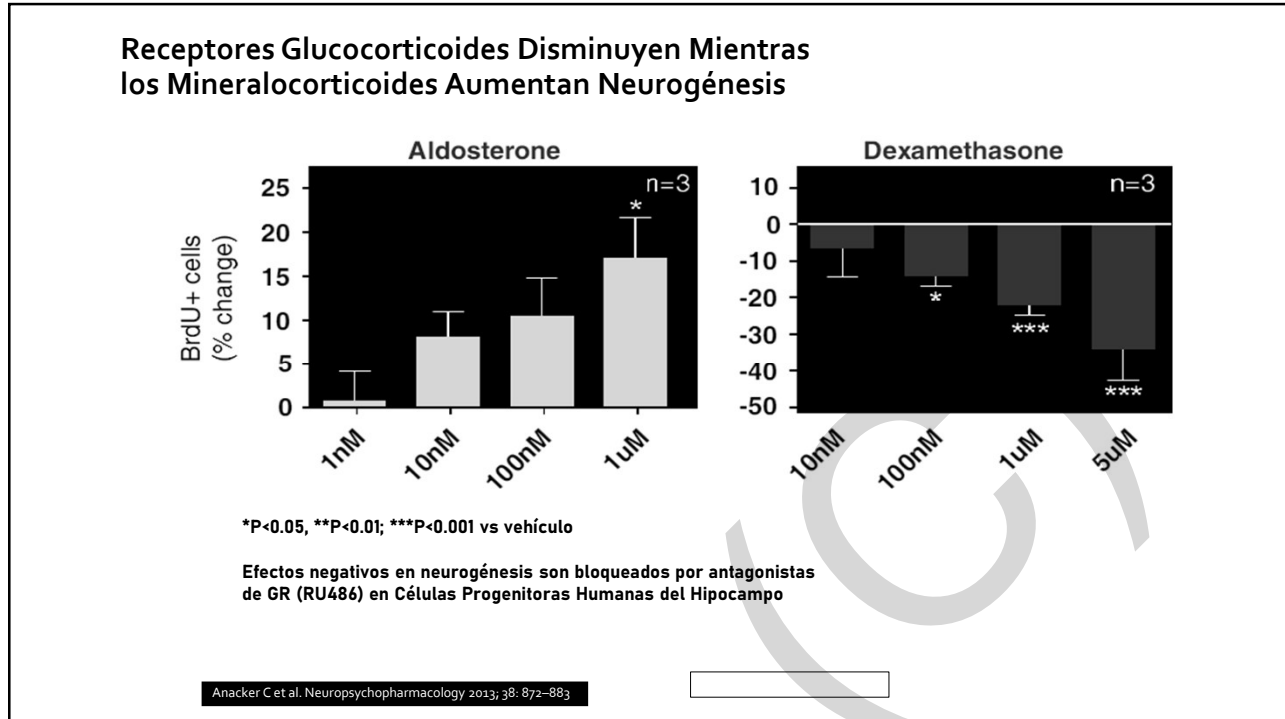
Estudios con espectroscopía RM y/o niveles en LCR

Mathew SJ et al. Am J Med Gen Part C 2008;148C:89-98; Martin EI et al. Clin Lab Med 2010;30:865-891

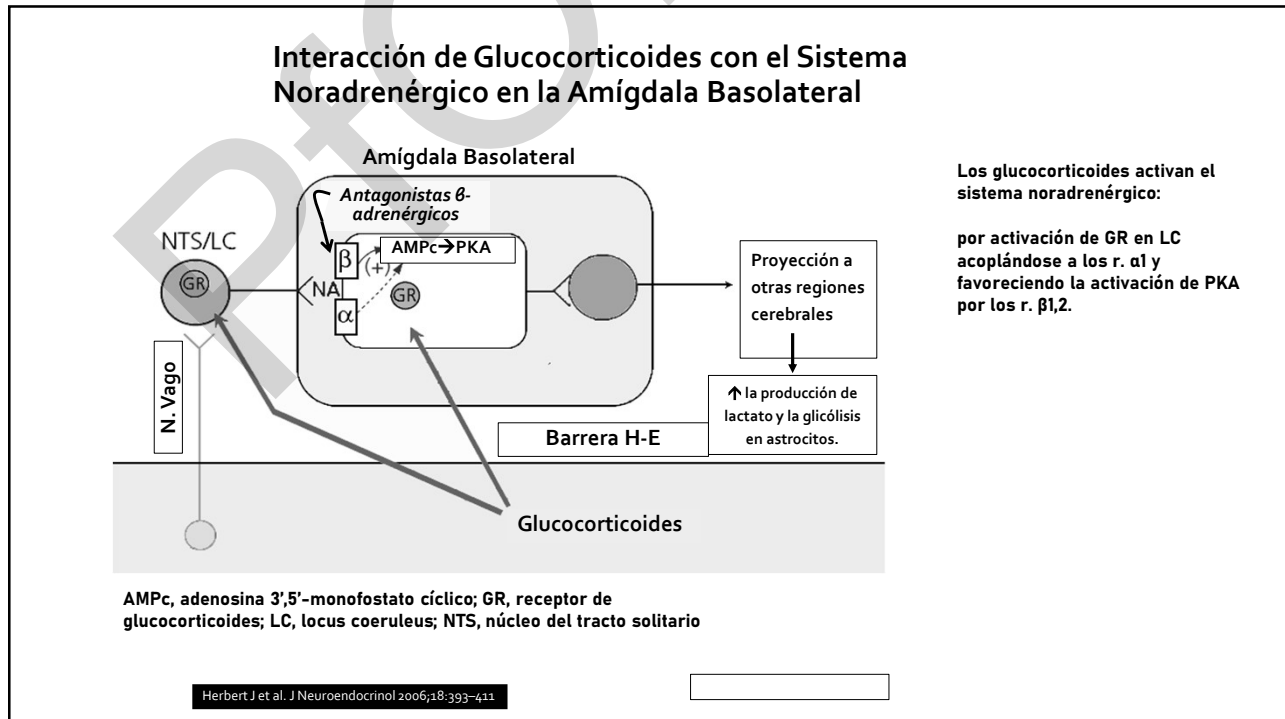
23



24



25



26

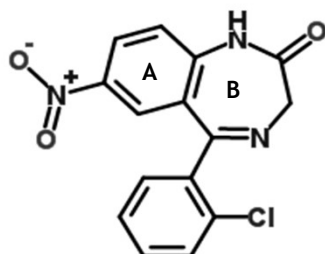
Hiperactividad Simpática	
Dilatación de Pupilas Síntomas: Visión borrosa	
Reacción cutánea Síntomas: Diaforesis, manos húmedas	
Sequedad de boca Síntomas: Dificultad al tragar	
Aumento de inotropismo Aumento de PA y FC Síntomas: Corazón late mas fuerte o mas rápido, molestia en el pecho.	
Respiración más rápida Síntomas: Sensación de ahogo, parestesias	
Secreción gástrica Síntomas: Nauseas, emesis, epigastralgia.	
Hígado libera azúcares Síntomas: Hiperglicemia, mareos.	
Liberación de adrenalina Síntomas: Hiperactividad simpática Cefalea, Mareos	
Relajación de músculos anal y vesical Síntomas: Micción frecuente, diarrea	
Musculos tensos en cuello y espalda Síntomas: Dolores musculares, temblores	

27

Farmacología de las Benzodiacepinas

28

Estructura Química de las Benzodiazepinas (Clonazepam)

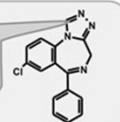


Anillo bencénico (A) + anillo diazepínico (B)

e.g. CH₃

Methyl substituent shows the highest increase in activity and bulky substituents such as a phenyl group lead to loss of activity

Triazolo analogs tend to show a significantly higher activity



e.g. CH₃

Decisive effect on the activity

e.g. NO₂ Cl Br

Activity increase with electron withdrawing substituent

* Substitutions at C-6, C-8, and C-9 lower the activity

Phenyl ring at C-5 position seems to be the best option with only pyridyl derivatives showing remarkable activity

e.g. OH CH₃

Substituent leads to an decrease in activity

e.g. F Cl

Halogen substituents in ortho-position lead to significantly enhanced activity

Substituents exhibit strong steric repulsion at the GABA_A receptor

Moosmann B & Auwärter V. Handb Exp Pharmacol 2018;252:383-410

29

Perfil Farmacocinético de las Benzodiazepinas

- 1. ABSORCIÓN
 - Absorción completa a nivel del tracto gastrointestinal. La rapidez de absorción es proporcionalmente asociada a su lipofilicidad.
- 2. DISTRIBUCIÓN
 - Alta unión a las proteínas plasmáticas. Cerca del 95%.
- 3. BIOTRANSFORMACIÓN
 - Las BZD necesitan ser conjugadas a nivel hepático (por glucuronidación) para formar metabolitos farmacológicamente inactivos y solubles en agua para ser excretados.

Altamura AC et al. Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology 2013;9:423-40; Van Rooyen JM & Offermeier J. South African Medical Journal 1985;26, Suppl:10-3; Fukasawa T et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2007;32:333-341

30

Perfil Farmacocinético de las Benzodiazepinas

4. ELIMINATION

- Las BZD poseen dos semividas:
- La semivida α consiste en el descenso de las concentraciones plasmáticas debido a la redistribución del fármaco (del compartimento central al periférico)
- La semivida β consiste en el descenso de las concentraciones debido al proceso de eliminación del fármaco (inactivación/excreción).
- Las BZD se pueden dividir en cuatro grupos según semivida plasmática:
 - - Acción larga (>24 h),
 - - Acción intermedia (entre 12 y 24 h) } Tratamiento de la ansiedad
 - - Acción corta (entre 6 y 12 h) } Tratamiento del insomnio o crisis
 - - Acción muy corta (<6 h)

Altamura AC et al. Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology 2013;9:423-40; Van Rooyen JM & Offermeyer J. South African Medical Journal 1985;26:Suppl:0-3; Fukasawa T et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2007;32:333-341.

31

Clasificación de las Benzodiazepinas

Drug	Protein Binding (%)	Half-Life Range (hr)	Major Active Metabolites (half-life in hr)	Time to Peak Plasma Concentration (hr)	Binding Affinity
<i>Long half-life</i>					
Chlordiazepoxide (Librium)	Very high (96)	5-30	Desmethylchlordiazepoxide (18) Demoxepam (14-95) Desmethyldiazepam (40-120) Oxazepam (5-15)	0.5-4	... 5.58
Diazepam (Valium)	Very high (98)	20-80	Desmethyldiazepam (40-120) Temazepam (8-15) Oxazepam (5-15)	1-2 (Injection: intravenous, within 0.25)	9.57 23.50
<i>Short to intermediate half-life</i>					
Alprazolam (Xanax)	High (80)	6.3-26.9	None	1-2	4.24
Bromazepam (Lectopam)	High (70)	8-19	None	1-4	...
Clonazepam (Klonopin)	High (85)	18-50	None	1-2	0.51
Lorazepam (Ativan)	High (85)	10-20	None	1-6 (Intramuscular, 1-1.5; sublingual, 1)	1.64
Oxazepam (Serax)	Very high (97)	5-15	None	1-4	11.53
Triazolam (Halcion)		2-5	None	1-2	0.47

Adaptado de Griffin CE 3rd et al. Ochsner J 2013;13:214-23

32

Sitios de Unión al Complejo del Ácido γ -Aminobutírico (GABA-A)

Subunits
 α (1-6)
 β (1-3)
 γ (1-3)
 δ
 ρ (1-2)
(other?)

BZ1 ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) [60%]:
efecto sedativo, miorelajante,
anticonvulsivante y amnésico

BZ2 ($\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$) [15-20%]:
efecto ansiolítico

Rudolph U & Möhler H. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014;54:483-507; Chagraoui A et al. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2016;71:189-202

33

Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad

34

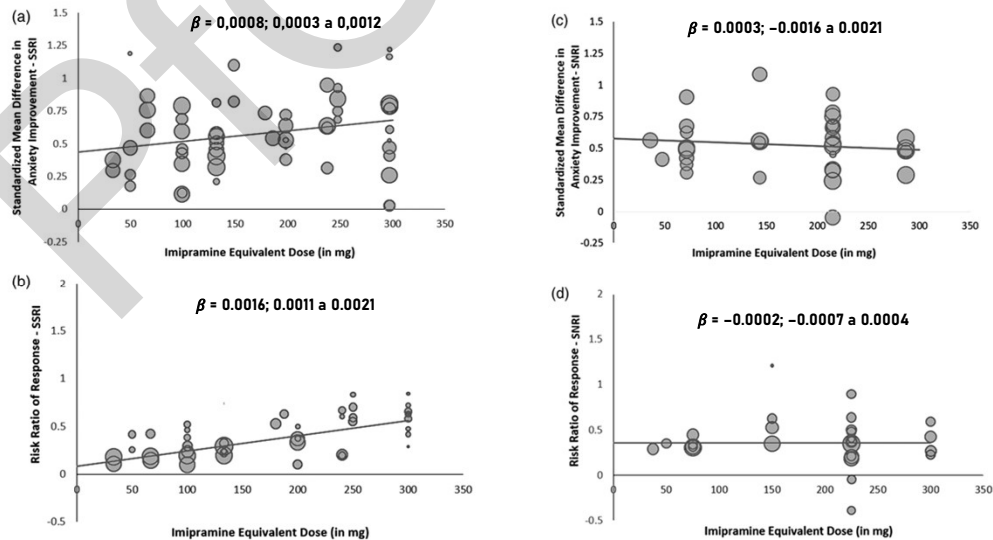
Tratamientos Actuales para los Trastornos de Ansiedad

Medication class	Mechanism of action	FDA approvals for anxiety disorder	Off-label uses	Therapeutic dose ranges (mg/day)
SSRIs:				
Fluoxetine	Selective 5-HT reuptake inhibitor (20)	PD	GAD, SAD	20-60
Sertraline		PD, SAD	GAD	50-200
Citalopram		None	GAD, PD, SAD	20-40
Escitalopram		GAD	PD, SAD	10-20
Paroxetine		PD, SAD, GAD	None	20-60
Paroxetine ER	PD, SAD	GAD	27-75	
Fluvoxamine	None	GAD, PD, SAD	100-300	
SNRIs:				
Duloxetine	5-HT, NE (and DA) reuptake inhibitor (17)	GAD	PD, SAD	30-60
Venlafaxine (XR)		GAD	PD, SAD	75-300
Desvenlafaxine		None	GAD, PD, SAD	50-100
TCAs:				
Clonipramine	NE and 5-HT reuptake inhibitor (20)	None	GAD, PD, SAD	100-250
Imipramine		None	GAD, PD, SAD	100-300
Desipramine		None	GAD, PD, SAD	100-200
Nortriptyline		None	GAD, PD, SAD	50-150
MAOIs:				
Phenelzine	MAO inhibitor (21)	None	GAD, PD, SAD	30-90
Mixed antidepressants:				
Mirtazapine	5-HT ₂ , 5-HT ₃ , α ₂ , H ₁ antagonist (27)	None	Anxiety, GAD, PD, SAD	15-45
GABAergic drugs:				
Pregabalin	Unclear, may modulate Ca channels	None	GAD, SAD	150-600
Gabapentin	(51)	None	GAD, SAD, PD	600-2,400
Benzodiazepines:				
Clonazepam	GABA-A agonist (14)	PD	Anxiety, GAD, PD, SAD	1-2
Alprazolam		Anxiety, PD	GAD, PD, SAD	1-4
Lorazepam		Anxiety	GAD, PD, SAD	2-6
Chlordiazepoxide		Anxiety	GAD, PD, SAD	20-100
Oxazepam		Anxiety	GAD, PD, SAD	30-60
Antipsychotics:				
Trifluoperazine	D ₂ antagonist (84)	Anxiety	GAD, PD, SAD	2-6
Chlazzapine	D ₂ , 5-HT ₂ H ₁ antagonist (85)	None	Anxiety, GAD	5-15
Quetiapine	D ₂ , 5-HT ₂ H ₁ antagonist (85)	None	Anxiety, GAD	50-300
Beta-blockers:				
Propranolol	β-1, β-2 antagonist (77)	None	Anxiety, PD, SAD	60-120
Antihistamines:				
Hydroxyzine	H ₁ antagonist (78)	Anxiety	GAD, PD, SAD	25-100
Other anxiolytics:				
Bupropion	5-HT _{1A} partial agonist (22)	Anxiety	GAD	15-60

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

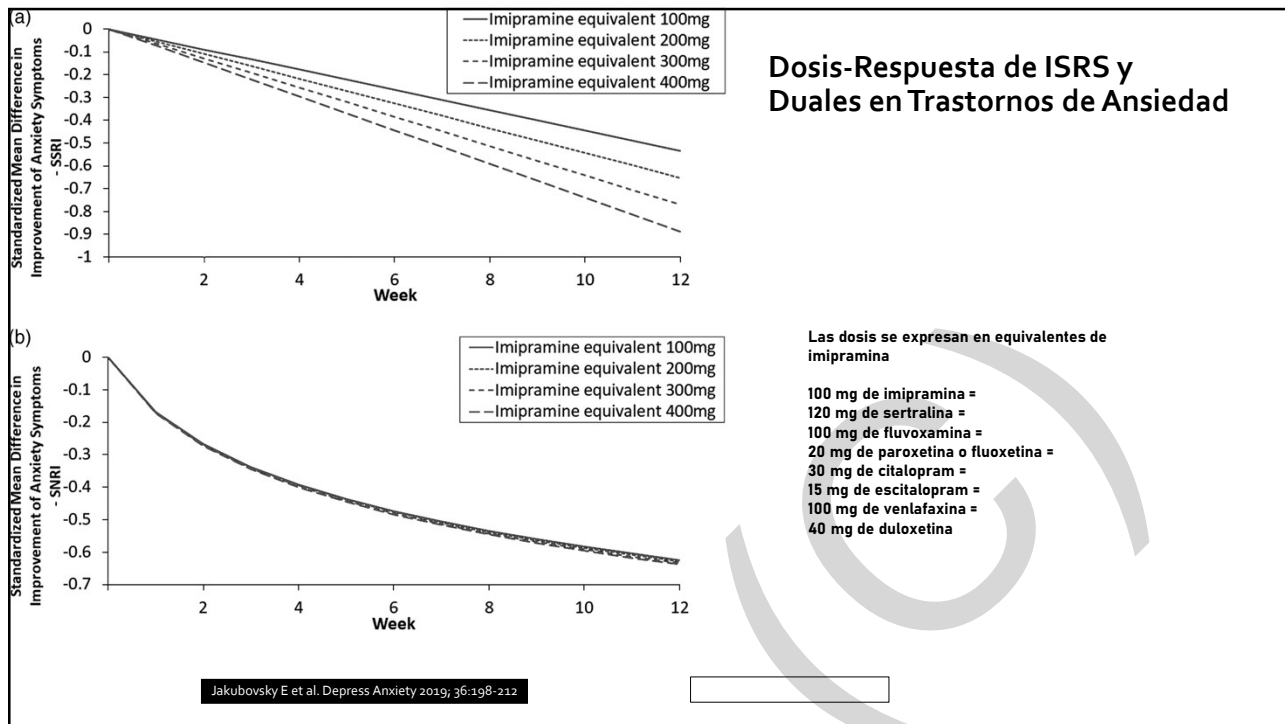
35

Dosis-Respuesta de ISRS y Duales en Trastornos de Ansiedad

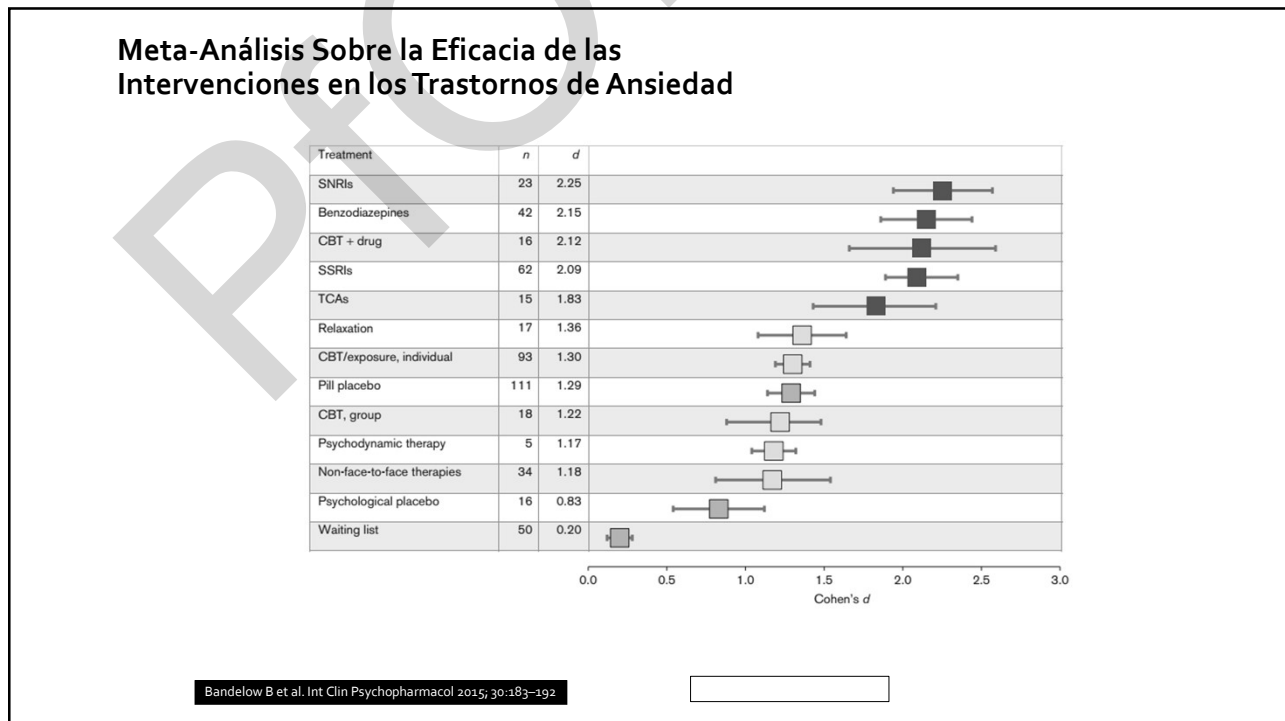


Jakubovsky E et al. Depress Anxiety 2019; 36:198-212

36



37



38

Meta-Análisis Sobre la Eficacia de las Intervenciones en los Trastornos de Ansiedad

Tratamiento	Todos los T.A.	T. Pánico	TAG	TAS
TCC individual	1.30; 1.19-1.41	1.24; 1.10-1.39	1.81; 1.47-2.15	1.10; 0.93-1.28
Alprazolam	1.79; 1.35-2.23	1.10; 0.71-1.49	2.98; 2.25-3.71	1.23; 0.36-2.11
Clonazepam	1.78; 1.09-2.47	2.61; 1.17-4.04	---	1.17; 0.28-2.06
Lorazepam	2.44; 1.83-3.05	0.95; 0.41-1.49	2.87; 2.24-3.14	---
Quetiapina	3.39; 3.19-3.60	---	3.39; 3.19-3.60	---
Venlafaxina	2.32; 1.94-2.70	2.43; 1.54-3.31	2.70; 2.17-3.22	1.50; 1.00-2.01
Escitalopram	2.75; 2.09-3.41	0.89; 0.63-1.15	3.34; 2.78-3.90	2.26; 1.83-2.69
Sertralina	2.23; 1.56-2.90	1.53; 0.34-2.72	3.59; 2.20-4.98	1.66 1.29-2.03
Paroxetina	2.42; 2.03-2.82	2.16; 1.56-2.77	3.46; 3.23-3.69	1.62; 1.32-1.92
Imipramina	1.82; 1.36-2.28	1.55; 1.24-1.86	4.17; 3.15-5.19	---
TCC + medicación	2.12; 1.66-2.59	1.55; 1.17-1.93	6.04; 3.71-8.37	2.15; 1.35-2.95

Bandelow B et al. Int Clin Psychopharmacol 2015; 30:183-192

39

Eficacia y Tolerabilidad de BZDs + Antidepresivos en Ttnos de Ansiedad

Condición o EA	Clonazepam	Alprazolam	Lorazepam	P-value
<i>Eficacia</i>				
T. Pánico	45.3%	35.9%	14.6%	
T. A. Social	20.0%	10.9%	17.1%	
T. A. Generalizada	10.7%	20.3%	24.4%	
<i>Tolerabilidad</i>				
Total EAs	26.7%	48.4%	43.9%	<0.05
Somnolencia	9.3%	35.9%	14.6%	<0.001
Mareo	6.7%	9.4%	4.9%	NS
Alt. memoria	2.7%	10.9%	2.4%	NS

Wang S-M et al. Clin Psychopharmacol Neurosci 2016;14:177-183

40

Reconsiderando el Uso de Benzodiazepinas en Trastornos de Ansiedad

- La mayoría de las guías de tratamiento sugieren que las BDZ deben ser evitadas o sólo usadas a corto plazo, salvo en casos de ansiedad refractaria donde se usarían indefinidamente.^{1,2}
- Pero, encuestas a psiquiatras practicantes y otros médicos indican que las BDZ continúan siendo prescritas con frecuencia y, a menudo, a largo plazo.¹
- Las alternativas a las BDZ (p. ej., antidepresivos) no han ofrecido lo que habían prometido inicialmente.¹

1. Stracevic V. Expert Rev Neurother 2014;14:1275-86; 2. Janicak PG et al. Principles and Practice of Psychopharmacology, 5th ed., 2011

41

Reconsiderando el Uso de Benzodiazepinas en Trastornos de Ansiedad

- Se estima que el 55-94% de los pacientes en los EE. UU. con trastornos de ansiedad han sido tratados con BDZs.
- Esta tendencia en la prescripción de BDZs para la ansiedad y trastornos relacionados se puede deber a:
 - la efectividad consistente y confiable de las BDZs para aliviar la experiencia general de ansiedad, la tensión y varios síntomas físicos de la ansiedad
 - su inicio rápido de acción terapéutica
 - La posibilidad de administrar BDZs 'según sea necesario' (PRN)
 - su buena tolerabilidad en general

Stracevic V. Expert Rev Neurother 2014;14:1275-86

42

Reconsiderando el Uso de Benzodiazepinas en Trastornos de Ansiedad

- Varios estudios han desafiado la idea de que las BDZs deban considerarse como farmacoterapia de 2o o 3er rango de elección para los trastornos de ansiedad.¹
- Un meta-análisis que compara BDZs con antidepresivos en los trastornos de ansiedad encontró que no hay evidencia para apoyar la primacía dada a los antidepresivos sobre las BDZs.²
- Las BDZ son más efectivas que los ADT para reducir el número de ataques de pánico y son significativamente mejor toleradas. (ej: La eficacia fue comparable para clonazepam y paroxetina, pero el clonazepam fue mejor tolerado en pacientes con trastorno de pánico).²

1. Stracevic V. Expert Rev Neurother 2014;14:1275-86; 2. Offidani E et al. Psychother Psychosom 2013;82:355-362

43

Reconsiderando el Uso de Benzodiazepinas en Trastornos de Ansiedad

- Existen condiciones donde las benzodiazepinas se pueden usar para el alivio de síntomas de ansiedad concurrente por poco tiempo, pero en las que son ineficaces para los síntomas centrales de la condición:
 - Trastorno obsesivo-compulsivo
 - Trastorno de estrés postraumático
 - Trastornos psicósomáticos (sensibilización central)
 - Esquizofrenias
 - Trastornos depresivos NO ansiosos (~35%)
 - Mantenimiento de los Trastornos bipolares SIN ansiedad
 - Trastornos del movimiento (exc. acatisia)
 - Trastorno en el control de impulsos (irritabilidad o agresividad paradójica)
 - Trastorno de personalidad límite
 - Trastorno alimentarios
 - Diagnósticos duales

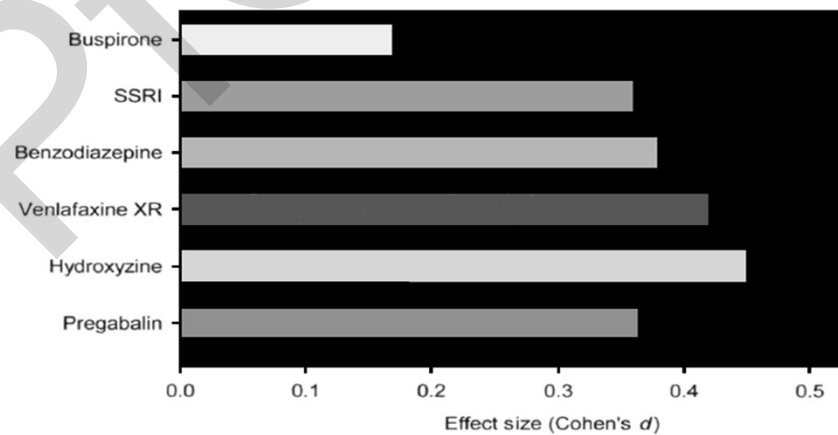
Dell'Osso B et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:1885-909

44

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada

45

Tamaño de Efecto (Cohen's *d* – HAM-A) Versus Placebo en Pacientes con TAG



Boschen MJ. Can J Psychiatry 2011;56:558-566

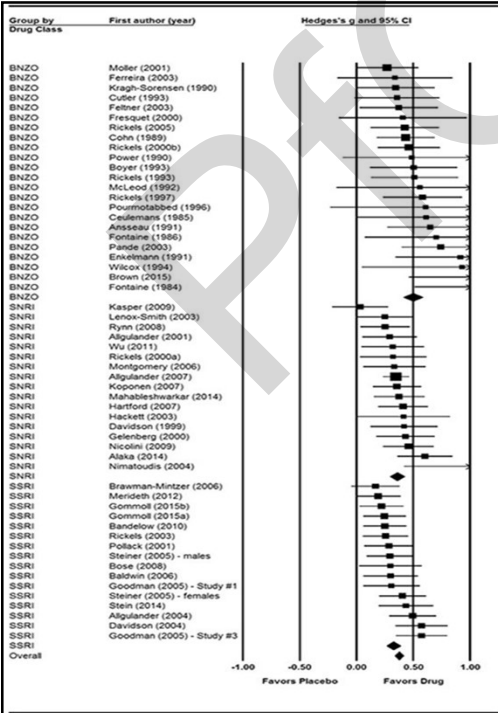
46

Remisión (OR – HAM-A) en Pacientes con TAG (Meta-Análisis)

treatments and placebo	Duloxetine	Escitalopram	Fluoxetine	Paroxetine	Sertraline	Venlafaxine
Duloxetine	—	0.62 (0.29 to 1.32)	0.57 (0.28 to 1.43)	0.85 (0.5 to 1.46)	0.9 (0.43 to 1.84)	0.83 (0.64 to 1.08)
Escitalopram	1.61 (0.73 to 3.5)	—	0.72 (0.15 to 3.78)	1.38 (0.59 to 3.3)	1.43 (0.52 to 3.84)	1.31 (0.56 to 2.81)
Paroxetine	1.18 (0.68 to 2.03)	0.74 (0.32 to 1.78)	0.49 (0.11 to 2.47)	—	1.06 (0.46 to 2.42)	0.96 (0.52 to 1.64)
Venlafaxine	1.2 (0.93 to 1.56)	0.77 (0.37 to 1.7)	0.71 (0.3 to 1.64)	1.05 (0.62 to 1.9)	1.1 (0.52 to 2.33)	—
Placebo	0.53† (0.47 to 0.65)	0.34† (0.20 to 0.57)	0.24† (0.06 to 0.97)	0.45† (0.33 to 0.63)	0.78† (0.29 to 0.78)	0.45† (0.37 to 0.55)

Baldwin D et al. BMJ 2011;342:d1199

47



ADs vs. BZDs en Ansiedad Generalizada. Meta-Análisis

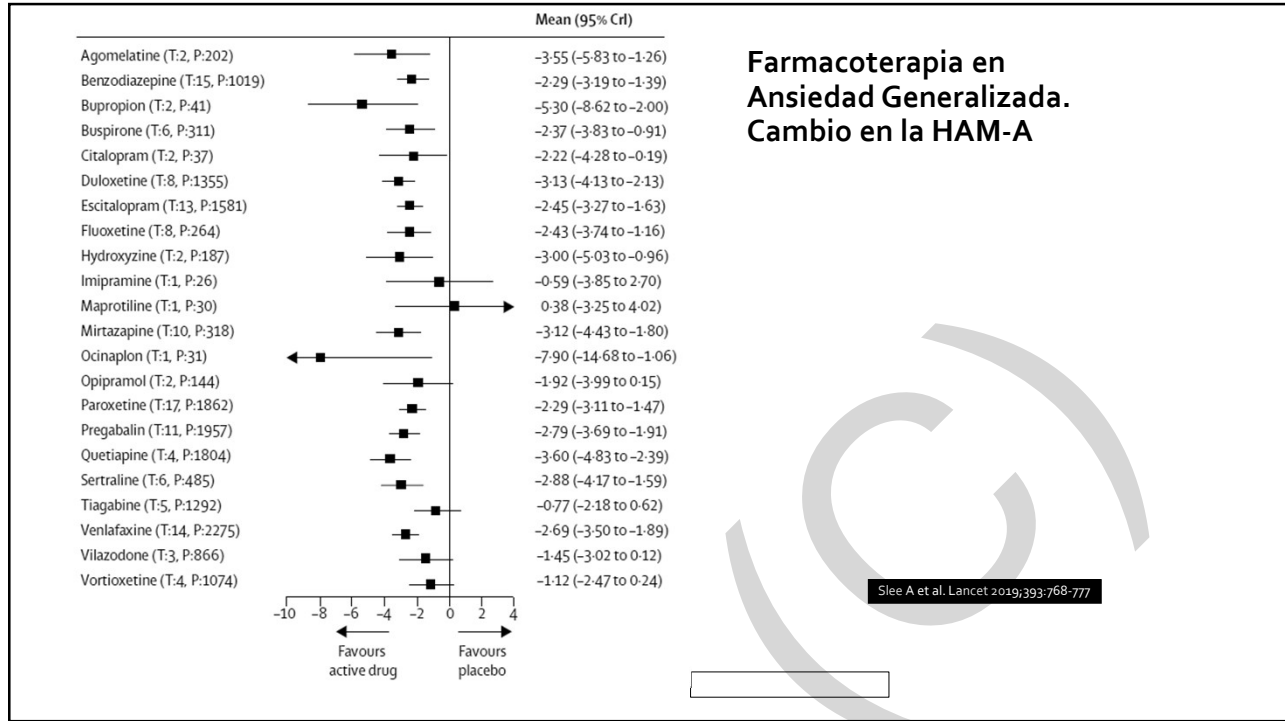
placebo (6.191 participantes), ISRS (2.712 participantes), IRSN (2.603 participantes) o BZD (1.149 participantes).

Tamaños de efecto (IC%95):
 ISRS (g = 0.325; 0.263-0.387)
 IRSN (g = 0.357; 0.294-0.420)
 BZDs (g = 0.497; 0.413-0.582)

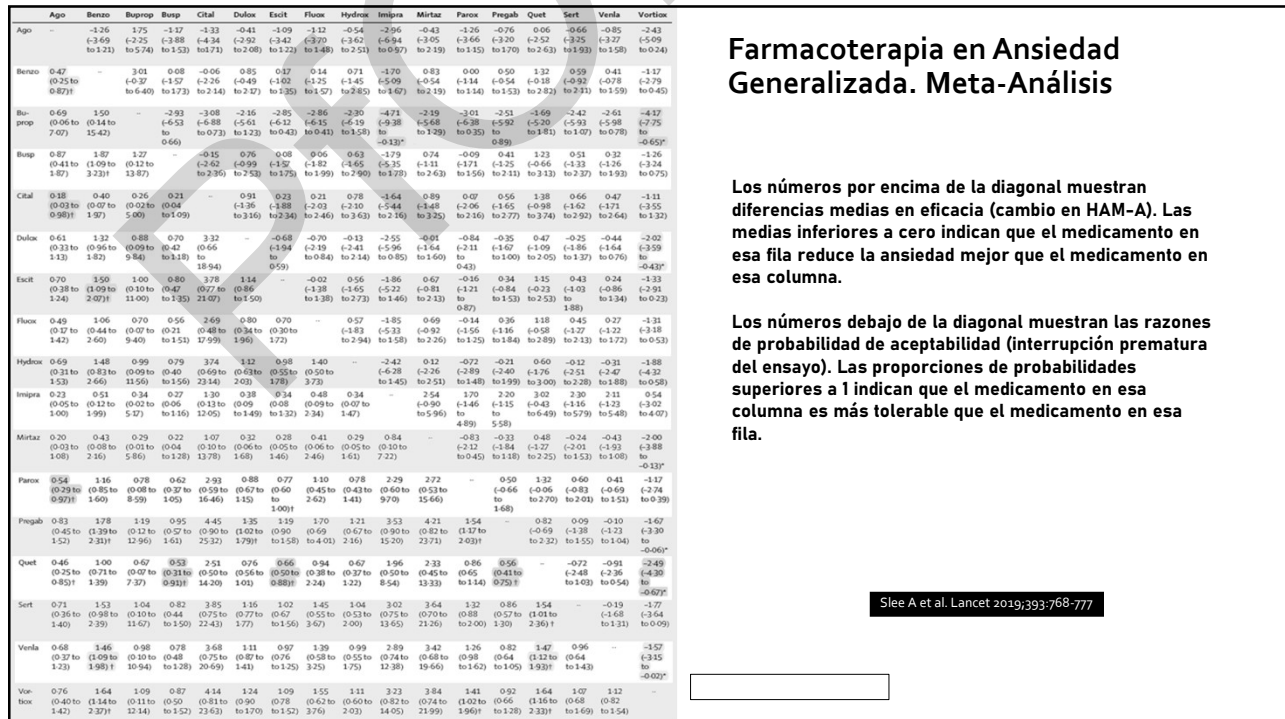
Conclusión: estos hallazgos no se debieron a diferencias en la duración del tratamiento o el año de publicación. Los resultados de este estudio sugieren que las formas más comunes de farmacoterapia para el TAG en adultos a corto plazo son moderadamente efectivas, siendo las BZDs los medicamentos más efectivos.

Gómez AF et al. Expert Opin Pharmacother 2018; 19:883-894

48



49



50

Farmacoterapia en Ansiedad Generalizada. Cambio en la HAM-A

Farmacoterapia en Ansiedad Generalizada. Meta-Análisis

Los números por encima de la diagonal muestran diferencias medias en eficacia (cambio en HAM-A). Las medias inferiores a cero indican que el medicamento en esa fila reduce la ansiedad mejor que el medicamento en esa columna.

Los números debajo de la diagonal muestran las razones de probabilidad de aceptabilidad (interrupción prematura del ensayo). Las proporciones de probabilidades superiores a 1 indican que el medicamento en esa columna es más tolerable que el medicamento en esa fila.

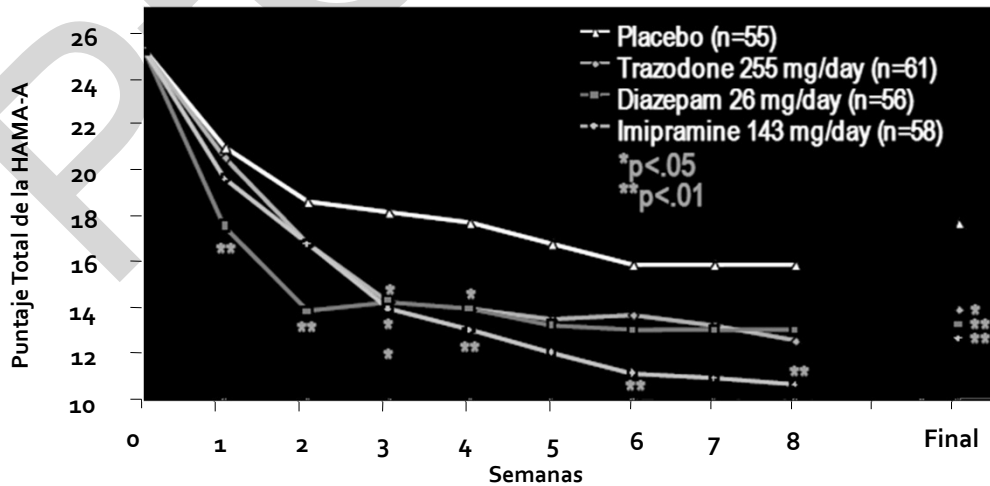
Intervenciones Para Trastornos de Ansiedad Generalizada. Meta-Análisis

NDR1	-0.93 (-2.31 to 0.46)	-1.16 (-2.45 to 0.14)	-1.17 (-2.37 to 0.02)	-1.26 (-2.52 to 0.001)	-1.28 (-2.51 to -0.04)	-1.29 (-2.53 to -0.06)	-1.44 (-2.65 to -0.22)	-1.60 (-2.85 to -0.35)	-1.78 (-3.11 to -0.45)	-1.84 (-3.05 to -0.62)
Mindfulness-based	NaSSA	-0.23 (-1.08 to 0.61)	-0.25 (-0.94 to 0.45)	-0.34 (-1.03 to 0.36)	-0.35 (-1.10 to 0.40)	-0.37 (-1.10 to 0.37)	-0.51 (-1.22 to 0.20)	-0.68 (-1.44 to 0.09)	-0.85 (-1.75 to 0.04)	-0.91 (-1.62 to -0.20)
-0.05 (-0.56 to 0.47)	Individual CBT	MRA	-0.02 (-0.52 to 0.49)	-0.10 (-0.71 to 0.51)	-0.12 (-0.66 to 0.42)	-0.14 (-0.66 to 0.39)	-0.28 (-0.80 to 0.24)	-0.45 (-1.01 to 0.11)	-0.62 (-1.35 to 0.11)	-0.68 (-1.15 to -0.21)
-0.05 (-0.68 to 0.58)	-0.002 (-0.45 to 0.44)	Other Psychological	SSRI	-0.09 (-0.50 to 0.32)	-0.10 (-0.43 to 0.23)	-0.12 (-0.43 to 0.18)	-0.27 (-0.51 to -0.03)	-0.43 (-0.80 to -0.07)	-0.61 (-1.18 to -0.03)	-0.67 (-0.90 to -0.43)
-0.15 (-0.77 to 0.48)	-0.10 (-0.70 to 0.51)	-0.10 (-0.82 to 0.63)	Psychological Placebo	Azapirone	-0.01 (-0.48 to 0.45)	-0.03 (-0.47 to 0.40)	-0.18 (-0.57 to 0.22)	-0.34 (-0.83 to 0.15)	-0.52 (-1.20 to 0.16)	-0.58 (-1.0 to -0.17)
-0.19 (-0.74 to 0.36)	-0.14 (-0.55 to 0.27)	-0.14 (-0.64 to 0.37)	-0.04 (-0.72 to 0.64)	Applied Relaxation	Anticonvulsant	-0.02 (-0.36 to 0.32)	-0.16 (-0.48 to 0.16)	-0.33 (-0.73 to 0.07)	-0.50 (-1.13 to 0.12)	-0.56 (-0.85 to -0.28)
-0.34 (-0.92 to 0.24)	-0.29 (-0.81 to 0.23)	-0.29 (-0.92 to 0.34)	-0.20 (-0.85 to 0.46)	-0.16 (-0.75 to 0.43)	Group CBT	SNRI	-0.14 (-0.44 to 0.16)	-0.31 (-0.67 to 0.06)	-0.49 (-1.10 to 1.13)	-0.54 (-0.79 to -0.30)
-0.35 (-0.97 to 0.26)	-0.31 (-0.79 to 0.18)	-0.30 (-0.89 to 0.28)	-0.21 (-0.93 to 0.51)	-0.17 (-0.71 to 0.37)	-0.01 (-0.61 to 0.59)	Self-Help With Support	BZD	-0.17 (-0.53 to 0.20)	-0.34 (-0.94 to 0.26)	-0.40 (-0.65 to -0.15)
-0.77 (-1.49 to -0.05)	-0.72 (-1.25 to -0.19)	-0.72 (-1.35 to 0.09)	-0.62 (-1.42 to 0.17)	-0.58 (-1.20 to 0.04)	-0.43 (-1.15 to 0.30)	-0.41 (-1.11 to 0.28)	Analysis-based	Serotonin Modulator	-0.18 (-0.81 to 0.46)	-0.23 (-0.53 to 0.06)
-1.16 (-1.66 to -0.67)	-1.11 (-1.43 to -0.80)	-1.11 (-1.57 to -0.66)	-1.02 (-1.64 to -0.39)	-0.98 (-1.39 to -0.57)	-0.82 (-1.30 to -0.34)	-0.81 (-1.18 to -0.44)	-0.39 (-0.99 to 0.20)	Waitlist	SGA	-0.06 (-0.63 to 0.51)
-1.72 (-3.14 to -0.29)	-1.67 (-3.04 to -0.30)	-1.67 (-3.08 to -0.26)	-1.57 (-3.05 to -0.10)	-1.53 (-2.91 to -0.15)	-1.38 (-2.80 to 0.05)	-1.36 (-2.68 to -0.05)	-0.95 (-2.41 to 0.51)	Self-Help Control Group	Placebo	

Chen T-R et al. J Psychiatr Res 2019;118:73-83

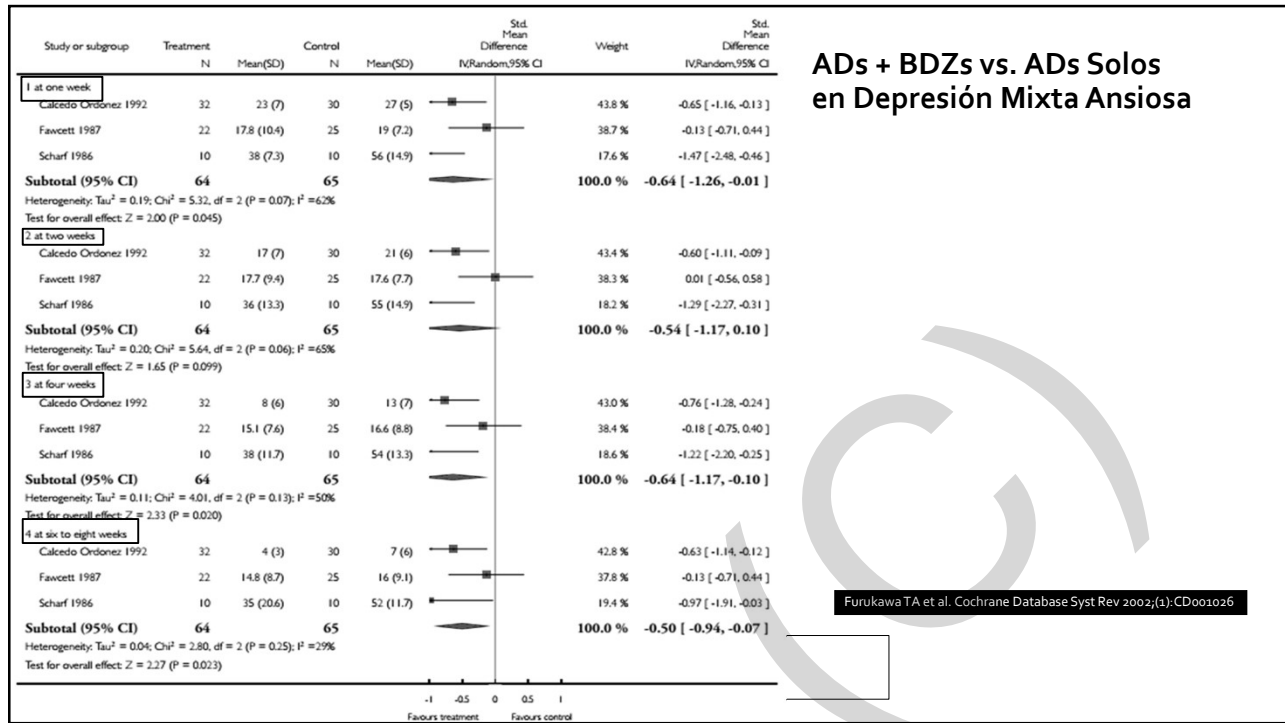
51

Antidepresivos Vs. Benzodiacepinas en Ansiedad Generalizada

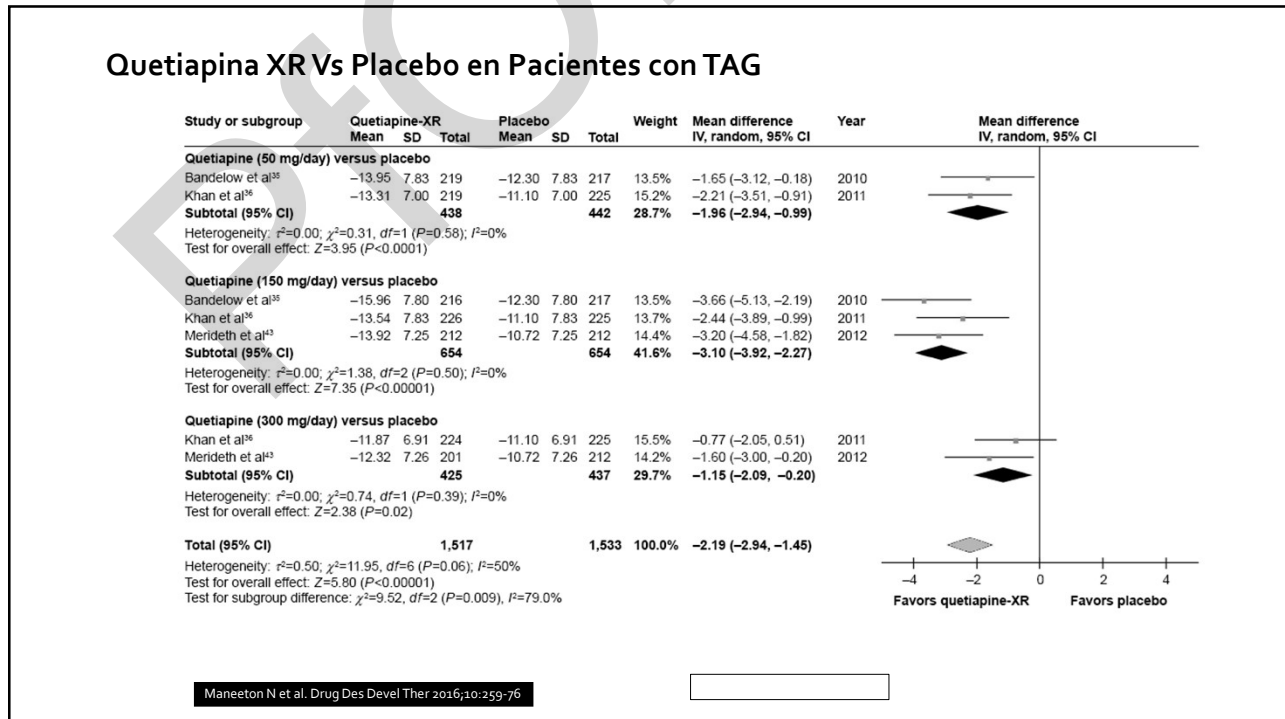


Rickels K et al. Arch Gen Psychiatry 1993;50:884-895

52

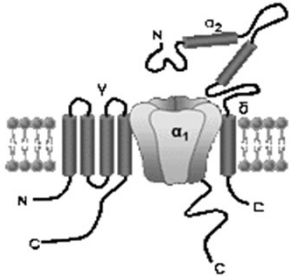


53

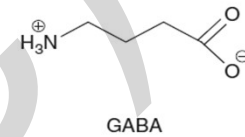
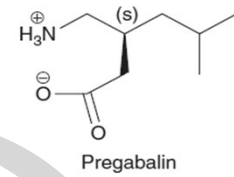


54

Mecanismo de Acción de la Pregabalina

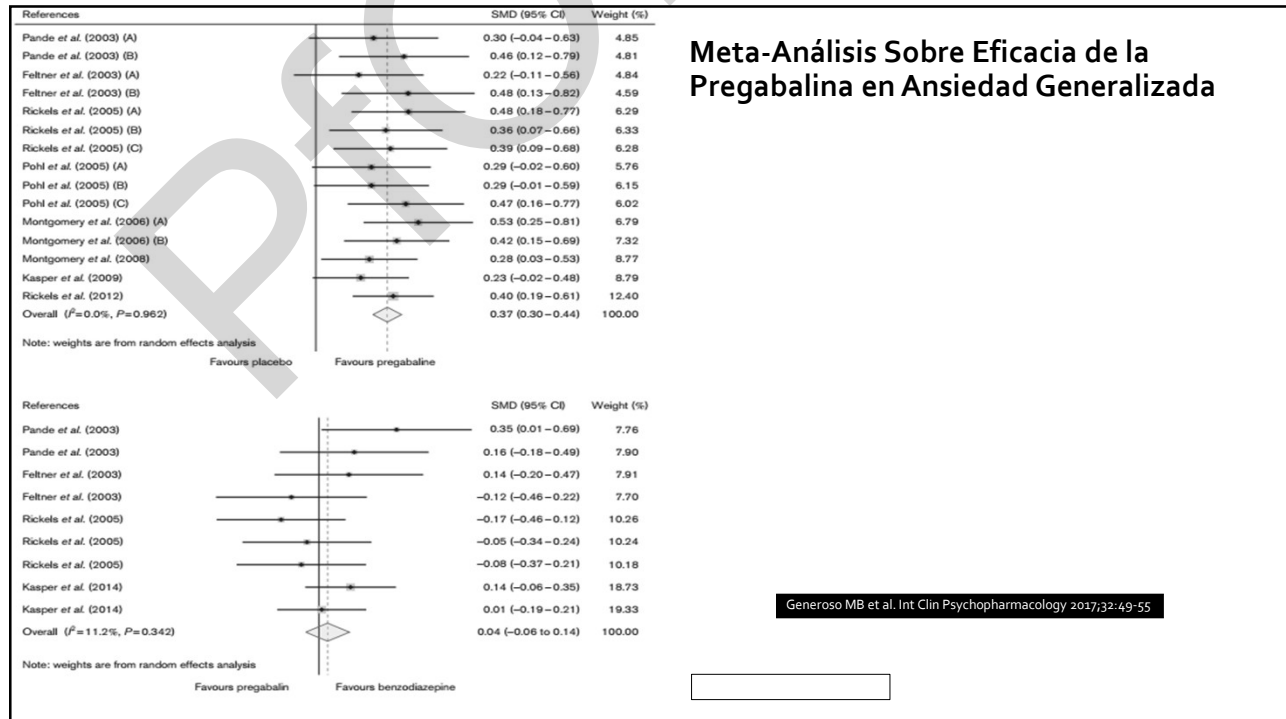


- ❑ Se une a la subunidad α_2 - δ tipo 1 de los canales de calcio dependientes de voltaje.
- ❑ Reduce el flujo de calcio en las terminales nerviosas e inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y sustancia P.
- ❑ 8 ECA prueban la eficacia de 150-600 mg/día (prom. 300 mg)
- ❑ Aunque es un gabapentinoide (lucé como GABA) no actúa en ese complejo iónico.

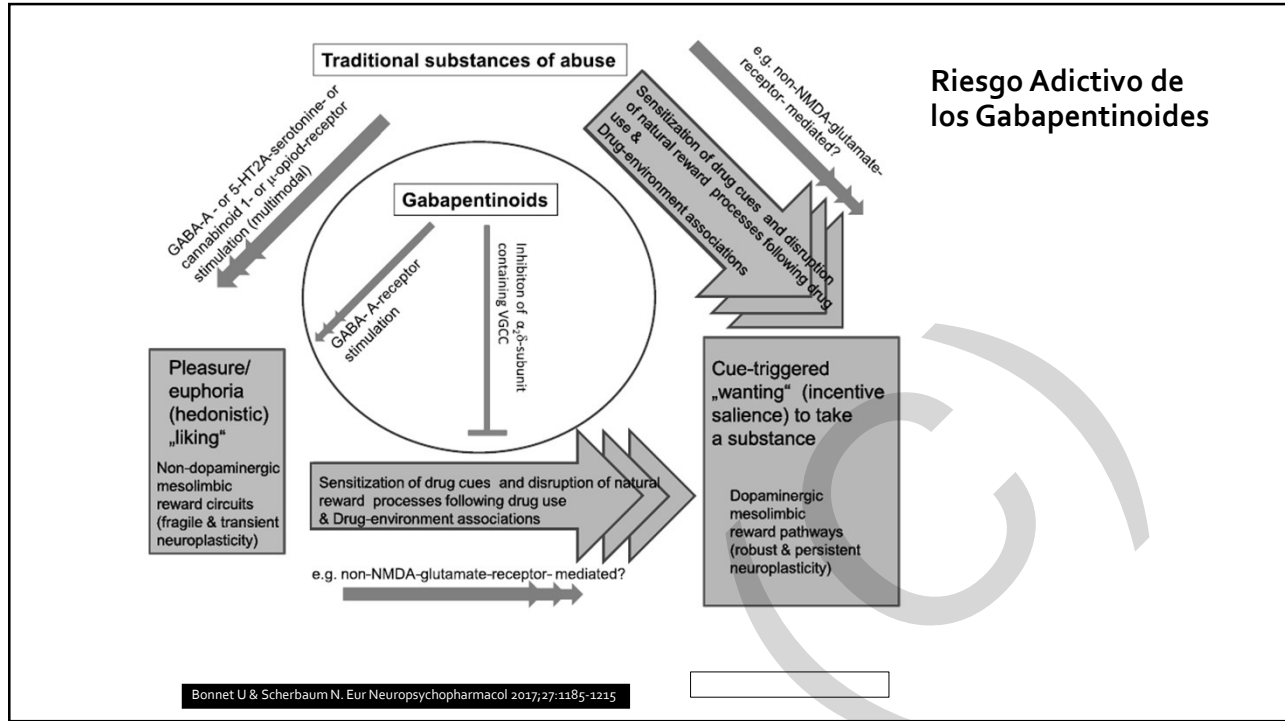


Micó J. A & Prieto R. CNS Drugs 2012;26:637-648; Wensel TM et al. Ann Pharmacother 2012;46:424-429

55



56



57

Riesgo Adictivo de los Gabapentinoides

Characteristics/substances of abuse	Opioids	Alcohol	Gabapentin	Pregabalin	Benzodiazepines	Cannabis
Self-administration behavior (animals) "Wanting" ^a	****	***	none	*(only on "overdose")	***	**
Physical dependence (tolerance, withdrawal symptoms)	****	***	***	***	****	**
Behavioral = psychological dependence (craving, loss of control, addictive behavior) "Wanting" ^a	****	****	(*) (only in patients with history of SUD)	*(especially in patients with history of SUD)	****	***
Severity of addiction	****	****	*	**	****	***
Transitions from prescription to self-administration "Wanting" ^a	****	n/a	*	**	**	(**) ^c
Relapsing behavior/durability "Wanting" ^a	****	****	*	**	****	****
Voluntary treatment-seeking behavior "Wanting" ^a	****	****	none	none	***	***
Overdose toxicity	****	***	*	*	****	*
Social hazards (independent on co-use of other substances of abuse) "Wanting" ^a	****	****	n/a ^d	n/a ^d	***	***
Rapid euphorization "Liking" ^a	****(especially intravenous)	****	** (especially on overdose)	****(especially on overdose)	****(especially on overdose)	***
Easy to obtain	****	****	****	****	****	****
Legal control of prescription/dispensing	*****(most countries)	(**) ^e	none	*(Norway, USA)	** (e.g. flunitrazepam in Germany)	*****(most countries)

= no effects, * = very weak effects, ** = weak effects, *** = moderate effects, **** = strong effects, ***** = very strong effects.

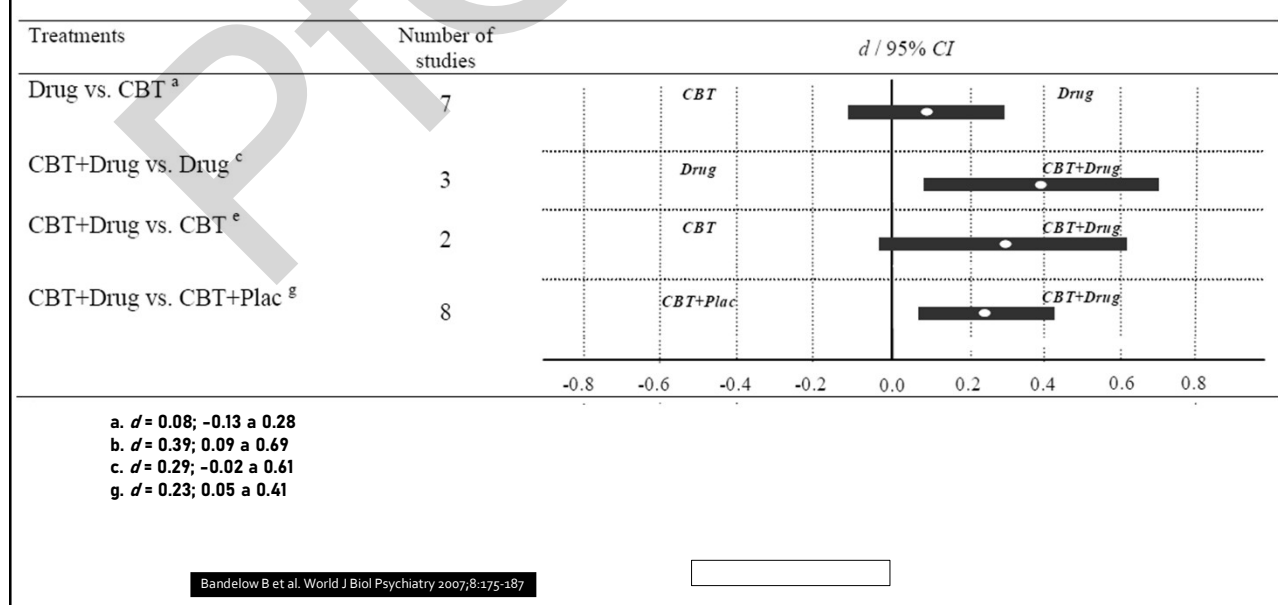
Bonnet U & Scherbaum N. Eur Neuropsychopharmacol 2017;27:1185-1215

58

Tratamiento del Trastorno de Pánico

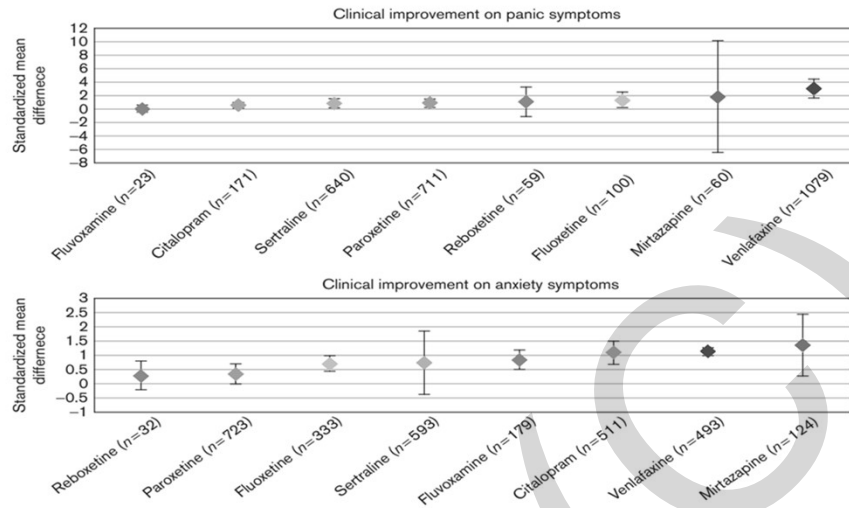
59

Tratamiento del Trastorno de Pánico - TCC vs Medicamentos (Meta-Análisis)



60

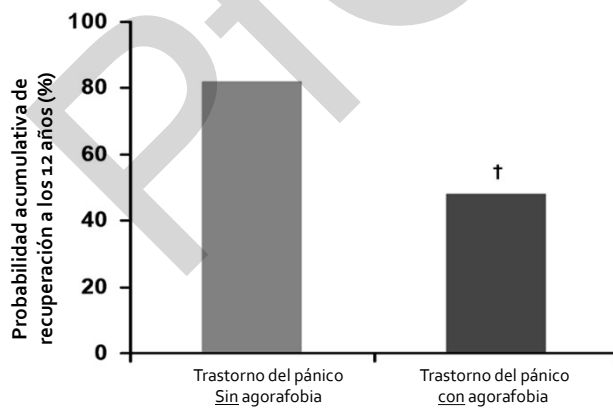
Reducción de la Severidad en Pacientes con Trastorno de Pánico (Meta-Análisis)



Adrisano C et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:33-45

61

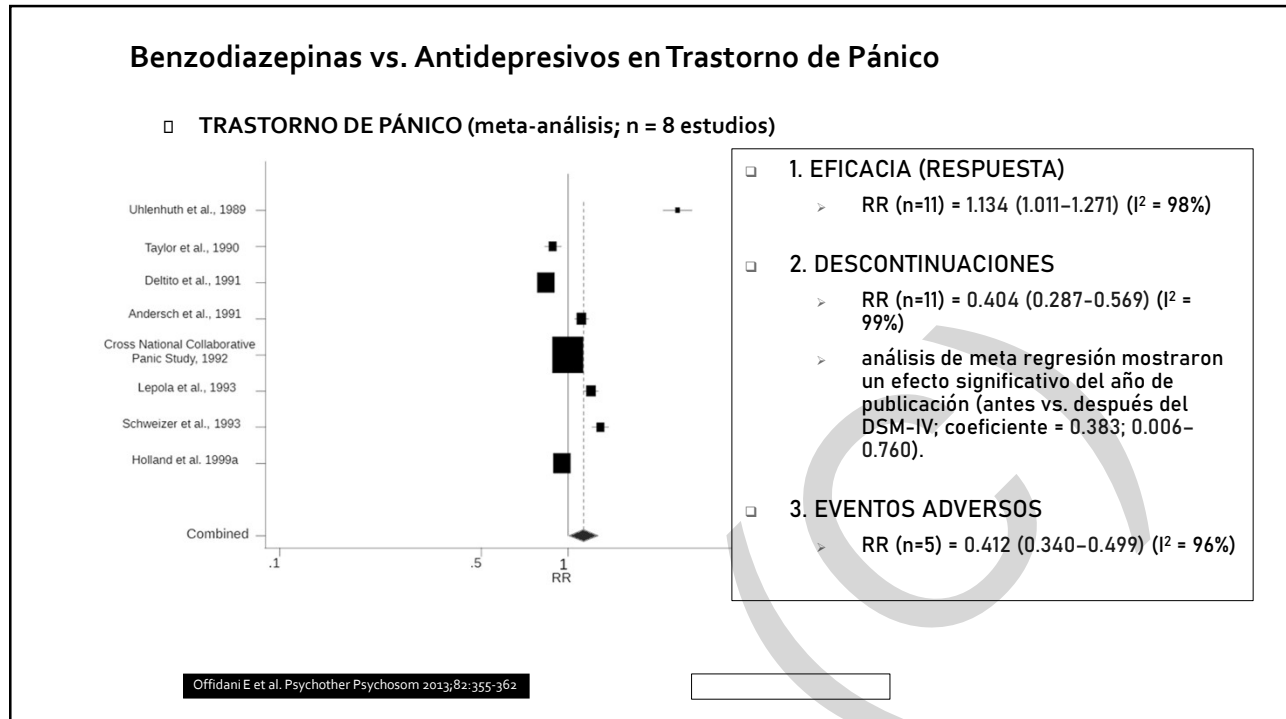
Trastorno del Pánico con Agorafobia: Asociado con Resultados Pobres



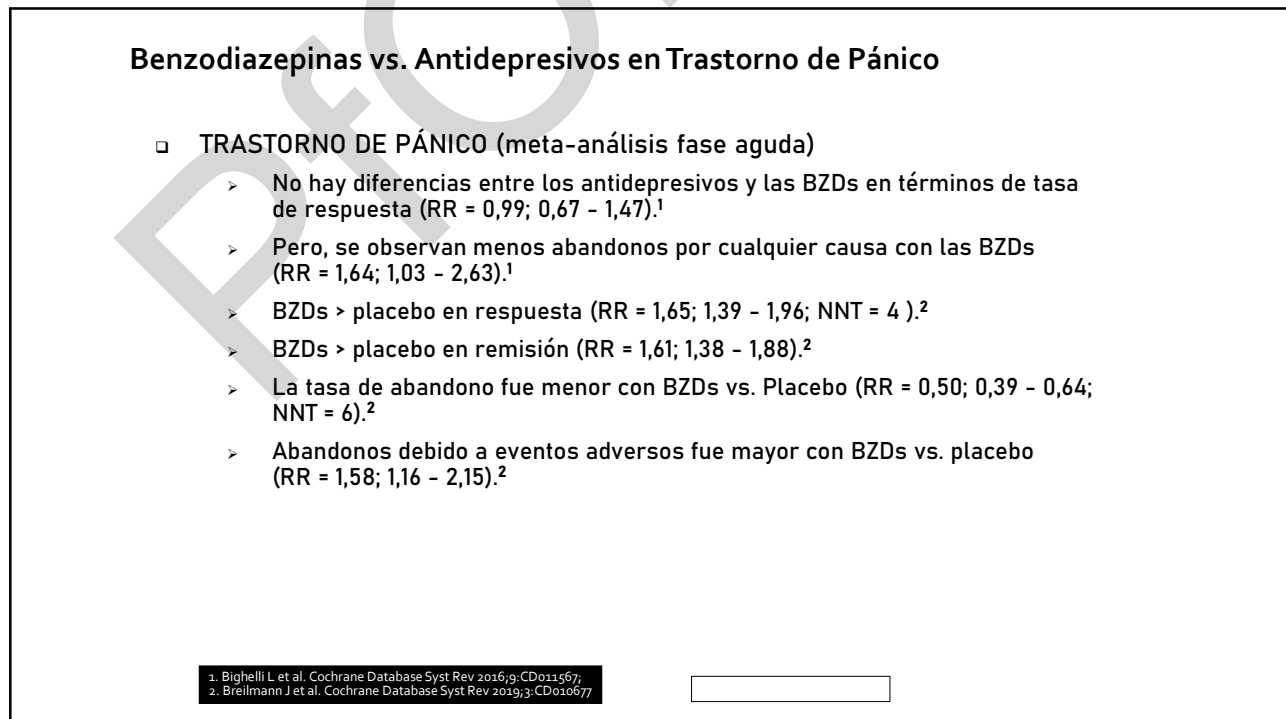
- Los pacientes con agorafobia (vs. los sin agorafobia):
 - Tuvieron significativamente menos probabilidad de recuperarse durante el seguimiento de largo plazo
 - Tenían menos edad al inicio
 - Experimentaron mayor duración de los episodios al ingreso
- La agorafobia parece predecir una tasa más baja de recuperación en el trastorno de pánico

Bruce SE et al. Am J Psychiatry 2005;162:1179-1187

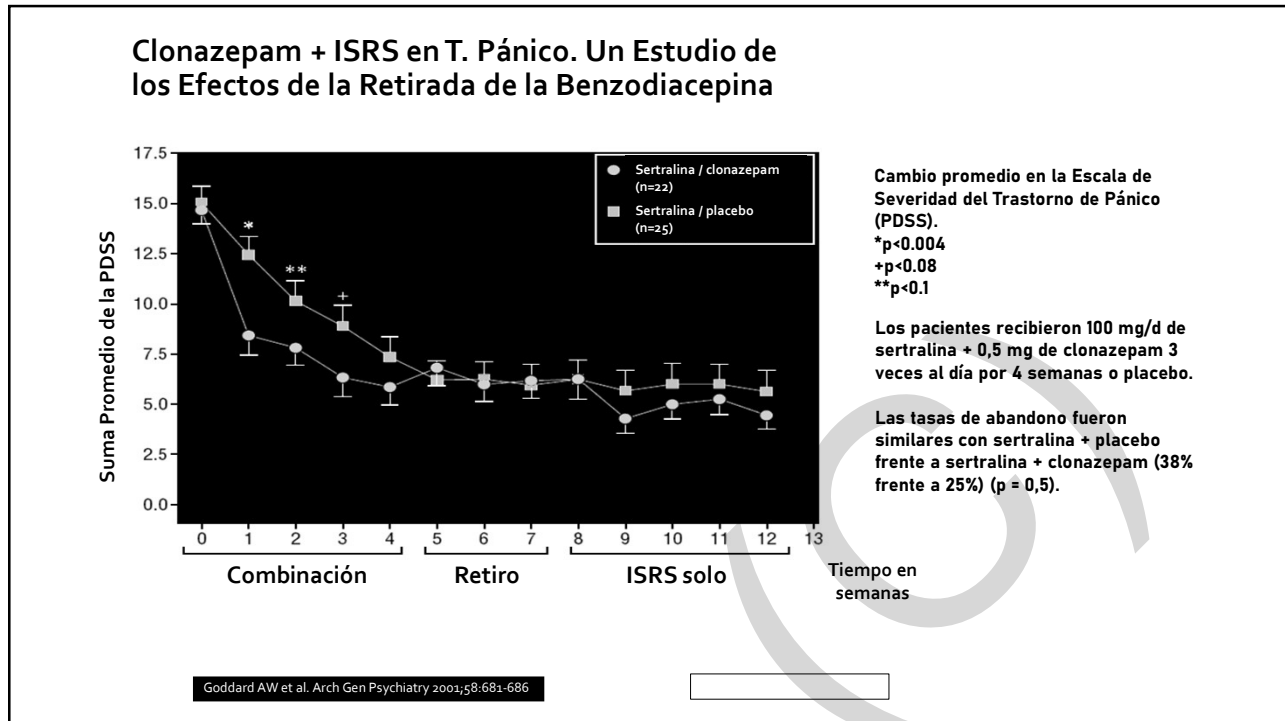
62



63



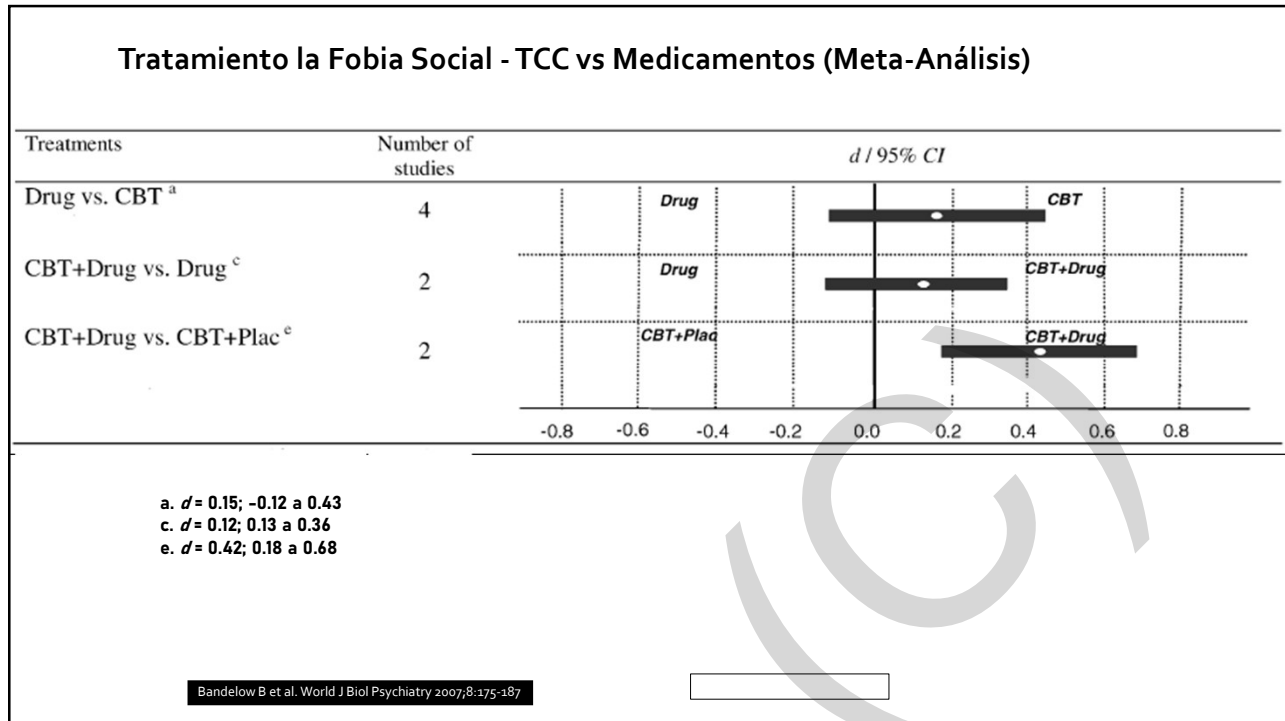
64



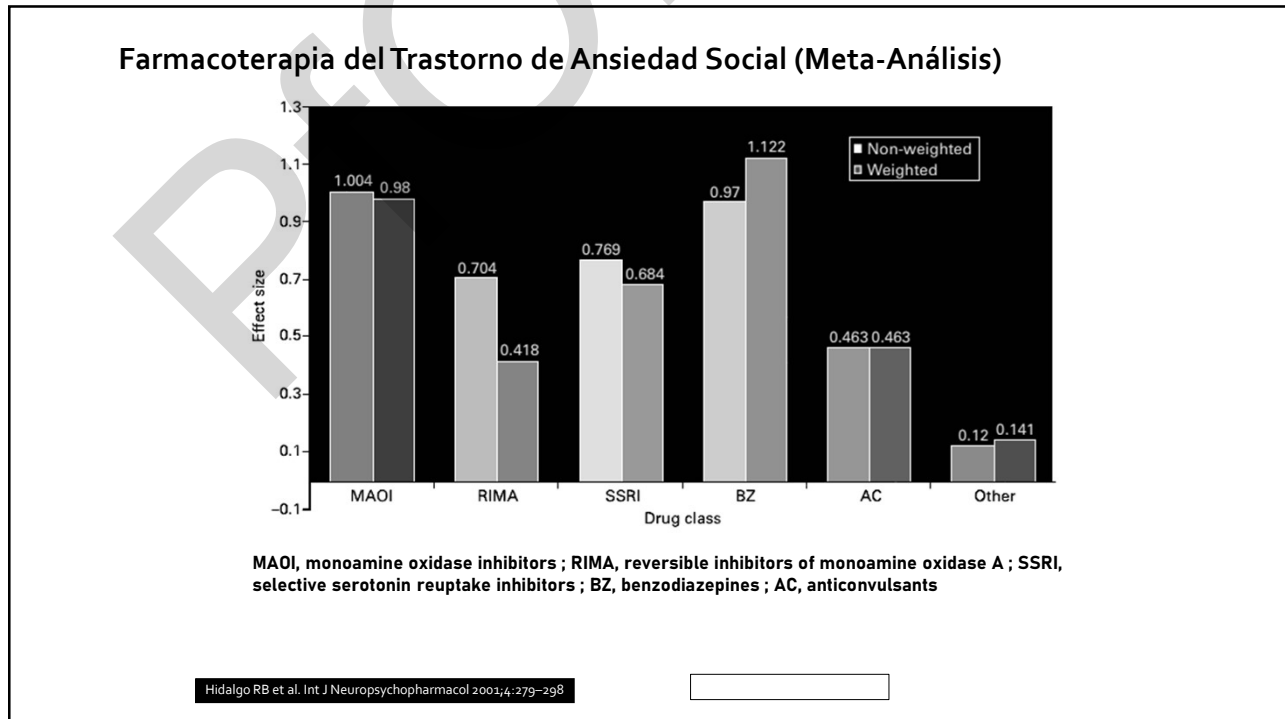
65

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social

66

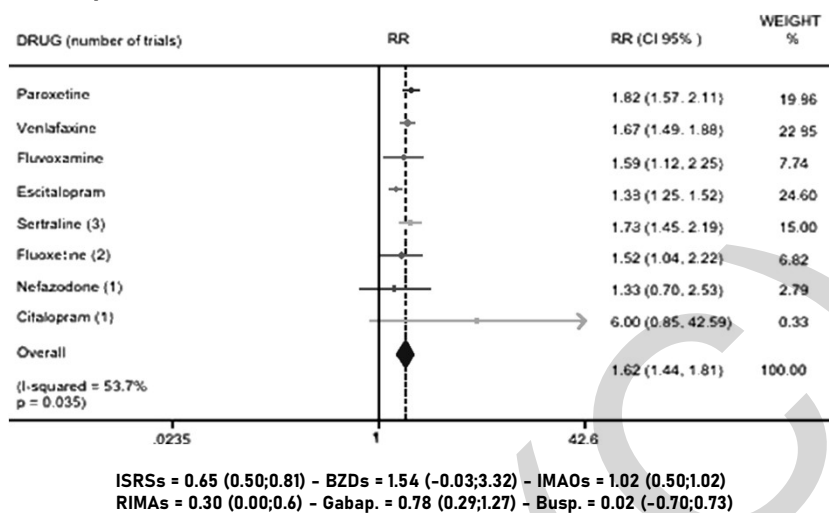


67



68

Farmacoterapia de la Fobia Social (Meta-Análisis)



de Menezes GB et al. Psychopharmacology (Berl) 2011;225:4-11;
Blanco C et al. Int J Neuropsychopharmacol 2013;16:235-249

69

Eficacia en Trastorno de Ansiedad Social. Meta-Análisis

Medicamento	Hedges's g	95% IC
Pregabalina	0.05	-0.24 a 0.33
Fenelzina	1.17	0.52 a 1.82
Moclobemida	0.23	0.11 a 0.35
Velanfaxina XR	0.45	0.35 a 0.55
Escitalopram	0.29	0.18 a 0.39
Fluoxetina	0.25	-0.13 a 0.64
Fluvoxamina	0.35	0.16 a 0.54
Paroxetina	0.49	0.40 a 0.58
Sertralina	0.34	0.20 a 0.48

Davis ML et al. Expert Opin Pharmacother 2014;15:2281-91

70

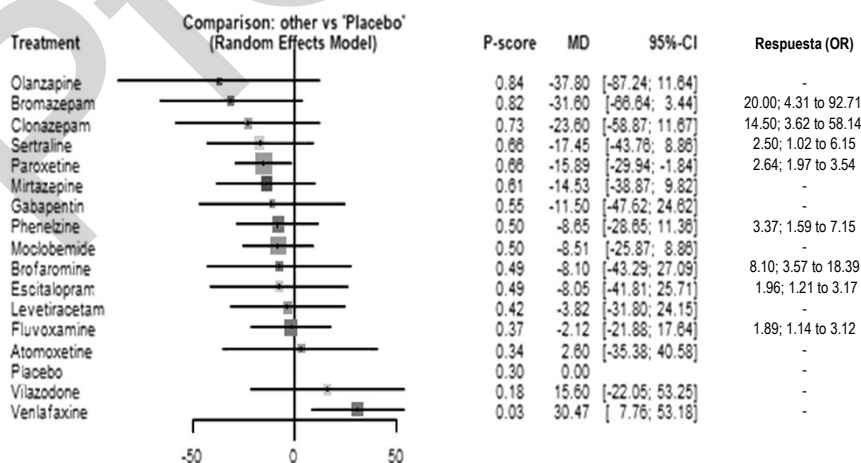
Meta-Análisis Sobre Farmacoterapia en Trastorno de Ansiedad Social

- Respuesta al tratamiento:
 - ISRS vs. placebo (k = 24, RR = 1,65; 1,48 a 1,85); IMAOs (k = 4, RR = 2,36; 1,48 a 3,75)
 - RIMA (k = 8, RR = 1,83; 1,32 a 2,55); Benzodiazepinas (k = 2, RR = 4,03; 2,45 a 6,65)
 - Gabapentinoides (k = 3; RR = 1,60; 1,16 a 2,20)
- Reducción en la severidad de los síntomas: Mayor con ISRS, venlafaxina, IMAOs, RIMA, benzodiazepinas, olanzapina y atomoxetina.
- Los ISRS fueron los único fármacos que demostraron ser eficaces para reducir las recurrencias.
- Tolerabilidad con base en la suspensión del tratamiento:
 - ISRS vs. Placebo (k = 24, RR = 2,59; 1,97 a 3,39); venlafaxina: (k = 4, RR = 3,23; 2,15 a 4,86)

Williams T et al. Cochrane Database Syst Rev 2017;10(10):CD001206

71

Meta-Análisis de Red Sobre la Eficacia de las Intervenciones en Trastorno de Ansiedad Social



Williams T et al. Acta Neuropsychiatr 2020;32:169-176

72

Tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático

73

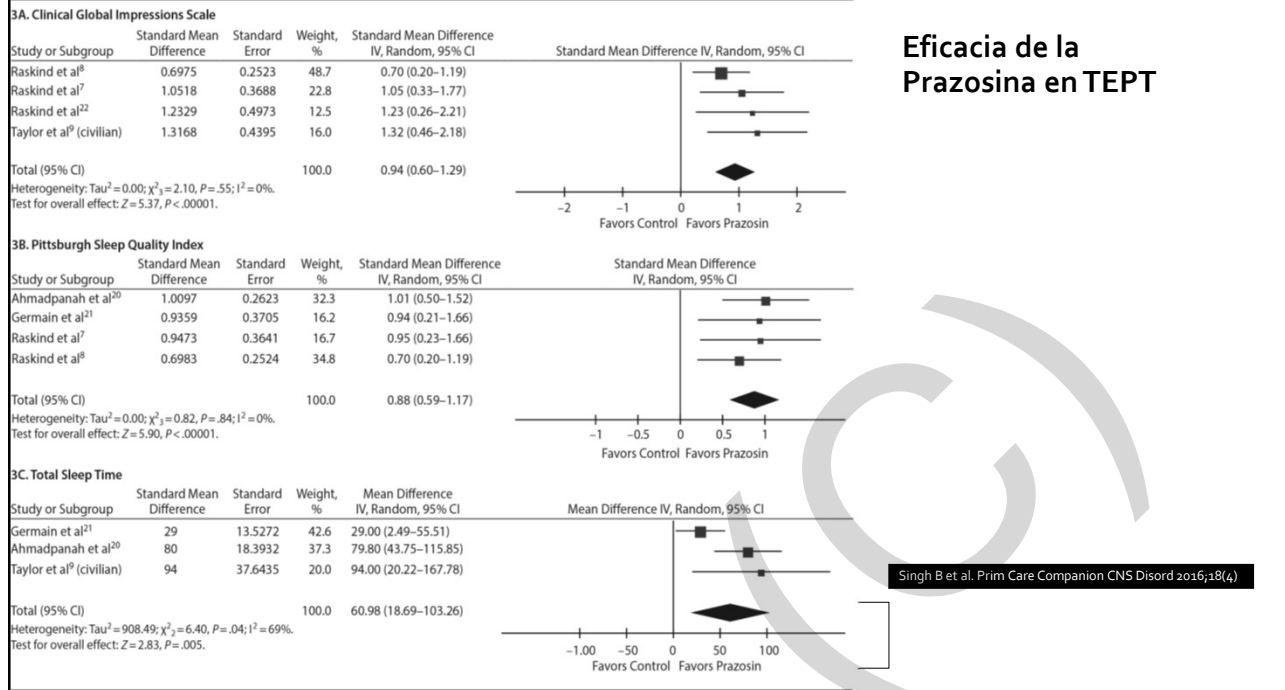
Metanálisis de Antidepresivos vs. Placebo en TEPT – Medidas de Eficacia Primaria (CAPS) y Secundaria

Escala o sub-escala	Cambio	IC, 95%	n
Δ promedio CAPS (todos)	-5.76	-8.16 a -3.36	2507
Δ promedio CAPS (ISRS)	-5.95	-8.9 a -3.0	1907
Δ promedio CAPS (paroxetina)	-10.49	-13.87 a -7.11	940
Δ promedio CAPS (sertralina)	-3.78	-6.9 a -0.65	875
Respondedores [RR] CGI (todos)	1.49	1.28 a 1.73	1272
NNT (todos)	4.85	3.85 a 6.25	
Δ promedio re-experimentación/intrusión	-2.06	-3.02 a -1.1	1304
Δ promedio evitación	-4.06	-5.41 a -2.7	1304
Δ promedio en hiperactivación	-3.1	-4.1 a -2.1	1304

Stein DJ et al. The Cochrane Library 2008; Issue 2

74

Figure 3. Clinical Global Impression and Improvement in Sleep Parameters



79

Tratamiento Profiláctico de los Trastornos de Ansiedad

80

Meta-analysis/subgroup analysis	No of studies	Odds ratio (95% CI)*	Q	I ²
Relapse	28	3.11 (2.48 to 3.89)	29.37	8.07
Anxiety DSM-IV:	28	3.03 (2.44 to 3.78)	30.24	10.73
Generalised anxiety disorder	6	4.20 (2.42 to 7.28)	6.26	20.11
Obsessive-compulsive disorder	7	2.43 (1.74 to 3.38)	2.32	0
Panic disorder	6	2.88 (1.37 to 6.03)	5.47	8.59
Post-traumatic stress disorder	4	2.45 (0.86 to 6.97)	3.21	6.50
Social phobia	5	3.19 (1.02 to 9.95)	8.61	53.56
Anxiety DSM-5:	17	3.55 (2.53 to 4.98)	19.92	19.67
Generalised anxiety disorder	6	4.21 (2.40 to 7.37)	5.45	8.19
Panic disorder	6	2.92 (1.37 to 6.22)	5.10	1.96
Social phobia	5	3.17 (0.97 to 10.40)	8.12	50.74
Antidepressant:	28	3.33 (2.65 to 4.17)	29.14	7.34
SSRI	21	2.86 (2.17 to 3.78)	20.73	3.54
SNRI	3	5.03 (1.31 to 19.40)	2.19	8.62
Other	4	2.92 (1.03 to 8.23)	3.20	6.14
Discontinuation:	28	3.05 (2.44 to 3.81)	32.16	16.03
Abrupt	11	2.52 (1.80 to 3.52)	8.60	0
Taper	17	3.61 (2.60 to 5.02)	20.69	22.66
Concurrent psychotherapy allowed:	28	3.17 (2.54 to 3.95)	32.44	16.78
No	15	2.64 (2.06 to 3.37)	9.69	0
Yes	13	3.86 (2.49 to 5.98)	19.45	38.30
Comorbidity mostly excluded:	28	3.11 (2.45 to 3.93)	29.87	9.62
No	10	2.82 (1.74 to 4.57)	8.21	0
Yes	18	3.20 (2.37 to 4.32)	21.42	20.63

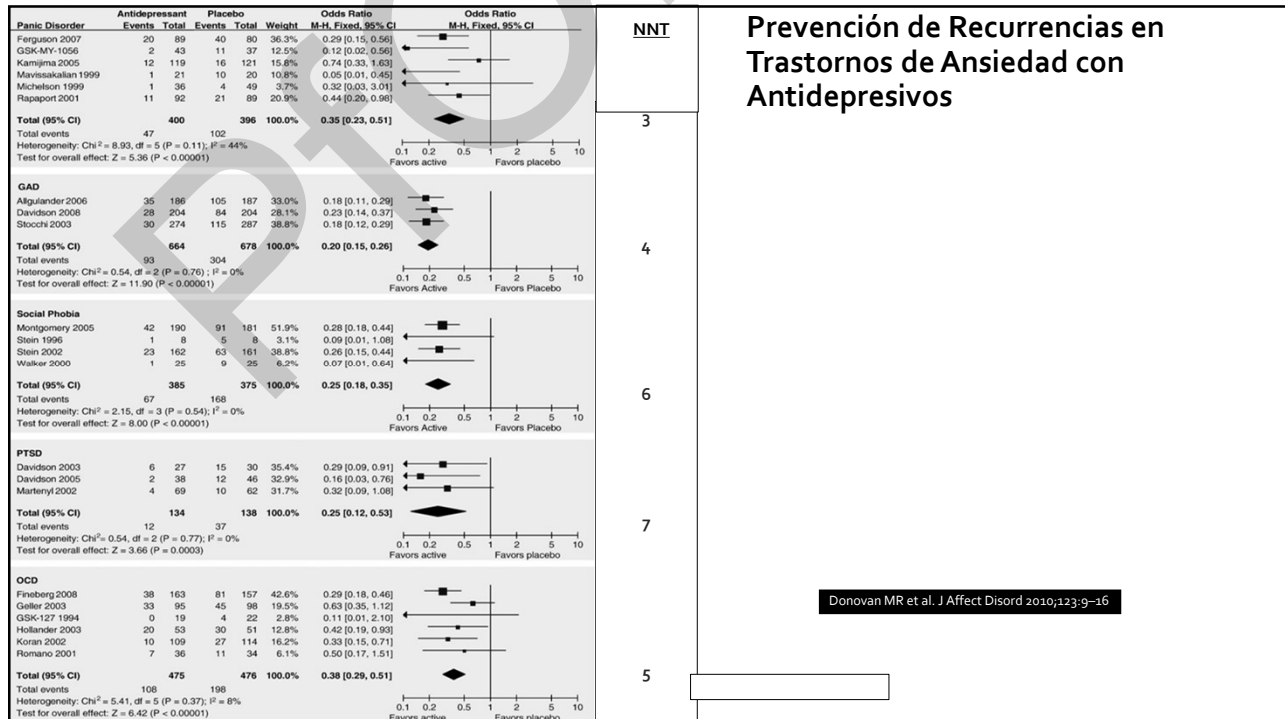
Recurrencia Después de la Interrupción de los Antidepresivos en Trastornos de Ansiedad

La interrupción del antidepresivo resultó en un menor tiempo de recaída con el placebo que con la continuación de los antidepresivos tras 24 a 56 semanas (HR=3,63; 2,58-5,10; I² = 0%)

Prevalencia de recurrencias con ADS = 16.4%; 12.6% - 20.1; I² = 18.0%
Prevalencia de recurrencias en PLA = 36.4%; 30.8% - 42.1%; I² = 27.6%

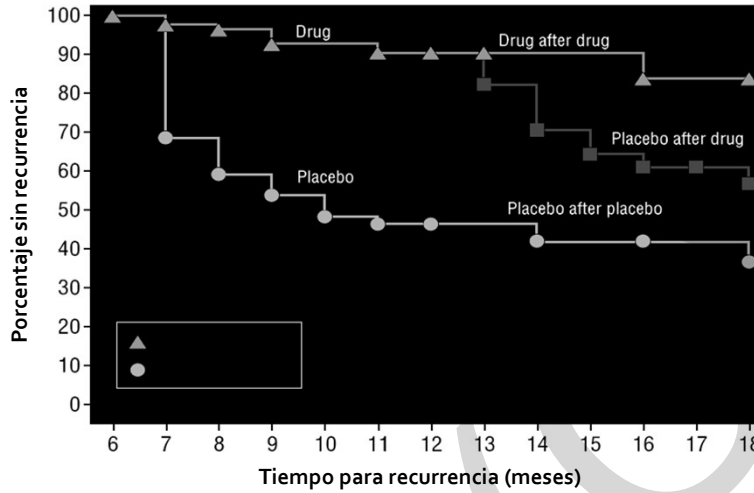
Batelaan NM et al. BMJ 2017; 358:j3927

81



82

Prevención de Recurrencias con Venlafaxina en Pacientes con TAG



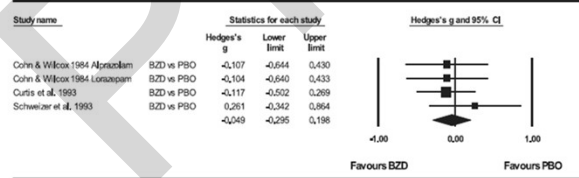
Rickels K et al. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1274-1281

83

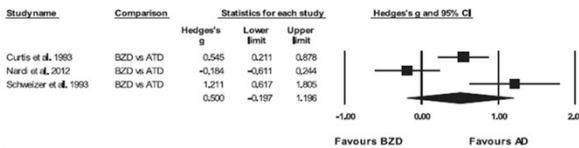
Efectividad y Seguridad de las BZDs a Largo Plazo en los Trastornos de Ansiedad

Changes of HAM-A

BZDs vs PBO



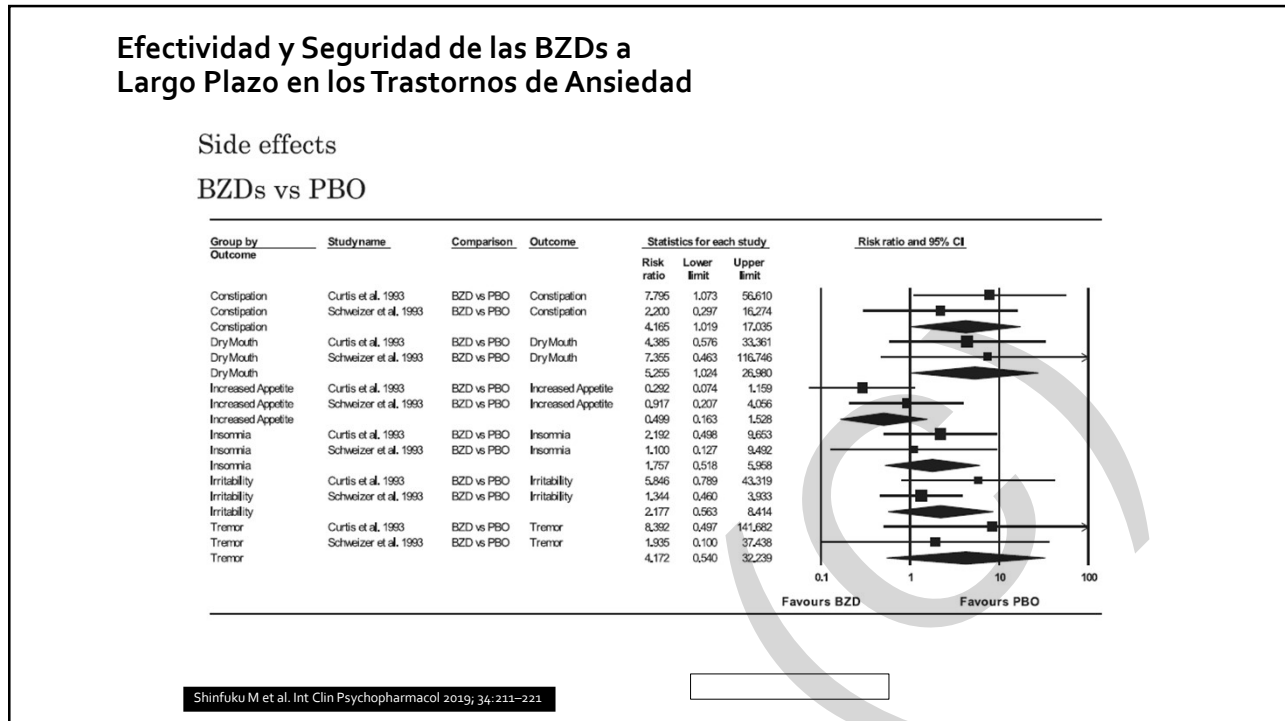
BZDs vs ATDs



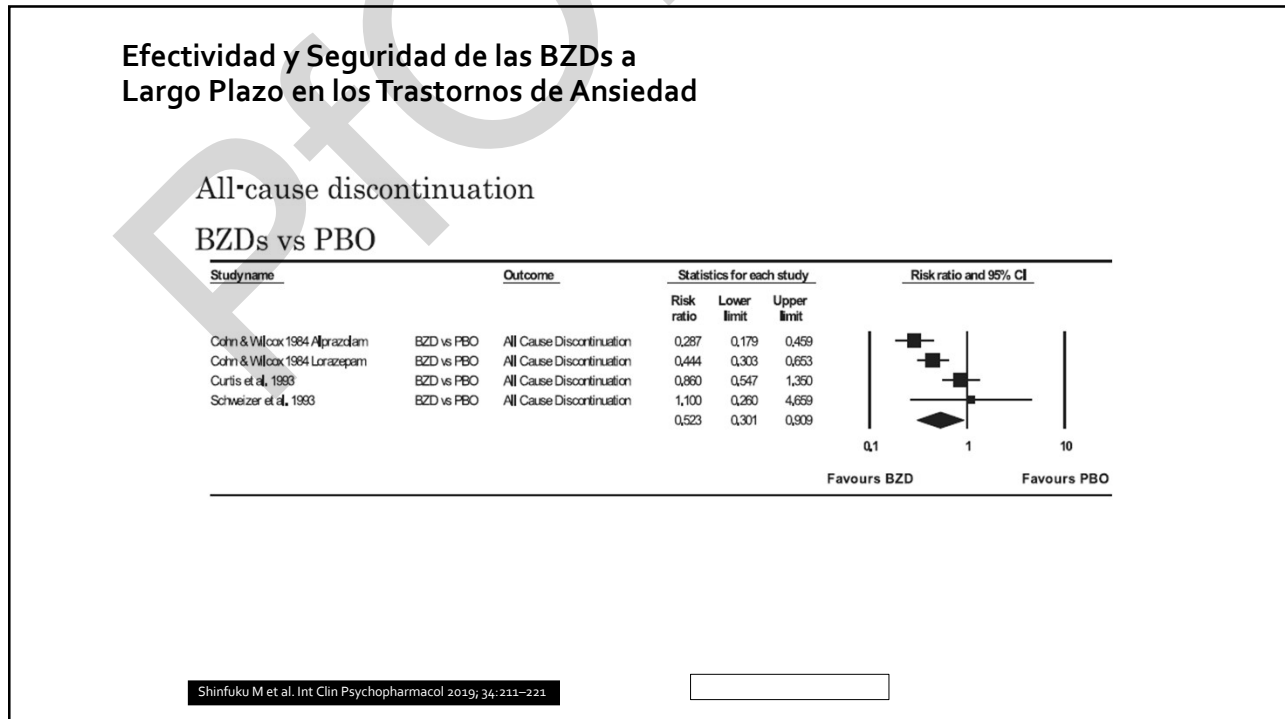
Author (year)	Drugs tested	HAM-A scores at beginning and end
RCTs		
Cohn and Wilcox (1984)	Alprazolam	28.6→18.8
	Lorazepam	28.5→20.6
	Placebo	27.2→24.5
Fabre et al. (1981)	Ketazolam	32.4→16.6
	Diazepam	34.7→16.2
Gross (1977)	Lorazepam	36.3→19.6
	Diazepam	36.6→19.6
Siassi et al. (1975)	Lorazepam	32.8→18.3
	Diazepam	31.1→20.7
Maintenance studies after RCTs		
Nardi et al. (2012)	Clonazepam	11.7→6.4
	Paroxetine	11.5→7.5
Schweizer et al. (1993)	Alprazolam	13.7→5.8
	Imipramine	15.5→1.8
	Placebo	13.2→2.6
Curtis et al. (1993)	Alprazolam	19.3→5.5
	Imipramine	20.1→3.9
	Placebo	20.0→4.6
Rickels et al. (1988)	Clorazepate	25.2→8.9
	Buspirone	24.7→9.3

Shinfuku M et al. Int Clin Psychopharmacol 2019; 34: 211-221

84



85



86

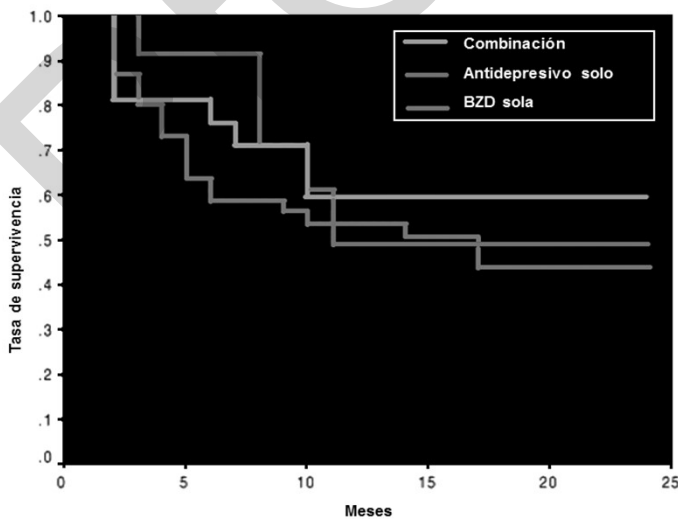
Tratamiento a Largo Plazo del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

- ❑ Las tasas de prevalencia de por vida evaluadas retrospectivamente se estiman para el TAG en alrededor del 5,7%. Sin embargo, en un estudio prospectivo, la prevalencia del TAG a lo largo de la vida fue del 14,2%.¹
- ❑ El TAG es un trastorno crónico y fluctuante. A lo largo de un período de dos años, solo el 39% de las personas con TAG en atención primaria lograron una recuperación completa y el 22% de los que se habían recuperado experimentaron una recaída parcial y el 30% tuvo una recurrencia.²
- ❑ Los predictores más consistentes de resultados negativos con tratamiento han incluido una mayor duración de la enfermedad, haber recibido tratamiento psiquiátrico previo, ser soltero, hostilidad de pareja, mayor tensión marital, comorbilidad con depresión y la tendencia a interpretar información ambigua como amenazante.³

1. Moffitt TE et al. Psychol Med 2010; 40: 899-909; 2. Rodriguez BF et al. J Nerv Ment Dis 2006; 194: 91-7; 3. Newman MG et al. Annu Rev Clin Psychol 2013; 9:275-97

87

Evaluación Longitudinal en un Estudio Naturalístico de Pacientes en Remisión con Trastorno de Pánico



Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para duración de la remisión por grupo de tratamiento:

Combinación de un antidepresivo y una benzodiacepina (N=21), antidepresivo solo (N=12), y benzodiacepina sola (N=45).

P = NS

Simon et al. J Affect Disord 2002;69:201-208

88

Descontinuación del Clonazepam en Pacientes con Trastorno de Pánico con ≥ 3 Años de Tratamiento

Período	CGI-S	HAMA
Final del tratamiento	1.22 (0.42)	11 (2.6)
Semana 4 de descontinuación	1.52 [†] (0.63)	11.5 (2.9)
Semana 16 de descontinuación	1.42 (0.71)	11.2 (3.1)
Semana 52 de descontinuación	1.27 (0.45)	10.3 [†] (2.6)

73 pacientes con trastorno de pánico y asintomáticos por al menos 1 año con el uso de clonazepam (dosis de mantenimiento promedio de 2.7 mg/día).

La descontinuación tomó entre 4 y 8 meses disminuyendo la dosis del clonazepam en 0.5 mg cada 2 semanas inicialmente y luego 0.25 mg cuando se alcanzó la dosis de clonazepam de 1 mg

51 (68.9%) de los pacientes descontinuaron el clonazepam luego de 4 meses y 19 (26.0%) luego de 3 meses adicionales.

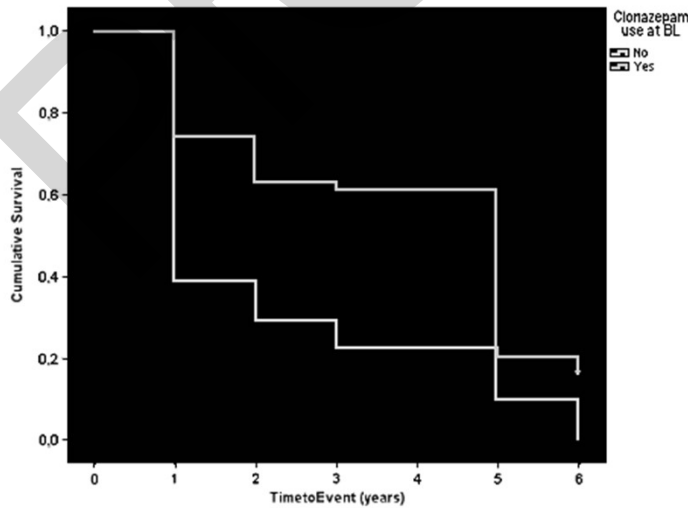
[†] vs. final de tratamiento (P<0.05)

Síntomas de descontinuación con clonazepam: ansiedad, temblor, náusea, insomnio, diaforesis, taquicardia, cefaleas, debilidad, mialgias

Nardi AE et al. J Clin Psychopharmacol 2010;30:290-293

89

Clonazepam vs. Paroxetina en Trastorno de Pánico (Estudio de Seguimiento de 6 Años)



Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).

Las tasas de recurrencias fueron más altas en los pacientes que no recibieron clonazepam (P < 0,001).

Freire RE et al. J Clin Psychopharmacol 2017;37:429-434

90

Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad Refractarios

91

Farmacoterapia del Trastorno de Pánico Refractario

Authors	Anticonvulsant drug	Type of trial	Duration of trial	Number of PD patients	Dosage	Outcome	Comments
Uhde <i>et al.</i> ⁶⁴	Carbamazepine	Controlled study	Mean = 66 days	14	Mean dose = 679 mg/day	Improvement in several measures, but only 1 patient demonstrated marked and sustained improvement.	EEG abnormalities and prominent psycho-sensory symptoms did not predict response.
Lum <i>et al.</i> ⁷⁰	Divalproex sodium	Placebo-controlled	6 weeks	12	Dosage titration according to response and side-effects.	Significant reductions of panic attack intensity/duration.	But improvements were evident only when sodium divalproex was administered as a first medication.
Pande <i>et al.</i> ⁷²	Gabapentin	Double-blind, placebo-controlled	8 weeks	133	600-3600 mg/day	Overall, active treatment was not better than placebo. But active treatment was better than placebo only concerning the more severe cases (especially females).	Gabapentin monotherapy trial.
Zwanzger <i>et al.</i> ⁷⁹	Tiagabine	Double-blind, placebo-controlled	4 weeks	19 active treatment = 10; placebo = 9	Up to 30 mg/day	Clinical improvement: tiagabine was not superior to placebo. But CCK-4 challenges [after 2 and 4 weeks of treatment]: significantly less tiagabine-patients panicked compared with placebo-patients.	Tiagabine may reduce sensitivity to panicogenic stimuli. Patients were medication-free \geq 10 days before intake. Starting-dose = 5 mg; individually increased to maximum 15 mg/day (1st week) and 30 mg/day (weeks 2-4). Higher dosages and longer duration of treatment may be needed.

Masdrakis VG & Baldwin DS. Ther Adv Psychopharmacol 2023;11:2045125211002320

92

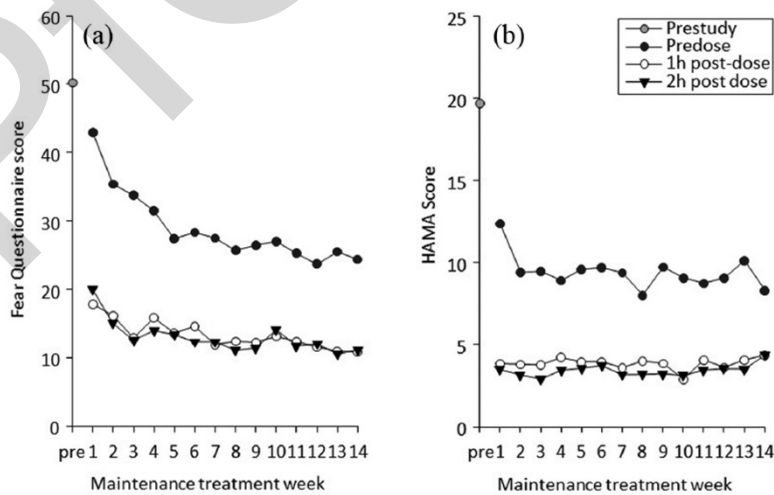
Farmacoterapia del Trastorno de Pánico Refractario (2)

Authors	Anticonvulsant drug	Type of trial	Duration of trial	Number of PD patients	Dosage	Outcome	Comments
Goddard <i>et al.</i> ¹¹³	Quetiapine-XR	Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group	8 weeks	21 Quetiapine = 10; placebo = 11	150 ± 106 mg/day	No significant differences between quetiapine-XR and placebo.	Augmentation in SSRIs-resistance. Patients with some other psychiatric and/or other medical conditions were not excluded. Not a unified definition of 'SSRI-resistance' used in the study.
Prosser <i>et al.</i> ¹¹⁵	Risperidone versus paroxetine	Randomized, rater-blind	8 weeks	56 (PD=43; major depression and panic attacks=13)	Mean dosage of risperidone=0.53 mg/day (range=0.125-1.0 mg). Paroxetine=30 mg/day (fixed-dose).	Significant reduction of panic attacks' frequency/severity. Efficacy: risperidone=paroxetine.	Augmentation in treatment-resistance. Attrition rate=48% (risperidone=39.4%; paroxetine=60.9%; no statistical difference). Paroxetine was initiated without titration. Concomitant medication not reported; but (a) the use of antipsychotics and any changes in antidepressant or mood stabilizer dosages during the 2 months prior to study and (b) the use of other psychotropic drugs during the study were both exclusion criteria.

Masdrakis VG & Baldwin DS. *Ther Adv Psychopharmacol* 2023;11:20451253211002320

93

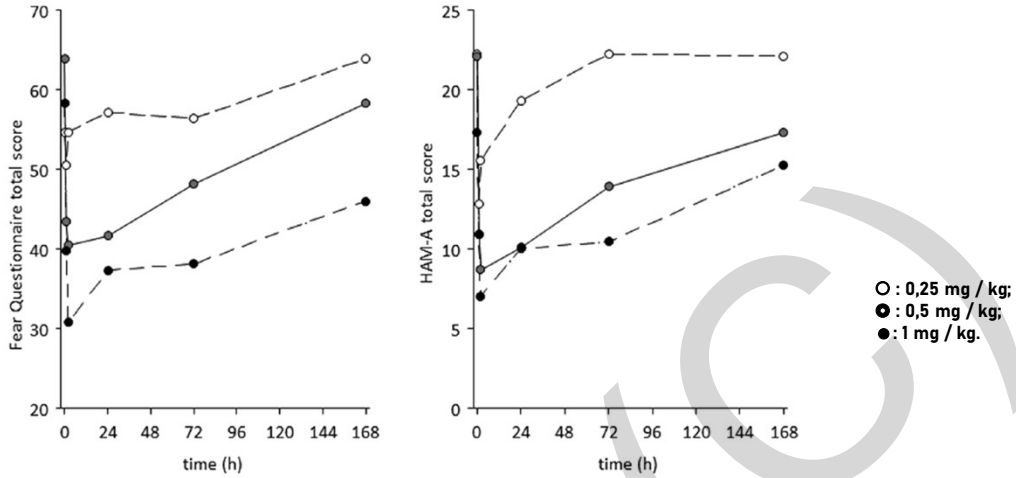
Terapia con Ketamina IV en Pacientes con Ansiedad Generalizada y Ansiedad Social Refractarios



Glue P *et al.* *Psychopharmacol* 2018;32:663-667

94

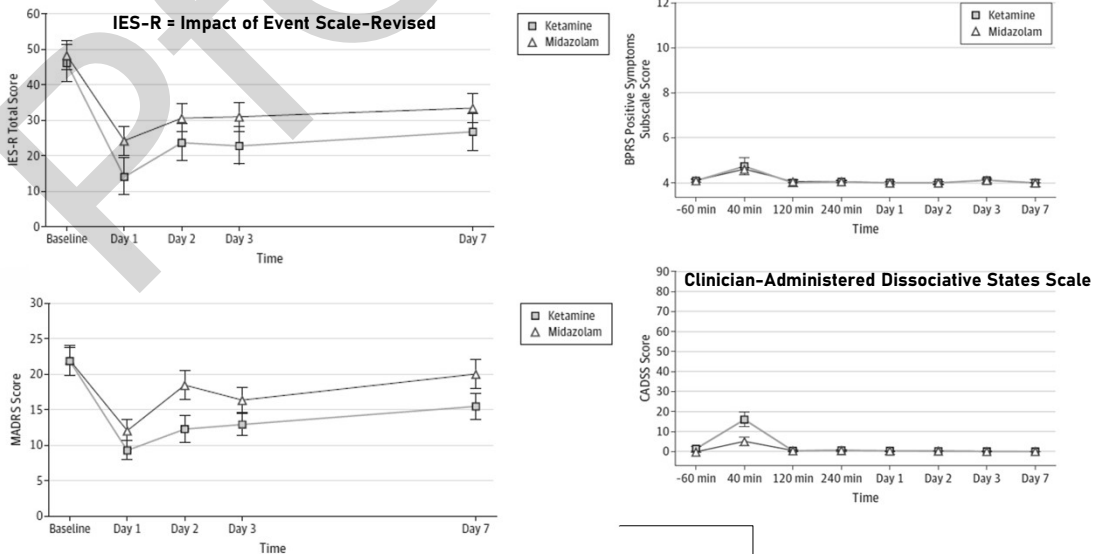
La Eficacia de la Ketamina en Pacientes con Ansiedad Refractaria Parece ser Dosis-Dependiente



Glue P et al. J Psychopharmacol 2017;31:1302-1305

95

La Eficacia de la Ketamina en Pacientes con TEPT Crónico



Feder A et al. JAMA Psychiatry 2014;71:681-8

96

Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (1)

Medication Class	Mechanism of action	FDA approvals	Past RCTs in anxiety	Ongoing/future trials in anxiety
Serotonergic agents:				
Gepirone ER	5-HT _{1A} partial agonist (102)	None	None	GAD (103)
Tandospirone	5-HT _{1A} partial agonist (104)	None	None	GAD (NCT01614041)
PRX-00023	5-HT _{1A} partial agonist (106)	None	None	None
TGFK08AA	5-HT _{1A} partial agonist (89)	None	None	GAD (89)
TGW00AA	5-HT _{1A} partial agonist (107)	None	None	GAD, SAD (107)
AVN-101	5-HT ₆ receptor antagonist (108)	None	None	Anxiety Disorders (109)
Psilocybin	5-HT _{2A} , 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} agonist (118)	None	"Life-threatening anxiety" (118)	Cancer-related anxiety (NCT00957359)
Lysergic diethylamide (LSD)	Unclear, modulates multiple 5-HT receptors (119)	None	None	"Life threatening anxiety" (NCT03153579)
Glutamate:				
LY354740	mGluR2-3 agonist (121)	None	PD (121)	None
LY54344	mGluR2-3 agonist (122)	None	GAD (122)	None
JNJ40411813 (ADX-71149)	mGluR2 (+) allosteric modulator (123)	None	Anxious depression (123)	None
Ketamine	NMDA receptor antagonist (124)	MDD	SAD (137)	None
Riluzole	Inhibits glutamate release (143)	Amyotrophic lateral sclerosis	GAD (143-145)	None
Troriluzole (BHV-4157)	Reduces synaptic glutamate (NCT03829241)	None	GAD (NCT03829241)	None
D-cycloserine (DCS)	NMDA partial agonist (146)	Tuberculosis	PD, SAD and specific phobias (153-167)	None
Memantine	NMDA receptor antagonist (169)	Alzheimer's dementia	GAD (169)	None
Nitrous Oxide (N ₂ O)	NMDA receptor antagonist (170)	Inhaled anesthetic	None	None

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

97

Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (2)

Medication Class	Mechanism of action	FDA approvals	Past RCTs in anxiety	Ongoing/future trials in anxiety
GABAergic medications:				
AZD7325	GABA-A alpha-2-3 modulator (NCT00808249)	None	GAD (NCT00808249)	None
PF-06372865	GABA-A (+) allosteric modulator (176)	None	GAD (176)	None
BNC-210	α ₇ nicotinic Ach (-) allosteric modulator, GABA modulator (177)	None	GAD (177)	None
SAGE-17	GABA-A (+) allosteric modulator (180)	None	None	GAD (179)
Neuropeptides:				
Oxytocin	Unclear	Labor induction	SP (184) SAD (188)	Anxiety + depression (NCT03566069)
LY686017	Neurokinin-1 antagonist (194)	None	SAD (194)	None
L-759274	Neurokinin-1 antagonist (195)	None	GAD (195)	None
Neuropeptide Y	Y1 agonist (197)	None	PTSD (199)	None
SSR149415	V1b antagonist (202)	None	MDD + GAD (202)	None
SRX246	V1a antagonist (203)	None	None	Experimental anxiety (NCT02922166)
Pexacerfont (BMS-562086)	CRF-1 antagonist (210)	None	GAD (210)	None
Verucerfont (GSK561679)	CRF-1 antagonist (NCT00555139)	None	GAD (NCT00555139)	None
Emicerfont (GW876008)	CRF-1 antagonist (NCT00555139)	None	GAD (NCT00555139)	None
Suvorexant	Orexin 1,2 antagonist (216)	Primary Insomnia	PD (NCT02593682)	None

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

98

Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (3)

Medication Class	Mechanism of action	FDA approvals	Past RCTs in anxiety	Ongoing/future trials in anxiety
Neurosteroids:				
Mifepristone (RU486)	Progesterone inhibitor (220)	Early pregnancy termination	PTSD, GAD, PD or anxiety NOS (220)	None
PH94B	Binds to nasal chemosensory receptors to trigger neural circuits (221)	None	SAD (221, 222)	Adjustment disorder with anxiety symptoms (NCT04404192)
Cannabinoids:				
Cannabidiol (CBD)	CB1 (-) allosteric modulator, CB2 antagonist-inverse agonist, 5HT _{1A} agonist (229)	None	SAD (26, 225, 227)	PD, GAD, SAD agoraphobia (NCT03549819)
Delta-9-tetrahydrocannabinol	CB1, CB2 partial agonist (229)	None	None	None
Dronabinol	CB1 agonist (229)	Chemo-related nausea/vomiting	None	None
Nabilone	CB1, CB2 agonist (229)	Chemo-related nausea/vomiting	GAD, "anxiety neuroses" (237, 238)	None
Natural remedies:				
Kava	Unclear, activity on Na, Ca channels or GABA-A receptor (244)	None	GAD (247)	None
Galphimine-B (G-B)	Unclear, inhibition of DA neurons in ventral tegmental area (250)	None	GAD (250)	Anxiety (NCT03702803)
Chamomile	Unclear, modulates GABA receptors (251)	None	GAD (251)	None
Lavender	Inhibition of voltage-gated Ca channels (249)	None	GAD (248, 249)	Dental anxiety (NCT04285385) Pre-operative anxiety (NCT03445130)
Saffron	Unclear, inhibiting 5-HT reuptake in synapses (252)	None	Anxiety symptoms (252)	GAD (NCT02800733)

Garakani A et al. Front Psychiatry 2020;11:595584

99

Potenciales Agentes Terapéuticos para Trastornos de Ansiedad (4)

Drug	FDA indications	Anxiety disorder	Dose range, mg/d
Ketamine	Induction and maintenance of anesthesia	Social anxiety disorder, GAD	Ascending doses of 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg at weekly intervals
Memantine	Moderate-severe dementia of the Alzheimer's type	GAD	10–20 BID
D-Cycloserine	Tuberculosis, urinary tract infection	Social anxiety disorder, Acrophobia	50 before exposure therapy
N-Acetylcysteine	Acetaminophen toxicity; mucolytic agent for inflammatory pulmonary conditions	GAD; Social anxiety disorder	1200–3000 BID
Riluzole	Amyotrophic lateral sclerosis	GAD	100–200
Pregabalin	Diabetic neuropathic pain, Post-herpetic neuralgia, epilepsy	GAD, Social anxiety disorder	150–600 BID
Gabapentin	Epilepsy, Post-herpetic neuralgia	Social anxiety disorder	900–3600 TID
Levetiracetam	Epilepsy	Social anxiety disorder	1000–3000 BID
Tiagabine	Epilepsy	GAD	16–32 BID
Topiramate	Epilepsy, migraine	Social anxiety disorder	25–400
Valproic acid	Mania, epilepsy, Migraine	Social anxiety Disorder	750–2500 TID

Nasir M et al. Front Psychiatry 2020;11:548505

100

Eventos Adversos y Mitos de las Benzodiazepinas

101

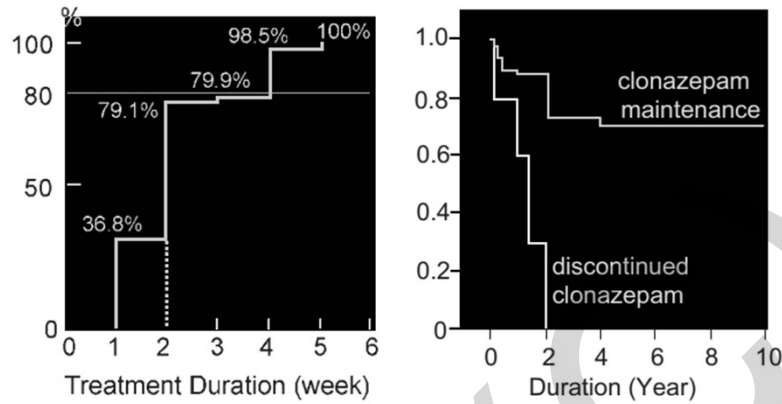
Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- SUICIDIO
 - Pueden aumentar el riesgo de suicidio, pero en pacientes con alta impulsividad o agresión no tratada y depende de las dosis.¹ Se ha reportado un mayor riesgo de sobredosis en pacientes prescritos con BZDs.²
- DEPRESIÓN
 - La combinación de BZDs con antidepresivos reduce el riesgo de abandonar el tratamiento (RR=0,63;0,49-0,81) y aumenta la probabilidad de respuesta antidepresiva en las primeras 4 semanas (RR=1,38;1,15-1,66).³

1. Dodds TJ. Prim Care Companion CNS Disord 2017;19:16ro2037; 2. Paulozzi LJ. J Safety Res 2012;43:283-9; 3. Furukawa TA et al. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD001026

102

Eficacia del Clonazepam en Combinación con ISRS en Depresión Mayor



Morishita S. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2009;24:191-198

103

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ INTERFERENCIA CON LA TCC

- Con base en datos contradictorios se ha afirmado que las BDZs deben evitarse en pacientes con t. de ansiedad tratados con TCC.¹
- Varios mecanismos, no respaldados, han sido postulados: pasividad y motivación reducida, uso de BDZ como 'dispositivos de seguridad' e interferencia de las BDZ con el aprendizaje y la extinción del miedo que ocurre durante la TCC.²
- Un estudio demuestra que los pacientes con TEPT que se sometieron a la terapia de exposición prolongada tenían un resultado similar independientemente de si tomaron BDZs o no.³
- Y una revisión sistemática de 13 RCTs en pacientes con TEPT lo corrobora.⁴

1. Birk L. J Clin Psychol 2004;60:867-79; 2 Stracevic V. Expert Rev Neurother 2014;14:1275-86; 3. Rosen CS et al. J Clin Psychiatry 2013;74:1241-8; 4. Melani MS et al. Depress Anxiety 2020;37:1231-1242

104

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

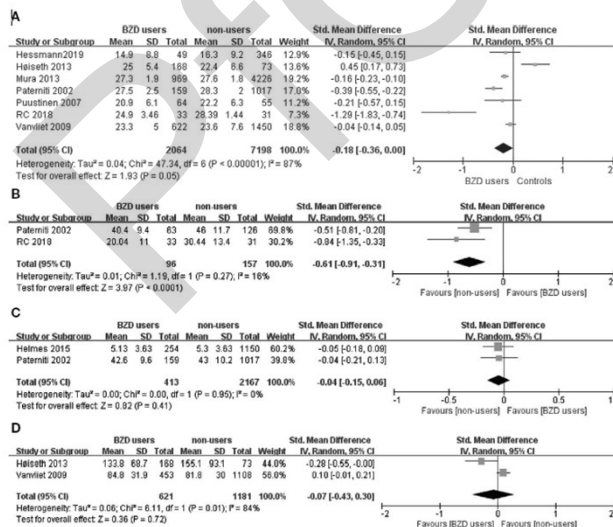
□ DETERIORO COGNITIVO

- El uso a corto plazo de BZDs no perjudica la función cognitiva de los pacientes con TDM; por el contrario, en pacientes con TDM tratados con ADs + BZDs la velocidad de procesamiento de la información después del tratamiento agudo y al seguimiento de 1 año es mayor que con ADs solos.¹
- En pacientes geriátricos no hay diferencias significativas entre usuarios de BZDs y no usuarios en 11 de 12 pruebas cognitivas.²
- El uso de dosis altas de BZDs en usuarios sin comorbilidad neurológica o psiquiátrica o dependencias empeoran todas las pruebas neurocognitivas (memoria verbal, visoespacial, memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas).³

1. Duan Y et al. *J Affect Disord* 2019;256:1-7; 2. Høiseith G et al. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:209-13; Federico A et al. *Neurol Sci* 2017;38:137-142

105

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas



□ DETERIORO COGNITIVO (2)

A. Efecto del uso de BZD en el Mini Examen del Estado Mental en ancianos.

B. Efecto del uso de BZD en la prueba de símbolo digital en ancianos.

C. Efecto del uso de BZD en la prueba de aprendizaje auditivo verbal en ancianos.

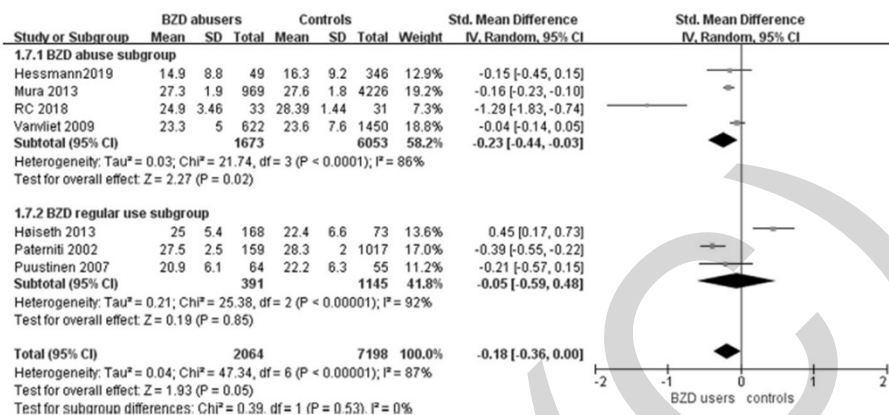
D. Efecto del uso de BZD en Stroop Color y Word Test en ancianos.

Liu L et al. *Front Psychiatry* 2020;11:00755

106

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DETERIORO COGNITIVO (3)



Liu L et al. Front Psychiatry 2020;11:00755

107

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA

- No hay evidencia de un mayor riesgo de demencia asociado con el uso de BZDs por hasta 3 meses y sin relación con las dosis.¹
- Respecto a usos más prolongados, la asociación positiva podría deberse a un sesgo de causalidad inversa ya que las principales indicaciones para las BZDs (trastornos del sueño, ansiedad) también pueden ser pródromos de la demencia.^{1,2}
- Un estudio prospectivo de 2 años en humanos encontró que los usuarios previos de BZDs (N = 15) tuvieron niveles de β-amiloide cortical inferiores en el frontal, cíngulo, parietal y temporal vs. no usuarios de BZDs (N = 15), después de controlar variables. No se encontraron diferencias en la función cognitiva global.³

1. Pariente A et al. CNS Drugs 2016;30:1-7; 2. Hung C-M et al. BMC Psychiatry 2018;18:38; Chung JK et al. Am J Geriatr Psychiatry 2016;24:1028-1039

108

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- **DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (2). Un Meta-análisis**
 - Con base en 15 estudios observacionales, se asoció el uso de benzodiazepinas con un riesgo mayor de demencia [OR = 1.39; 1.21-1.59].
 - En estudios de ≥ 5 años de duración (para intentar superar el sesgo protopático) el riesgo se mantuvo elevado (OR = 1.30; 1.14-1.48).
 - Las BZDs de acción corta se asociaron a un riesgo marginal de demencia (OR = 1.13; 1.02-1.26).

Penninkilampi R & Eslick GD. CNS Drugs 2018;32:485-497

109

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- **DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (3). Estudio de casos y controles de Finlandia**
 - El uso de BZDs se asoció con un riesgo bajo de Enfermedad de Alzheimer (aOR = 1.06; 1.04-1.08).
 - No se observaron grandes diferencias entre diferentes subcategorías de BZDs (benzodiazepinas, fármacos Z, de acción corta / media o larga).
 - No hubo relación dosis-respuesta después del ajuste para otros psicotrópicos. Es posible que la asociación sea parcialmente debida al uso de antidepresivos y / o antipsicóticos, o al uso concomitante con estos medicamentos.

Tapiainen V et al. Acta Psychiatr Scand 2018;118:91-100

110

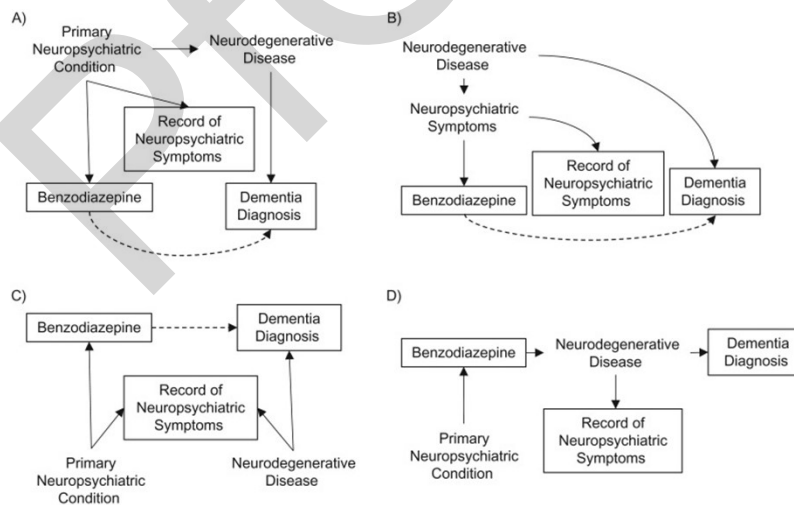
Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- **DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (4). Estudio de casos y controles anidado (CCA) UK**
 - Las estimaciones previas sobre si la exposición a largo plazo a las BZDs aumenta el riesgo de demencia son contradictorias y están comprometidas por la dificultad de controlar los factores de confusión y por la causalidad inversa.
 - El diseño del estudio CCA se utiliza frecuentemente cuando la exposición de interés es difícil o costosa de obtener y cuando el resultado es poco frecuente.
 - No hubo asociación entre ninguna nueva prescripción de BZDs y demencia (aOR = 1.03;1.00-1.07).

Richardson K et al. Am J Epidemiol 2019;188:1228-1236

111

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas



Las líneas discontinuas indican asociaciones falsas inducidas por sesgo variable omitido:

confusión por indicación; causalidad inversa; ajuste por un colisionador. En el caso de una relación genuina entre las BZDs y la demencia, el "registro de síntomas neuropsiquiátricos" debe darse después del inicio del tratamiento.

Richardson K et al. Am J Epidemiol 2019;188:1228-1236

112

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- **DEMENCIA O DETERIORO COGNITIVO EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (5). Estudio de casos y controles anidado (CCA) Dinamarca**
 - Estudio de cohorte y anidado de casos y controles de 235,465 pacientes >20 años con trastorno afectivo entre 1996 y 2015.
 - Un total de 75.9% de los pacientes usaron BZDs o medicamentos Z. Durante la mediana de seguimiento de 6.1 años, 4.2% de los pacientes fueron diagnosticados con demencia.
 - El uso de BZDs o fármacos Z no mostró asociación con la demencia después de múltiples ajustes. Los pacientes con el uso más elevado tenían las probabilidades más bajas de desarrollar demencia (OR = 0,83; 0,77-0,88).

Osler M & Jørgensen MB. Am J Psychiatry 2020;177:497-505

113

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- **RIESGO DE LESIONES POR CAÍDAS EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (1)**
 - La hospitalización de pacientes geriátricos por lesiones relacionadas con caídas se asoció significativamente al uso actual de BZDs (ORa = 1,32; 1,17-1,50)
 - Todas las dosis de BZDs, las BZDs de acción prolongada y de acción corta aumentaron el riesgo de lesiones relacionadas con la caída que requirieron hospitalización.
 - La polifarmacia con hipnóticos Z también aumentó el riesgo (ORa = 1,65; 1,08-2,50).

Yu NW et al. BMC Geriatr 2017;17:140

114

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- RIESGO DE FRACTURAS EN POBLACIÓN GERIÁTRICA (2)
 - Estudio de cohortes longitudinal de diseño cruzado para evaluación de efectos agudos de un medicamento en mayores de 65 años.
 - Después de ajustes por medicamentos y comorbilidades, ni zolpidem (OR = 1.13; 0.96–1.34), ni las BZDs (OR = 1.08; 0.97–1.22) se asociaron a mayor riesgo de fracturas.
 - Sólo el diazepam se asoció a un riesgo significativo OR = 1.49; 1.05–2.11)

Tang Y-J et al. PLoS One 2015;10(12):e0146030

115

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

- CONDUCCIÓN
 - La intoxicación con BZDs se asocia con un 60% a 80% en el riesgo de accidentes de tráfico. El riesgo aumenta 7,7 veces si se combinan con alcohol. El riesgo es independiente de la vida media de la BZD.¹
 - También se han reportado deficiencias neurocognitivas en pacientes que han usado BZDs por espacio de 5-15 años, pero no se puede sacar ninguna conclusión firme con respecto a los efectos a largo plazo de las BZDs en la aptitud del conductor pues si se produjo un fenómeno de tolerancia parcial.²

1. Dassanayake T et al. Drug Saf 2011;34:125-56; 2. van der Sluiszen NNJJM et al. Pharmacopsychiatry 2027;50:189-196

116

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE MORTALIDAD ELEVADO

- El uso de BZDs se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad del 9% (3% a 16%).¹
- Sin embargo, la mortalidad podría deberse más a los riesgos impuestos por múltiples comorbilidades y múltiples farmacoterapias que a un riesgo específico de las BZDs.²
- En pacientes con enfermedad de Alzheimer, el uso de BZDs se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad (aHR = 1.4; 1.2-1.6).³

□ RIESGO DE CANCER

- El uso de BZDs se asoció con un mayor riesgo de cáncer (RR = 1,19; 1,16-1,21) [dosis dependiente].⁴

1. Paterno E et al. BMJ 2017;358:j2941; 2. Rosenheck RA et al. J Clin Psychiatry 2016;77:e591-e593; 3. Saarelainen L et al. Int J Geriatr Psychiatry 2018;33:583-590; 4. Kim HB et al. Int J Cancer. 2017;140:513-525

117

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE PNEUMONÍA Y FALLA RESPIRATORIA (FR)

- Las BZDs hipnóticas (aOR = 2,42; 2,16-2,71) se asocian a mayor riesgo de neumonía que las BZDs ansiolíticas (aOR = 1,53; 1,44-1,63) y los hipnóticos no BZDs (aOR = 1,60; 1,46 - 1,76).¹
- El riesgo de neumonía es mayor con agentes de acción corta y dosis elevadas. Midazolam es la BZD con mayor riesgo (aOR = 5.77; 4.31-7.73).¹
- El uso de BZDs se asoció con un mayor riesgo de FR (aOR = 1,58; 1,14-2,20).²

1. Chen TY et al. Chest 2017; 153:161-171; 2. Chen SJ et al. Sleep 2015;38:1045-50

118

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

❑ ESCALAMIENTO DE DOSIS

- En pacientes con > 2 años de uso de BZDs (n=12.598), <8% mostraron escalamiento a dosis altas. >55% de éstos tenía <44 años.¹ Otro estudio tampoco observó relación entre tiempo de uso y escalada de dosis.²
- La tolerancia a los efectos de las BZDs se observa para los efectos anticonvulsivos y sedantes. El escalamiento de dosis es más probable en pacientes con antecedentes de dependencia al alcohol u otras sustancias.³

1. Alessi-Severini S et al. Psychiatr Serv 2016;67:1012-8; 2. Soumerai SB et al. Psychiatr Serv 2003;54:1006-11; 3. Baldwin DS et al. J Psychopharmacol 2013;27:967-972

119

Eficacia en Insomnio de las Benzodiazepinas

- ❑ BZDs tienen efecto hipnótico por la acción sobre rGABA ($\alpha 1$),¹ favoreciendo la calidad subjetiva del sueño (d = 0.37; 0.01 – 0.73).²
- ❑ Las BZDs aumentan tiempo total de sueño (34 min.) y ↓ despertares en un 60% en > 60 años pero NNT = 13 y NNH = 6.2 La controversia sobre si los beneficios a corto plazo superan los riesgos nunca se ha resuelto.³
- ❑ La persistencia del insomnio a pesar del uso de BZDs se observa en pacientes con concurrencias médicas (OR = 2,39; 1,20-4,77) y trastornos psiquiátricos (OR = 2,24; 1,21-4,13).⁴
- ❑ El uso prolongado de BZDs a dosis altas con fines hipnóticos induce una depresión marcada de la actividad de ondas lentas.⁵

1. Schroeck JL et al. Clin Ther. 2016;38:2360-2372; 2. Glass J et al. BMJ 2005; 331(7526): 1169; 3. Dell'Osso B et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:1885-909; 4. Pillai V et al. Sleep 2017 Feb 1;40(2); 5. Manconi M et al. Clin Neurophysiol 2017;128:875-881

120

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

□ RIESGO DE ABUSO

- El riesgo de abuso de BZDs es más de tipo comportamental (irritabilidad, insomnio, pesadillas, percepción alterada y despersonalización o desrealización) que fisiológico.^{1,2}
- Los síntomas tras discontinuación de la BZD son difíciles de distinguir de los de los trastornos de ansiedad subyacentes.^{1,2}
- Se presenta más con BZDs de vida media corta (especialmente temazepam, flunitrazepam), o con el uso de dosis elevadas o la duración prolongada del uso de dosis elevadas.^{1,2}
- Las BZDs están contraindicadas en pacientes con consumo de opioides pues se detectan en 50 a 80% de las muertes relacionadas con heroína y en 40 a 80% de las muertes relacionadas con metadona.³

1. de las Cuevas C et al. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;167:297-303; 2. Baldwin DS et al. *J Psychopharmacol* 2013;27:967-971; 3. Jones JD et al. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:8-18

121

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

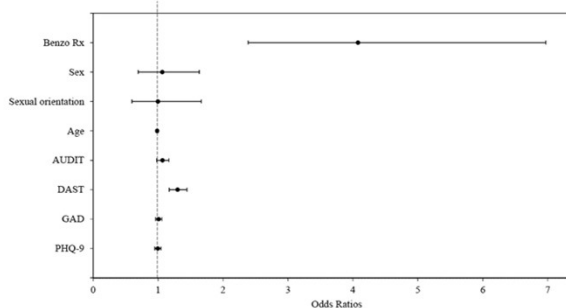
□ RIESGO DE ABUSO (2)

	Misuse (n=153)	No Misuse (n=436)	χ^2/t	p-value
Age (mean, SD)	31.2 (11.2)	34.6 (14.6)	2.57	.01
Female, %	54.9	58.5	0.60	.44
Heterosexual, %	79.1	79.5	0.01	.92
Lifetime benzodiazepine Rx, %	84.3	61.9	26.01	<.001
Alcohol use problems, AUDIT (mean, SD)	3.7 (2.7)	2.8 (2.3)	-3.30	.001
Drug use problems, DAST (mean, SD)	2.0 (2.5)	0.7 (1.6)	-6.08	<.001
Anxiety, GAD-7 (mean, SD)	11.5 (5.4)	10.9 (5.4)	-1.11	.27
Depression, PHQ-9 (mean, SD)	14.7 (5.6)	14.5 (5.5)	-0.35	.73

Note. AUDIT = Alcohol Use Disorder Identification Test; DAST = Drug Abuse Screening Test;

GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder-7 Item Scale; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9

Figure 1. Forest plot of factors associated with benzodiazepine misuse in adjusted analyses. Unstandardized Odds Ratios and 95% Confidence Intervals are presented.



McHugh RK et al. *J Psychiatr Res* 2020;128:33-37

122

Mitos y Realidades sobre el Uso de Benzodiazepinas

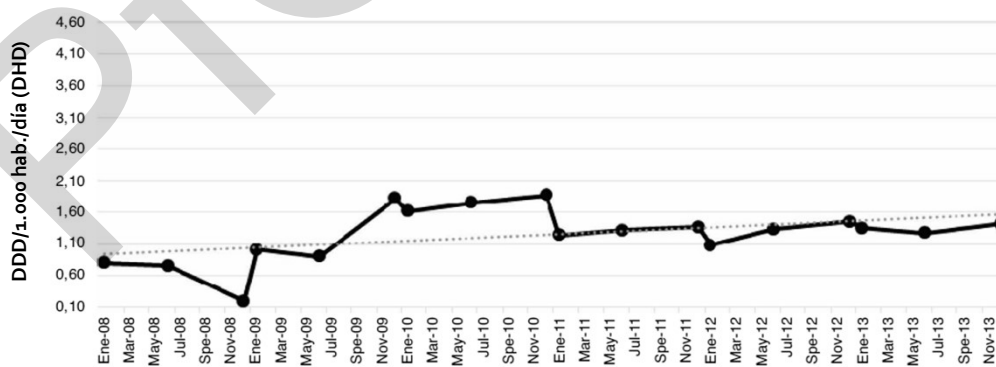
□ DESMONTE DE BZD o HIPNÓTICOS Z

- No es práctica exclusiva de psiquiatría. En pacientes sin concurrencias graves, una intervención estructurada (↓ del 25% cada 1 a 2 sem.) con visitas de seguimiento o con instrucciones escritas es eficaz en el 45% de los pacientes (vs. 15% en controles)[RR (6 m.) = 2.73; 1.84-4.06 y RR (12 m.) = 3.41; 2.22-5.25].^{1,2}
- Las intervenciones psicológicas (TCC) parecen eficaces para evitar la recaída.²
- En caso de abstinencia el método más recomendado es la conversión a dosis equivalentes de diazepam o clonazepam o el uso de carbamazepina.³

1. Vicens C et al. Br J Psychiatry 2014;204:471-9; 2. Lynch T et al. Addiction 2020 [Epub ahead of print]; 3. Lader M et al. CNS Drugs 2009;23:39-34; 4. Fluyau D et al. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:147-168

123

Tendencias de Consumo de Medicamentos Ansiolíticos e Hipnóticos en una Población Colombiana (5 EPS)



DDD = dosis diaria definida

DHD pasó de 0,8 a 1,82 entre 2008 y 2010 a 1,42 en 2013 (mujeres de 55 años de edad en promedio)

Machado-Alba JE et al. Rev Colomb Psiquiat 2015; 44:93-99

124

"La ciencia no es lo que piensan los expertos. Es un método que corrige lo que piensan los expertos".

Bret Weinstein



¡Gracias!



PfOL.info
@psychopharmacol

PfOL