

6.2. Ansiolíticos

6.2.1. Benzodiazepinas

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de las BZD frente al placebo?

Recomendaciones

1. Se sugiere no usar benzodiazepinas para el tratamiento del TAG, excepto como medida a corto plazo (≤ 4 semanas) durante las crisis y solo cuando sea crucial el control rápido de los síntomas mientras se espera a la respuesta al tratamiento con antidepresivos y/o psicológico. [Débil en contra]
2. En caso de ser necesario el uso de benzodiazepinas en pacientes con TAG, se sugiere prescribir aquellas de vida media larga por su menor potencial adictivo. [Débil en contra]
3. Se sugiere no utilizar benzodiazepinas en pacientes ancianos con TAG. [Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de las BZD para el tratamiento del TAG. El GAG ha considerado los efectos secundarios significativos, el alto riesgo de desarrollo de tolerancia, de dependencia física y psíquica y de abuso, así como los síntomas de abstinencia con su retirada, la disponibilidad de alternativas más seguras y efectivas, y su escasa percepción de beneficio en la práctica clínica.

La recomendación de su uso excepcional como solución temporal a corto plazo en caso de crisis y únicamente cuando sea fundamental controlar los síntomas de forma rápida hasta el inicio del efecto terapéutico de los antidepresivos y/o el tratamiento psicológico, se justifica por la rápida acción ansiolítica de las BZD y porque, en algunos casos, puede llevar tiempo obtener una respuesta terapéutica adecuada con antidepresivos y/o terapia psicológica. En situaciones de crisis agudas, donde los síntomas son severos y debilitantes, el uso de BZD puede ser necesario como medida temporal para proporcionar un control rápido de los síntomas y reducir el malestar del paciente mientras se espera a que el tratamiento principal alcance su plena eficacia.

Al limitar el uso de BZD a un período de ≤ 4 semanas y solo en situaciones cruciales, se busca minimizar los riesgos asociados con su uso a largo plazo, como la dependencia y los efectos adversos. Es fundamental que el uso de BZD sea cuidadosamente supervisado por un médico, quien evaluará el beneficio potencial y sopesará los riesgos en cada caso individual. Además, en general, se recomienda priorizar la prescripción de aquellas BZD de vida media más larga ya que tienen un menor potencial adictivo. Asimismo, se debe monitorizar la adecuada adherencia al plan de tratamiento, incluyendo sus limitaciones, con el fin de reducir el tiempo y la cantidad de consumo de BZD. Asimismo, es importante tener en cuenta que este grupo de medicamentos se encuentra incluido en la lista PRISCUS y criterios STOPP-START y de Beers (medicación potencialmente inadecuada en ancianos) ya que puede producir efectos adversos graves como aumento del riesgo de caídas, prolongación del tiempo de reacción, deterioro cognitivo o depresión en este grupo de población (172).

Es importante informar y asesorar a los pacientes sobre los riesgos asociados con el uso de las BZD, sobre la naturaleza a corto plazo del tratamiento con ellas y la importancia de seguir el plan de tratamiento integral para abordar el TAG a largo plazo.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada, procedente de 21 ECA (n= 2.193) (88,156,173–191), es baja. Esto es debido a que los estudios presentan cierta inconsistencia para alguno de los enlaces considerados que no pudieron ser explicados por los análisis de subgrupos establecidos (tipo de benzodiacepina y/o dosis). Las variables remisión, preocupación, nivel de depresión y calidad de vida no fueron informadas en ninguno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: debido al alto riesgo de desarrollo de tolerancia y dependencia física y psíquica de las BZD, el GAG ha considerado que los beneficios del tratamiento señalados por la evidencia científica en términos de reducción de los niveles de ansiedad y aumento de la probabilidad de respuesta probablemente no superan los efectos indeseables.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Pequeña.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron 21 ECA entre los que se reclutó a un total de 2.193 personas con TAG; 1.148 tratados con BZD y 1.045 con placebo (88,156,173–191). De los 21 estudios, 10 evalúan el efecto del diazepam (88,156,173,176,180,182,183,186,187,191), 5 el del alprazolam (174,175,178,184,185), otros cinco el lorazepam (177,179,188–190) y, por último, 3 el bromazepam (179–181).

Los resultados muestran que el tratamiento con BZD frente al placebo en adultos con TAG:

- Reduce los niveles de ansiedad (efecto pequeño).
 - En el caso del lorazepam, el efecto es moderado.
- Aumenta la probabilidad de respuesta (190 pacientes más por cada 1.000).
 - En el caso de alprazolam, no se obtiene cambio en la probabilidad de respuesta.
- Aumenta el riesgo de eventos adversos (164 pacientes más por cada 1.000).
 - En el caso de diazepam, aumenta en 285 pacientes más por cada 1.000.
 - En el caso de lorazepam, aumenta en 281 pacientes más por cada 1.000.
 - En el caso de bromazepam, aumenta en 319 pacientes más por cada 1.000.
 - En el caso de alprazolam, no se obtiene cambio en el riesgo de eventos adversos.

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Moderada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior.
- **Consideraciones adicionales:** Las BZD se asocian a efectos adversos y riesgos que pueden ser serios, como por ejemplo la afectación cognitiva, caídas, accidentes de tráfico, abuso, dependencia y mayor mortalidad. Las personas de edad avanzada son más vulnerables a estos riesgos (192,193).

Los efectos adversos más frecuentes son la sedación, mayor tiempo de reacción, afectación de la memoria y de la función psicomotora (194).

La toma de BZD implica el riesgo potencial de determinados problemas asociados, como el desarrollo de tolerancia, síndrome de discontinuación, uso inadecuado, dependencia y adicción (194). En este sentido, las BZD de vida media larga tienen un menor riesgo de adicción (195). Asimismo, es importante tener en cuenta que este grupo de medicamentos se encuentra incluido en la lista PRISCUS, y los criterios STOPP-START y de Beers (medicación potencialmente inadecuada en ancianos) ya que puede producir efectos adversos graves como aumento del riesgo de caídas, prolongación del tiempo de reacción, deterioro cognitivo o depresión en este grupo de población (172).

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada baja. Se presentó cierta inconsistencia entre estudios para alguno de los desenlaces considerados que en ocasiones no pudo ser explicada por alguno de los subgrupos establecidos (tipo de benzodiacepina y/o dosis). Adicionalmente, en algún desenlace clave, el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento (ansiedad: 6 puntos en la Escala de Ansiedad de Hamilton) y/o el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información, respuesta: 641 participantes en cada grupo).

Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada baja para ansiedad, respuesta y eventos adversos.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no son importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.
- **Consideraciones adicionales:** Debido al alto riesgo de desarrollo de tolerancia y dependencia física y psíquica de las BZD, los beneficios del tratamiento probablemente no superan a los efectos indeseables.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** Costes y reducción de costes insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el coste de las BZD en comparación con placebo en España.
- **Consideraciones adicionales:** En España, el coste del tratamiento por paciente y mes con las distintas BZD se estima:
 - Diazepam: entre 1,79 € (10 mg/d) y 7,17 € (40 mg/d).
 - Lorazepam: entre 3,07 € (2 mg/d) y 9,21 € (6 mg/d).
 - Bromazepam: entre 1,92 € (6 mg/d) y 2,88 € (9 mg/d).
 - Alprazolam: entre 1,17 € (0,5 mg/d) y 12,83 € (5,5 mg/d).

El GAG reconoce las limitaciones de la estimación de costes realizada porque solo contempla coste del fármaco, pero no otros costes como los asociados a consultas evitadas, tratamiento de efectos adversos, seguimientos, etc. Tampoco se ha tenido en cuenta la pauta irregular, ya que, a diferencia de los otros fármacos, no se usa una dosis fija al día.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con BZD en España.

h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Desconocido.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparasen BZD con placebo o cuidados habituales.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que no es probable que existan situaciones de falta de equidad en el acceso al tratamiento con BZD en el SNS.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Probablemente sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Según la revisión de estudios cualitativos realizada, la aceptabilidad de los tratamientos farmacológicos, entre ellos las BZD, es variable entre las personas con TAG por cambios en la percepción de su efectividad o por la presencia de efectos secundarios (196).
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera que la aceptabilidad de las BZD por parte del médico de AP y de los gestores sanitarios puede estar limitada dada su baja efectividad y sus efectos adversos no desdeñables. Por otro lado, en los ECA considerados, la tasa de abandono de las BZD debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, es del 11,8%, significativamente mayor que la obtenida en los grupos de control (6,9%) ($P < 0,01$).

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Las BZD tienen indicación en ficha técnica para el tratamiento de los estados de ansiedad, como tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante. Si bien la implementación de este tratamiento parece viable, algunos aspectos relacionados con el perfil de seguridad de las BZD hacen que tanto el seguimiento como la interrupción deban estar especialmente supervisados.

6.2.2. Otros ansiolíticos

6.2.2.1. Buspirona

Pregunta para responder:

- En adultos con TAG, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparada de la buspirona frente al placebo?

Recomendaciones

1. Se sugiere no usar la buspirona para el tratamiento de las personas con TAG. [Débil en contra]

Justificación

Se ha formulado una recomendación débil en contra del uso de la buspirona en pacientes con TAG. El GAG ha tenido en cuenta el balance beneficio-riesgo no favorable al uso de este fármaco junto con la no comercialización de este fármaco en España.

Justificación detallada

Balance beneficio-riesgo: la evidencia científica no señala beneficios de la buspirona en el tratamiento del TAG respecto al placebo en cuanto a los niveles de ansiedad, la probabilidad de respuesta y la tasa de eventos adversos, no obstante, la certeza sobre estos efectos se valoró como muy baja. Las variables remisión, preocupación, nivel de depresión y calidad de vida no se informaron en ninguno de los estudios considerados. Por lo tanto, el GAG ha considerado que el balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la buspirona.

Factibilidad: La buspirona no es aplicable a este contexto dado que no se comercializa en España.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Se consideraron 7 ECA, entre los cuales se reclutó un total de 581 personas con TAG; 291 tratados con buspirona (entre 10 mg/d y 40 mg/d) y 290 con placebo (164,178,182,183,187,198,199). La duración del tratamiento osciló entre las 4 y las 8 semanas.

Los resultados muestran que el tratamiento con buspirona frente al placebo en adultos con TAG:

- No modifica los niveles de ansiedad.
- No modifica la probabilidad de respuesta.
- No modifica el riesgo de eventos adversos.

Para más información se pueden consultar los perfiles de evidencia GRADE disponibles en el material metodológico.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** Insignificante.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartado anterior
- **Consideraciones adicionales:** El GAG estima que, en la práctica clínica habitual, es un fármaco muy bien tolerado por los pacientes.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** Muy baja.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja. Se presentó cierta inconsistencia entre estudios para alguno de los desenlaces considerados que en ocasiones no pudo ser explicada por alguno de los subgrupos establecidos (diferentes dosis empleadas). Adicionalmente, en algún desenlace clave, el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar el tratamiento (eventos adversos: 12 puntos porcentuales) y/o el número total de pacientes incluidos entre todos los estudios es menor que el número de pacientes generados por el cálculo convencional del tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información; ansiedad: 348; respuesta: 641 participantes en cada grupo, respectivamente).

Por desenlace, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja para ansiedad, respuesta y eventos adversos.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no son importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han podido identificar estudios que informen del valor que las personas con TAG otorgan a los diferentes desenlaces.
- **Consideraciones adicionales:** El GAG considera poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** No favorece ni a la intervención ni a la comparación.
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver apartados anteriores.

- f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?
- **Juicio:** Desconocido.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se aportan datos debido a que la bupirona no está comercializada en España.
- g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?
- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se encontró evidencia sobre el uso de los recursos durante el tratamiento con bupirona en España.
- h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?
- **Juicio:** Desconocido.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron evaluaciones económicas en las que se comparasen bupirona con placebo o cuidados habituales.
- i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?
- **Juicio:** Probablemente sin impacto.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
 - **Consideraciones adicionales:** Aspecto no valorable porque la bupirona no está actualmente comercializada en España.
- j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?
- **Juicio:** Probablemente sí.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** En los ECA considerados, las tasas de abandono de la bupirona debido a efectos adversos durante el periodo de tratamiento analizado, que varió entre las 4 y 8 semanas, parecen equiparables a las del placebo (164,178,182,183,187,198,199).
- k) ¿Es factible la implementación de la opción?
- **Juicio:** No.
 - **Evidencia procedente de la investigación:** No se identificaron estudios que respondieran a la pregunta.
 - **Consideraciones adicionales:** La bupirona no está comercializada en España.