



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiazepinas en usuarios con trastorno por consumo de benzodiazepinas en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizan de enero 2022 a diciembre 2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Psiquiatría**

AUTOR

Maureen Rosa KUBOTA ROJAS

ASESOR

Carlos Augusto ORDOÑEZ HUAMÁN

Lima - Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

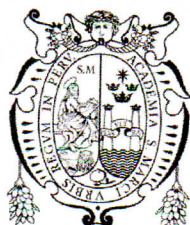
Referencia bibliográfica

Kubota M. Uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiacepinas en usuarios con trastorno por consumo de benzodiacepinas en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizan de enero 2022 a diciembre 2025 [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Maureen Rosa Kubota Rojas
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42062671
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-2855-8538
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Carlos Augusto Ordoñez Huamán
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42062671
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0006-8686-9381
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Enrique Javier Bojórquez Giraldo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10476255
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Jeff David Huarcaya Victoria
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	46064146
Datos de investigación	

Línea de investigación	PSIQUIATRIA
Grupo de investigación	Investigación del Hospital Hermilio Valdizan
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Santa Anita Calle: Ctra. Central 1315 Coordenadas: 12°02'45"S 76°56'46"O / -12.045774, 76.945976
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2025
URL de disciplinas OCDE	PSIQUIATRIA https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.24



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO RESIDENTE: KUBOTA ROJAS MAUREEN ROSA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

USO DE PREGABALINA COMO AGENTE COADYUVANTE EN EL RETIRO DE BENZODIACEPINAS EN USUARIOS CON TRASTORNO POR CONSUMO DE BENZODIACEPINAS EN EL DEPARTAMENTO DE ADICCIONES DEL HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN DE ENERO 2022 A DICIEMBRE 2025

AÑO DE INGRESO: 2022

ESPECIALIDAD: PSIQUIATRÍA

SEDE: HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Lima, 20 de febrero de 2026

Doctor

JOHNNY RICARDO MORZAN DELGADO

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

El comité de la especialidad de PSIQUIATRÍA ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:

SUSTENTADO Y APROBADO

☒

OBSERVADO

☐

NOTA:

14

C.c. UPG

*Comité de Especialidad
Interesado*



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO
Programa de Segunda Especialización en Medicina

Dr. ENRIQUE BOJÓRQUEZ GIRALDO
Presidente del Comité de la Especialidad
Psiquiatría

DR. BOJÓRQUEZ GIRALDO ENRIQUE JAVIER
*Presidente de Comité de la Especialidad de
PSIQUIATRÍA*

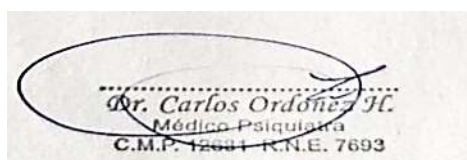
Anexo 1
CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, ORDOÑEZ HUAMÁN CARLOS AUGUSTO en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de Inscripción del Proyecto de Investigación N° 000358-2026-UPG-VDIP-FM/UNMSM, cuyo título es “USO DE PREGABALINA COMO AGENTE COADYUVANTE EN EL RETIRO DE BENZODIACEPINAS EN USUARIOS CON TRASTORNO POR CONSUMO DE BENZODIACEPINAS EN EL DEPARTAMENTO DE ADICCIONES DEL HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN DE ENERO 2022 A DICIEMBRE 2025”,

presentado por el médico KUBOTA ROJAS MAUREEN ROSA para optar el título de **Segunda Especialidad Profesional** en PSIQUIATRIA CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 12 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título de Segunda Especialidad Profesional en PSIQUIATRIA

Lima, 27 de Febrero de 2025



Dr. Carlos Ordoñez H.
Médico Psiquiatra
C.M.P. 12684 R.N.E. 7693

Firma del Asesor

Nombres y Apellidos del asesor, CARLOS AUGUSTO ORDOÑEZ HUAMÁN.

DNI: 42062671

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

ÍNDICE

I CAPITULO I:

1. DATOS GENERALES

- 1.1 Título
- 1.2 Área de Investigación
- 1.3 Autor responsable del Proyecto
- 1.4 Asesor
- 1.5 Institución
- 1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el Proyecto
- 1.7 Duración
- 1.8 Clave del Proyecto

II CAPITULO II:

2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del Problema

2.1.1 Descripción del Problema

2.1.2 Antecedentes del Problema

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 Marco Teórico

2.1.3.2 Marco Referencial

2.1.4 Formulación del Problema (Pregunta)

2.2 Hipótesis

2.3 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivos General

2.3.2 Objetivos Específicos

2.4 Evaluación del Problema

2.5 Justificación e Importancia del Problema

2.5.1 Justificación Legal

2.5.2 Justificación Teórico – Científico

2.5.3 Justificación Practica

III CAPÍTULO III:

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

3.2 Diseño de Investigación

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

3.3.1 Unidad de análisis

3.3.2 Población a estudiar

3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.4.1 Criterios de Inclusión

3.4.2 Criterios de Exclusión

3.5 Variable de Estudio

3.5.1 Independiente

3.5.2 Dependiente

3.5.3 Intervinientes

3.6 Operacionalización de Variables

3.7 Técnica y método de trabajo

3.8 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros

3.9 Procesamiento y análisis de datos

3.10 Aspectos éticos y consentimiento informado

IV CAPÍTULO IV:

4 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de Acciones

4.2 Asignación de Recursos

4.2.1 Recursos Humanos

4.2.2 Recursos Materiales

4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto

4.4 Cronograma de Actividades

4.5 Control y evaluación del Proyecto

V CAPÍTULO V:

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI CAPÍTULO VI:

6 ANEXOS

6.1 Definición de Términos

6.2 Consentimiento Informado

6.3 Ficha de Recolección de Datos

I CAPÍTULO I: DATOS GENERALES

1.1 Título

Uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiacepinas en usuarios con trastorno por consumo de benzodiacepinas en el Departamento de adicciones del Hospital Hermilio Valdizan de enero 2022 a diciembre 2025

1.2 Área de investigación

Ciencias Clínicas

1.3 Autor responsable del proyecto

MC Maureen Rosa Kubota Rojas

1.4 Asesor

Dr. Carlos Augusto Ordoñez Huamán

1.5 Institución

Hospital Hermilio Valdizán (HHV)

1.6 Entidades o personas con las que se coordinará el proyecto

Hospital Hermilio Valdizán (HHV)

Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM)

1.7 Duración

Tres años

1.8 Clave del proyecto

Pregabalina, dependencia, abstinencia, benzodiacepinas

II CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del problema

2.1.1 Descripción del problema

El uso crónico e inadecuado de benzodiacepinas constituye actualmente un problema de salud pública de gran relevancia, tanto a nivel mundial como nacional. Estas sustancias, introducidas inicialmente como ansiolíticos y sedantes seguros, se han convertido en uno de los psicofármacos de uso más frecuente en la práctica clínica general y psiquiátrica. Sin embargo, su administración prolongada se asocia a tolerancia, dependencia física y psicológica, desencadenando síntomas propios del síndrome de abstinencia al intentar su retiro (1,2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), el abuso de benzodiacepinas es frecuente en pacientes con trastornos de ansiedad, insomnio y comorbilidades psiquiátricas, generando un impacto negativo en la funcionalidad, la cognición y la calidad de vida (3,4).

En el Perú, el uso extendido de estos fármacos sin una adecuada supervisión médica se ha convertido en un desafío clínico creciente, evidenciado por el aumento de casos atendidos en servicios especializados en adicciones.

El retiro o deshabitación de benzodiacepinas representa una fase crítica en el abordaje del trastorno por uso de benzodiacepinas. La reducción abrupta o el cese del medicamento pueden producir manifestaciones del síndrome de abstinencia que comprenden ansiedad, insomnio, temblores, irritabilidad, labilidad afectiva y, en situaciones de mayor gravedad, convulsiones (5,6). Estos síntomas dificultan la adherencia y favorecen la recaída, perpetuando el ciclo de dependencia. Las estrategias tradicionales, centradas en la reducción progresiva del fármaco, el uso de benzodiacepinas de vida media larga y el soporte psicoterapéutico, presentan limitaciones en su

efectividad clínica (7). Por ello, se ha propuesto la utilización de agentes coadyuvantes que ayuden a mitigar los síntomas de abstinencia y faciliten un proceso de retiro más tolerable y seguro.

En este contexto, la pregabalina ha emergido como una opción farmacológica con resultados favorables. Este fármaco, derivado estructural del ácido γ -aminobutírico (GABA), actúa sobre la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la liberación de neurotransmisores de carácter excitador, como el glutamato y noradrenalina, responsables de la hiperexcitabilidad neuronal durante la abstinencia (8,9). Estudios internacionales han demostrado que la pregabalina puede disminuir la ansiedad, el insomnio y los síntomas autonómicos asociados al retiro de benzodiacepinas, mejorando la adherencia al tratamiento (10,11). En investigaciones realizadas por Pérez de los Cobos y colaboradores (2010) y Rickels et al. (2012), los pacientes que recibieron tratamiento con pregabalina presentaron una disminución estadísticamente relevante de los síntomas de abstinencia y mayores tasas de éxito en la deshabituación, sin evidenciar un incremento en el riesgo de abuso ni de dependencia (12,13). Estos hallazgos sustentan su potencial utilidad como agente coadyuvante en el manejo de la dependencia a benzodiacepinas.

En el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán, el trastorno por consumo de benzodiacepinas representa un motivo recurrente de atención hospitalaria y ambulatoria. Muchos pacientes presentan antecedentes de tratamientos prolongados, automedicación o combinaciones con otros depresores del sistema nervioso central, lo que incrementa el riesgo de dependencia y abstinencia complicada. Sin embargo, en el contexto peruano no existen estudios sistematizados que evalúen el uso de pregabalina como coadyuvante en el proceso de retiro de benzodiacepinas. Ante esta situación, se hace necesario generar evidencia local que permita determinar su eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad en población hospitalaria,

contribuyendo así al diseño de protocolos de manejo farmacológico basados en evidencia científica y adaptados al contexto nacional.

2.1.2 Antecedentes del problema

Encontrando que la mayor parte de las investigaciones revisadas no identificaron diferencias con significancia estadística relevantes en las tasas de suspensión de benzodiacepinas entre los grupos tratados con pregabalina y los grupos de comparación. También existe incertidumbre respecto a la eficacia de la pregabalina a largo plazo en la interrupción de las benzodiacepinas, dado que el seguimiento de los pacientes se limitó a periodos de entre 0 y 12 semanas posteriores a la suspensión. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones se evidenció una mejoría sostenida de los síntomas de abstinencia, los niveles de ansiedad y la función cognitiva asociada al uso de pregabalina durante el proceso de retirada.

Los estudios mostraron una considerable heterogeneidad en los aspectos metodológicos, tales como los intentos previos de suspensión de benzodiacepinas, las características iniciales del patrón de consumo (tipo de fármaco, dosis y duración), las estrategias de retirada previamente aplicadas, así como la inclusión de diagnósticos psiquiátricos concomitantes y el uso simultáneo de psicotrópicos como criterios de exclusión. Además, la literatura disponible no establece con claridad si los pacientes lograron suspender exitosamente el consumo de benzodiacepinas con el uso de pregabalina, fármaco para el cual existen reportes de potencial abuso.

Por lo que se concluye que, si bien la mayoría de los estudios no hallaron diferencias con significancia estadística en los porcentajes de interrupción de benzodiacepinas entre los grupos tratados con pregabalina y los grupos control, en la mayor parte de las investigaciones la pregabalina se asoció con una mejoría de los síntomas de abstinencia y ansiedad (9).

En el 2010, J. Bobes y colaboradores realizaron un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en práctica clínica ambulatoria para evaluar la eficacia del pregabalina en la discontinuación del uso crónico de benzodiacepinas. Participaron **282 pacientes adultos** con diagnóstico de dependencia a benzodiacepinas según el DSM-IV-TR, sin otros trastornos psiquiátricos mayores. Durante 12 semanas, se indicó pregabalina como tratamiento coadyuvante, con una dosis media de 315 mg/día, acompañando un retiro gradual de las benzodiacepinas. Al finalizar el estudio, **el 52% logró suspender completamente el consumo de BZD**, con mejoras significativas en síntomas de abstinencia, ansiedad (HAM-A), funcionalidad (Sheehan Disability Scale) e impresión clínica global. La tolerabilidad fue calificada como buena o excelente en la mayoría de casos. Aunque no incluyó grupo control ni seguimiento a largo plazo, el estudio sugiere que pregabalina puede ser un recurso útil y con un nivel aceptable de seguridad para facilitar el cese de benzodiacepinas en la práctica clínica habitual (8).

En el 2014, Oulis y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo y abierto con el objetivo de evaluar los efectos cognitivos del uso de pregabalina en pacientes con dependencia prolongada a benzodiacepinas. El estudio incluyó a **14 adultos** con consumo crónico de benzodiacepinas por un promedio de más de 15 años. Se utilizó la pregabalina como coadyuvante en el proceso de retirada, y se evaluó la función cognitiva antes y después de la discontinuación mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) y pruebas del Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Tras dos meses de tratamiento, se observaron **mejoras significativas** en memoria, orientación, velocidad psicomotora y aprendizaje visuoespacial. Sin embargo, la flexibilidad atencional no mostró cambios y los puntajes cognitivos se mantuvieron por debajo de los rangos normativos. El estudio sugiere que el uso de pregabalina podría contribuir a una **recuperación parcial de las funciones cognitivas** deterioradas por el uso prolongado de

benzodicepinas, aunque se requieren estudios controlados con muestras más amplias para confirmar estos hallazgos(14).

En el 2012, Martinotti y colaboradores, analizaron un total de **349 artículos científicos** obtenidos de bases de datos relevantes para una revisión cualitativa del uso de pregabalina en la intervención clínica de los trastornos asociados al consumo de sustancias, con especial énfasis en su aplicación en el manejo de la abstinencia y dependencia a benzodicepinas y alcohol. Basándose en estudios clínicos y reportes de casos que involucraron más de 450 pacientes, los autores concluyen que pregabalina podría reducir los síntomas de abstinencia, la ansiedad asociada y el riesgo de recaída, gracias a su acción moduladora sobre los canales de calcio tipo $\alpha_2\delta$ y su efecto sobre la liberación de neurotransmisores excitatorios. Sin embargo, también se reportan casos de abuso y dependencia a pregabalina, especialmente en pacientes con antecedentes de adicciones. La revisión enfatiza que, aunque los hallazgos iniciales son promisorios, aún se requiere evidencia más robusta y controlada para validar su uso clínico sistemático en este contexto.(15)

En el 2012, Oulis y Konstantakopoulos realizaron una revisión clínica sobre la eficacia del pregabalina en la intervención terapéutica de la dependencia al alcohol y benzodicepinas. Basándose en estudios que incluyeron a más de 450 pacientes, analizaron cuatro ensayos clínicos controlados, dos de los cuales evaluaron la eficacia del pregabalina en comparación con naltrexona y tiapride en la prevención de recaídas en alcoholismo, y otro comparó pregabalina con lorazepam en la retirada aguda. Un cuarto ensayo analizó su uso en dependencia a benzodicepinas frente a placebo. La revisión concluye que el pregabalina, administrado en dosis entre 150 y 600 mg/día, podría ser una opción terapéutica efectiva para la prevención de recaídas, especialmente por su efecto ansiolítico. Sin embargo, su uso en la fase de desintoxicación aguda mostró resultados variables. Además, se identificó un posible riesgo de abuso y efectos adversos cognitivos a dosis altas, por lo que los autores recomiendan

precaución clínica y la necesidad de realizar estudios adicionales con mayor rigor metodológico(16).

En el 2016, Freynhagen y colaboradores, realizaron una revisión narrativa sobre el uso de pregabalina en el tratamiento de síntomas de abstinencia por dependencia a sustancias como alcohol, benzodiacepinas, opioides, nicotina y cannabinoides. Aunque los datos en dependencia a opioides, nicotina y cannabinoides son escasos y se basan principalmente en reportes de casos, los estudios controlados en alcoholismo y uso prolongado de benzodiacepinas sugieren que dosis entre 150 y 600 mg/día podrían reducir síntomas de abstinencia, ansiedad y craving, contribuyendo al bienestar y calidad de vida y reducir recaídas. No obstante, se ha documentado riesgo potencial de abuso o dependencia a pregabalina, especialmente en pacientes con antecedentes adictivos o bajo tratamiento con dosis altas. El estudio concluye que, pese a un perfil farmacológico prometedor y tolerable, la evidencia aún es preliminar y debe ser contrastada con ensayos clínicos rigurosos con mayor número de participantes y seguimiento prolongado(10).

En el 2017, Soyka en una revisión publicada en *The New England Journal of Medicine*, aborda de manera detallada el problema de la dependencia a benzodiacepinas (BZD), una condición clínica de alta prevalencia que conlleva importantes desafíos terapéuticos debido a los síntomas de abstinencia, el riesgo de recaídas y las complicaciones neuropsiquiátricas asociadas. El autor destaca que la discontinuación del uso prolongado de benzodiacepinas debe ser abordada mediante un enfoque individualizado, siendo el **tapering gradual con benzodiacepinas de vida media larga, como el diazepam**, la estrategia de primera línea más validada. No obstante, este proceso puede resultar complejo para muchos pacientes, dada la aparición frecuente de ansiedad, insomnio, irritabilidad, disforia e incluso convulsiones durante la fase de retirada. En este contexto, **se menciona el uso de fármacos adyuvantes como la pregabalina** como una opción terapéutica potencial para mejorar la tolerancia del

proceso de desintoxicación. La pregabalina podría ser útil para **atenuar los síntomas ansiosos y mejorar el sueño** durante la retirada de BZD, aprovechando su efecto ansiolítico y anticonvulsivante. Sin embargo, el autor advierte que **la evidencia científica disponible sobre el uso de pregabalina en esta indicación aún es limitada**, dado que no existen ensayos clínicos aleatorizados a gran escala que avalen su eficacia y seguridad específica para este propósito. Además, se menciona el riesgo potencial de abuso de pregabalina en ciertos grupos vulnerables, lo que exige un monitoreo clínico riguroso en caso de su utilización. Aunque **el uso de pregabalina en la discontinuación de benzodiacepinas representa una estrategia prometedora**, es necesario seguir acumulando evidencia clínica robusta para establecer su papel definitivo en este contexto. Este antecedente resulta relevante para investigaciones que buscan explorar nuevas alternativas farmacológicas para el manejo de la dependencia a benzodiacepinas, especialmente en poblaciones con alto riesgo de recaída o síntomas de abstinencia severos.(2)

En el 2015, George, Dodd, y Nutt, revisaron el uso potencial de pregabalina en el tratamiento de la dependencia a benzodiacepinas, destacando su perfil ansiolítico y anticonvulsivante como mecanismos que podrían facilitar el proceso de discontinuación. A través de evidencia clínica preliminar, los autores sugieren que la pregabalina puede reducir síntomas de abstinencia, especialmente la ansiedad, y mejorar la adherencia al tratamiento. No obstante, advierten sobre la necesidad de más estudios controlados y el monitoreo cuidadoso del riesgo de abuso, especialmente en personas con historial de adicción (17).

En el 2023, Warlick y colaboradores, realizaron una revisión extensa de literatura, incluyendo fuentes como PubMed, NCBI, ScienceDirect, libros de farmacología, ensayos clínicos, informes de casos y bases de datos como PubChem, con lo que presentaron un modelo neurofisiológico basado en la hiperactividad del sistema

glutamatérgico durante la retirada de benzodiacepinas y proponen que los gabapentinoides, como la pregabalina, podrían mitigar estos cambios mediante la reducción presináptica de glutamato a través de la subunidad $\alpha_2\delta_1$ de los canales de calcio. Esta revisión sustenta una base teórica para considerar la pregabalina como terapia coadyuvante en procesos de discontinuación de benzodiacepinas, destacando su potencial para atenuar síntomas de abstinencia. No obstante, se alertan sobre la falta de estudios clínicos aleatorizados que confirmen este enfoque, lo que evidencia la necesidad de investigación adicional. Este modelo y sus implicancias clínicas refuerzan la pertinencia de investigar el uso de pregabalina como intervención farmacológica complementaria en el abordaje de la dependencia a benzodiacepinas, especialmente en contextos donde se presentan altos niveles de resistencia al retiro o recaídas frecuentes. Asimismo, destaca la necesidad de replantear los protocolos actuales de manejo de la dependencia, incorporando una comprensión más profunda de los mecanismos neurobiológicos subyacentes(12).

En el 2022, Chaffer y colaboradores llevaron a cabo un **estudio observacional longitudinal** de cohorte poblacional, utilizando datos de prescripción farmacéutica del sistema de salud australiano. La muestra incluyó a **137,710 pacientes adultos** que iniciaron tratamiento con **pregabalina** entre 2013 y 2017, con seguimiento durante 12 meses. El objetivo fue identificar distintas trayectorias de uso de pregabalina y analizar cómo estas se relacionaban con el consumo concomitante de **benzodiacepinas y opioides** a lo largo del tiempo. A través de análisis de series temporales y agrupamiento por trayectorias, se identificaron varios patrones de uso: algunos pacientes mostraron **reducción progresiva en el uso de benzodiacepinas** después de iniciar pregabalina, mientras que otros mantuvieron o incluso incrementaron su consumo. Este hallazgo revela que la introducción de pregabalina no genera un efecto uniforme sobre el uso de benzodiacepinas en la práctica clínica real. El estudio, aunque no intervencional ni aleatorizado, resulta relevante

por su amplio tamaño muestral y su valor ecológico, ya que refleja patrones de uso en una población diversa y en condiciones de vida real. Además, pone en evidencia la necesidad de diseñar protocolos clínicos más específicos y personalizados para la discontinuación de benzodiacepinas, dado que la sola introducción de un fármaco alternativo como pregabalina no garantiza, por sí sola, una reducción efectiva del consumo de estas sustancias. Los autores destacan también que se requieren estudios clínicos prospectivos para determinar si la pregabalina podría ser eficaz dentro de estrategias estructuradas de retirada (13).

En el 2018, Bandrup y colaboradores, realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de distintas intervenciones farmacológicas que acompañan al proceso de retiro gradual de BZD. La revisión incluyó 38 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 2,424 participantes adultos diagnosticados con uso crónico de benzodiacepinas, definidos como uso diario durante al menos tres meses. Los estudios compararon diversas intervenciones farmacológicas (como antidepresivos, antiepilépticos, agonistas del GABA, antagonistas de receptores, entre otros) frente a placebo o a la estrategia de discontinuación habitual (tapering sin adyuvantes). Uno de los fármacos analizados fue la pregabalina cuyo uso como herramienta para facilitar la discontinuación de benzodiacepinas se basa en su perfil farmacodinámico, que comparte efectos ansiolíticos sin actuar directamente sobre los receptores GABA-A, lo cual podría reducir el riesgo de dependencia cruzada. La pregabalina mostró resultados preliminares favorables, al mejorar la tasa de discontinuación exitosa en comparación con placebo. No obstante, el número de participantes fue reducido y el seguimiento a largo plazo no fue suficiente para establecer conclusiones firmes sobre su eficacia sostenida o seguridad. Además, los autores destacaron que el riesgo de sesgo en dicho estudio era moderado, y que el nivel de calidad de la evidencia fue bajo, por el tamaño muestral limitado y la heterogeneidad de los desenlaces evaluados. En consecuencia,

aunque la pregabalina muestra potencial clínico como agente coadyuvante para el retiro de benzodiacepinas, no se puede recomendar su uso sistemático hasta que existan ensayos clínicos más robustos que confirmen estos hallazgos en muestras más amplias y con diseños metodológicamente sólidos (6).

En el 2023, Robertson y colaboradores, en una revisión narrativa basada en información derivada de estudios epidemiológicos, ensayos clínicos, guías de manejo y protocolos clínicos sobre benzodiacepinas, resume hallazgos clínicos relevantes y recomendaciones prácticas sobre el tratamiento de la dependencia a benzodiacepinas. Menciona que, en contextos de retiros programados, el uso de **antiepilépticos como la pregabalina** puede ser útil como tratamiento coadyuvante para aliviar síntomas de abstinencia, particularmente ansiedad, insomnio y agitación. Aunque no desarrollan estudios controlados específicos sobre pregabalina, refieren que existe experiencia clínica observacional que plasma su utilidad como apoyo farmacológico en procesos terapéuticos de discontinuación farmacológica de opioides o benzodiacepinas. Este antecedente refuerza la pertinencia de estudiar a fondo la utilidad de pregabalina como coadyuvante farmacológico en protocolos de discontinuación de benzodiacepinas (18).

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 MARCO TEÓRICO

BENZODIACEPINAS

Introducción

Las benzodiazepinas (BZD) son fármacos depresores del SNC con propiedades sedantes, hipnóticas, anticonvulsivas y relajantes musculares(19). En la década de 1960 lograron una aceptación ampliamente extendida, al ser contrastadas con otros medicamentos hipnosedantes utilizados previamente (5,19). Dada su menor toxicidad, las BZD pronto reemplazaron a los barbitúricos y otros hipnóticos,

convirtiéndose en los medicamentos más recetados en 1977, particularmente en contextos de salud mental(19,20).

Hoy en día, se mantiene un amplio debate en torno a su efectividad y a los aspectos relacionados con su seguridad, particularmente para los pacientes que presentan antecedentes de trastornos adictivos y también para las personas mayores (7,19,21).

Las BZD tienen riesgo de sobredosis y asociadas a los analgésicos opioides, son potencialmente mortales(22). Cada vez hay más evidencias científicas de que a dosis elevadas provocan una marcada depresión del centro respiratorio, especialmente en personas con insuficiencia respiratoria o en aquellas que consumen analgésicos opioides o alcohol, particularmente a dosis elevadas (7).

Generalmente consideradas eficaces y seguras para el uso de corta duración, su uso a largo plazo, superior a 6 semanas, es controvertido debido a la disminución de su eficacia y a las consecuencias adversas cognitivas, sobretodo en personas mayores(7,23). Sin embargo, las BZD se recetan con frecuencia a largo plazo(19).

De manera comparable a lo observado con el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas, una gran parte de la población puede utilizarlas sin desarrollar dependencia. Por esta razón, muchos profesionales de la salud consideran que las benzodiazepinas no representan fármacos inherentemente problemáticos (24). Por otro lado, muchos profesionales de salud no realizan adecuadamente el proceso de retiro gradual (tapering), lo que aumenta el riesgo de síndrome de abstinencia (2). El uso de benzodiazepinas puede asociarse con un incremento del riesgo de accidentes de tránsito, así como con caídas, lesiones, fracturas y deterioro de las funciones cognitivas, especialmente en personas mayores de 65 años. (20,25,26). Además, pueden ocasionar malformaciones fetales en mujeres gestantes (7).

Epidemiología

Las benzodiacepinas (BZD), son la tercera sustancia con mayor consumo de carácter adictivo, por detrás del alcohol y el tabaco (20,27), a pesar de que su accesibilidad se ha reducido, ya que las medidas de regulación sanitaria se han intensificado (7,24,28,29). Las benzodiacepinas más consumidas son las de acción intermedia seguidas de las de acción larga (7).

A nivel mundial, se estima que entre el 2% y el 7% de la población adulta consume benzodiacepinas, aunque esta cifra varía ampliamente según el país, edad y sexo (3). En Europa Occidental, el consumo es particularmente alto en países como Francia y España, donde más del 10% de los adultos ha usado una benzodiacepina en el último año (30). En Estados Unidos, estudios del National Institute on Drug Abuse indican que aproximadamente el 12.5% de los adultos ha recibido una prescripción anual de benzodiacepinas, y cerca del 2% ha desarrollado un uso problemático o dependiente (31).

En América Latina, el uso de benzodiacepinas está influenciado por factores como el acceso irregular a medicamentos controlados, la automedicación y la venta sin receta médica. En países como México, Argentina y Brasil se ha observado un consumo significativo, sobre todo en mujeres y personas mayores de 60 años (25). El uso prolongado sin seguimiento adecuado se ha documentado como una práctica común en contextos de atención primaria y psiquiatría ambulatoria (3,25).

Las BZD están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el manejo de una variedad de trastornos, como trastornos de ansiedad y pánico, fobia social, insomnio y convulsiones, y se recetan con frecuencia. Son herramientas terapéuticas importantes. Sin embargo, el uso de estos medicamentos se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos, como caídas, accidentes automovilísticos, deterioro cognitivo, delirio, sobredosis y muerte, especialmente cuando se usan en combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC) (32).

Se ha observado un aumento del uso concomitante de BZD con opioides u otros depresores del sistema nervioso central, lo que incrementa el riesgo de sobredosis y muerte (31). Este fenómeno ha motivado que organismos como la OMS y la FDA emitan alertas sobre el uso combinado de psicotrópicos en pacientes vulnerables (3).

En el contexto peruano, al igual que en diversos países latinoamericano, se ha observado un patrón de uso frecuente de benzodiacepinas tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio, especialmente en atención primaria y en servicios de salud mental (25,33). Estudios locales sugieren un uso elevado, muchas veces sin indicación adecuada o con prescripción prolongada sin reevaluación periódica (34)

Un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado – Hideyo Noguchi en el 2019, encontró que el 32% de los pacientes atendidos en consulta externa psiquiátrica utilizaban alguna benzodiacepina, siendo el clonazepam y el diazepam los más prescritos (35).

En el Perú, las benzodiacepinas están clasificadas como medicamentos controlados y requieren receta médica retenida(34). Sin embargo, este control no siempre se respeta en la práctica, lo que permite su acceso irregular. La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha reportado hallazgos de comercialización irregular y ha emitido alertas sanitarias sobre el uso irracional de estos medicamentos (29).

El consumo de benzodiacepinas presenta una mayor frecuencia en la población femenina y se incrementa de manera progresiva con el avance de la edad (21,25). Resulta particularmente alarmante que la edad de inicio del consumo se establezca en torno a los 14 años. (24).

El riesgo de desarrollar un trastorno por uso de benzodiacepinas, incluida la dependencia física, es indiscutible en poblaciones vulnerables como adolescentes, adultos jóvenes, embarazadas, mujeres de edad avanzada (≥ 65 años), víctimas de agresiones

sexuales y personas con antecedentes de TUS u otros trastornos psiquiátricos(2,7,21).

La alta prevalencia del consumo de BZD y del trastorno por consumo de BZD en poblaciones específicas refleja la presencia de afecciones subyacentes que explican en parte la relación conocida entre los sedantes y la morbilidad/mortalidad. Por ejemplo, la presencia de afecciones psiquiátricas subyacentes, como la ansiedad, el TDAH y el trastorno bipolar, que usan sedantes para aliviar los síntomas de ansiedad y el insomnio (19,24).

Los programas de tratamiento para trastornos por consumo de sustancias (TUS) y los datos de los servicios de urgencias indican que el 95 % de los pacientes con trastornos por consumo de BZD consumen múltiples sustancias: el 82 % declara abuso primario de otra sustancia y el 12,9 % declara abuso primario de BZD(18,31). Se estima que entre el 3 % y el 41 % en pacientes con dependencia al alcohol también consumen BZD de forma indebida(19,30).

Aspectos farmacológicos y neurobiológicos

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas actúan sobre el sistema del ácido gammaaminobutírico (GABA) en el cuerpo. El GABA es sintetizado por el neurotransmisor glutamato y constituye el principal neurotransmisor con función inhibitoria tanto en el cerebro y en médula espinal (36). Existen tres tipos diferentes de receptores GABA: dos ionotrópicos (GABA-A y GABA-C) y un receptor de tipo metabotrópico vinculado a proteína G (GABA-B). Cuando el GABA se une al receptor ionotrópico, se activan los canales iónicos permitiendo el ingreso de iones cloruro (Cl^-), negativos, lo que genera la inhibición de la neurona. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol se unen a los receptores GABA-A. Las benzodiazepinas ejercen su acción como moduladores alostéricos positivos en el receptor GABA-A, uniéndose específicamente en una cavidad creada por las subunidades alfa y gamma, lo que provoca un cambio conformacional

que permite la unión del GABA (37). Existen dos subunidades del receptor de benzodiazepina: la subunidad 1 de benzodiazepina (BZD1) y la subunidad 2 de benzodiazepina (BZD2). Los receptores BZD1 se concentran principalmente en la corteza, el tálamo y el cerebelo, y son responsables de los efectos sedantes de las BZD y de la amnesia anterógrada, así como de algunos de los efectos anticonvulsivos del diazepam (22). Un factor importante para predecir el riesgo de amnesia es la liposolubilidad. Los receptores BZD2 se concentran en gran medida en el sistema límbico, las neuronas motoras y el asta dorsal de la médula espinal, y son responsables de los efectos ansiolíticos y, en gran medida, miorrelajantes de las benzodiazepinas (38).

Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura del receptor GABA-A, mientras que los barbitúricos aumentan su duración. Ambos factores resultan en un aumento de iones Cl^- en la neurona, lo que provoca una mayor inhibición. Se cree que los receptores GABA-B son importantes para el dolor, el estado de ánimo y la memoria, mientras que se desconoce la función de los receptores GABA-C. Con la exposición crónica a las benzodiazepinas, se produce una disminución de la respuesta del receptor GABA-A y un cambio en la expresión de este subtipo de receptor(38). Debido a esto, la respuesta inhibitoria es menor y surge la dependencia física. Con la exposición crónica, se produce un aumento de la expresión de neuronas glutamatérgicas excitatorias tras la abstinencia, lo que puede provocar algunos de los síntomas clínicos de la abstinencia de benzodiazepinas (20).

Vía dopaminérgica y refuerzo

Al igual que otras sustancias de abuso, las benzodiazepinas aumentan la dopamina (DA) en el sistema dopaminérgico mesolímbico. El área tegmental ventral (ATV) contiene interneuronas GABA (así como neuronas de glutamato y dopamina). Cuando las benzodiazepinas se unen a las interneuronas GABA, estas se

hiperpolarizan y dejan de inhibir a las neuronas DA (36,37,39). Dado que el GABA es inhibidor, se libera más dopamina (menor inhibición). Por ello, se estimula el sistema de recompensa mesolímbico y se prepara el terreno para una mayor búsqueda de fármacos, lo que explica con mayor precisión las propiedades adictivas de las BZD (2,5,18).

Farmacocinética

El comienzo y el tiempo durante el cual se manifiesta el efecto de las benzodiacepinas están determinados en gran medida por tres factores: vida media, velocidad de absorción y lipofilicidad. La vida media está determinada por la forma en que se metaboliza el fármaco y la presencia de metabolitos activos. Cuanto mayor sea la liposolubilidad de un fármaco, más rápido atravesará la barrera hematoencefálica, lo que produce un efecto más rápido (28). El efecto clínico de las BZD generalmente es más corto que su vida media, ya que, una vez absorbidas, se redistribuyen con rapidez en el tejido graso (7). Con base en estos factores, las benzodiazepinas se pueden dividir en tres categorías: acción corta (15-30 min), acción intermedia (30-60 min) y acción prolongada (más de 1 hora). Las benzodiacepinas de acción corta presentan una vida media de eliminación que oscila entre 1 y 12 horas; las de acción intermedia, entre 12 y 40 horas; mientras que las de acción prolongada muestran valores comprendidos entre 40 y 250 horas (40). Se necesitan 5 vidas medias para que un agente se elimine del organismo, lo que aumenta considerablemente el número de horas que un fármaco permanece en el organismo(36). La tabla 1 enumera varias BZD y sus características.

TABLA 1: Farmacología de las benzodiacepinas de uso común (36).

Droga	Potencia relativa (mg)	Inicio de acción a	Pico de acción (horas)	Vida media de eliminación (horas) b
Alprazolam	0.5	Intermedio	0.5-1.5	6-20 c

Clordiazepoxido	10	Intermedio	2-4	3-100
Clonazepam	0.25-0.5	Intermedio	1-4	18-40
Diazepam	5	Rapido	0.5-1	40-120 d
Lorazepam	1	Intermedio	2-4	10-20
Oxazepam	1.5	Lento	2-3	5-20

a Rápida = 15 min, Intermedio = 15–30 min, Lenta = 30–60 min

b Incluye metabolitos

c Varía con la edad, el funcionamiento hepático y el peso

d Aumenta en la vejez, insuficiencia renal o hepática

Las patologías previas y las modificaciones asociadas al envejecimiento influyen en la vida media de eliminación, constituyendo un aspecto particularmente relevante al momento de administrar benzodiacepinas (36).

Las benzodiacepinas también pueden caracterizarse en función de su potencia relativa. Las primeras BZD tenían una potencia de baja a media. Entre ellas se encuentran el clordiazepóxido de acción prolongada, la primera BZD descubierta, así como el oxazepam y el temazepam. Debido a su eficacia y a su relativamente baja toxicidad, se convirtieron en fármacos de primera línea para afecciones como el insomnio y la ansiedad. Posteriormente, se descubrieron las BZD de alta potencia (alprazolam, lorazepam y clonazepam). Estos nuevos fármacos dieron lugar a nuevas indicaciones de uso: como tratamiento para los trastornos de pánico, como complemento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo y como complemento de los antipsicóticos para el tratamiento de la manía o la agitación agudas. Las benzodiacepinas de nueva generación y alta potencia han demostrado una mayor eficacia terapéutica, junto con un inicio de acción más rápido, lo que las posiciona como las opciones preferidas en la mayoría de las indicaciones clínicas. Sin embargo, una mayor potencia conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios. Por lo tanto, al prescribir fármacos de este grupo de BZD, los médicos deben

considerar propiedades individuales como la absorción, la distribución, la semivida de eliminación y la liposolubilidad.(6,38,38,39)

Metabolismo y vías de administración

Existen diversas modalidades para el suministro de las benzodiacepinas, incluyendo las vías parenteral (intramuscular e intravenosa), oral, sublingual, nasal o a través de aplicaciones rectales. Tras su ingesta por vía oral, estos fármacos presentan una óptima absorción en el sistema digestivo. Por su parte, el empleo por vía endovenosa permite una veloz propagación hacia el encéfalo y las estructuras del sistema nervioso central. La acción farmacológica de las BZD se interrumpe por una redistribución similar a la de los barbitúricos liposolubles. Las BZD suelen absorberse bien en el tracto digestivo luego de su administración por vía oral, con un inicio de acción entre 30 minutos (diazepam) y 2 horas (clordiazepóxido) (37). Un inicio de acción más corto conlleva una mayor propensión al abuso (19). Tras la administración intravenosa, se distribuyen rápidamente al cerebro y al sistema nervioso central. La actividad farmacológica de las BZD se interrumpe por una redistribución similar a la de los barbitúricos liposolubles. Tras la inyección por vía intramuscular, la absorción de diazepam o clordiazepóxido es lenta y errática, mientras que la absorción de lorazepam o midazolam, administrado por vía intramuscular, parece ser rápida y completa. El lorazepam se absorbe bien tras la administración sublingual, alcanzando niveles máximos en 60 minutos (34).

Tanto las benzodiacepinas como sus productos metabólicos presentan una alta afinidad por las proteínas plasmáticas. Debido a su naturaleza, se esparcen de manera extensa por todo el cuerpo, concentrándose principalmente en tejidos con alto contenido graso, tales como el tejido adiposo y las estructuras del sistema nervioso central (38).

La mayoría de las BZD se metabolizan oxidativamente por el sistema del citocromo P450 durante la fase I, posteriormente se conjugan con

glucurónido en la fase II y se eliminan casi por completo a través de la orina (40).

Algunas benzodiacepinas presentan un efecto adicional debido a la formación de metabolitos activos, lo cual resulta relevante al momento de prescribir estos agentes. A diferencia del midazolam, que se caracteriza por ser un fármaco de efecto breve sin producción de derivados con actividad biológica, el diazepam posee una vida media extendida y da lugar a metabolitos activos (tales como el temazepam, oxazepam y desmetildiazepam). La presencia de estas sustancias residuales prolonga el impacto terapéutico del medicamento, lo cual exige una vigilancia rigurosa en poblaciones vulnerables, particularmente en individuos de edad avanzada o con patologías hepáticas severas, debido al riesgo de acumulación (6,37,39).

Efectos Adversos comunes y graves

Los eventos adversos más frecuentes de todas las BZD incluyen somnolencia, letargo y fatiga. En dosis más altas, pueden manifestarse alteraciones de la coordinación motora, mareos, vértigo, dificultad para hablar, visión borrosa, cambios de humor y euforia, así como comportamiento hostil o errático en algunos casos. Las BZD se eliminan lentamente del cuerpo, por lo que dosis repetidas durante un período prolongado pueden provocar una acumulación significativa en el tejido graso. Por lo tanto, algunos síntomas de sobremedicación (dificultad para pensar, desorientación, confusión, dificultad para hablar) pueden aparecer con el tiempo.(36,39).

Las BZD pueden provocar una alteración cerebelosa de carácter reversible, que se manifiesta con síntomas de incoordinación motora, incrementando la probabilidad de accidentes, caídas y lesiones, especialmente en la población adulta mayor (18,20,21). Investigaciones recientes señalan que el uso de BZD en adultos mayores puede aumentar el riesgo de desarrollar demencia (19,26). Por esta razón, distintos comités de expertos y guías de práctica clínica han cuestionado la indicación de benzodiacepinas en personas

mayores, particularmente cuando el tratamiento se prolonga en el tiempo (5,20,21).

Ciertos usuarios de benzodiacepinas pueden manifestar un incremento paradójico en sus niveles de impulsividad, irritabilidad y excitación. Este cuadro suele asociarse con actitudes de hostilidad y posibles actos de agresión o autolesión, que en casos severos derivan en arrebatos de furia o comportamientos antisociales. Estas manifestaciones guardan una estrecha semejanza con las alteraciones conductuales observadas durante los cuadros de embriaguez o intoxicación por alcohol. Estas reacciones se presentan con mayor frecuencia en niños, adultos mayores y personas con trastornos del neurodesarrollo (21). Los episodios de desinhibición agresiva asociados al uso de BZD suelen acompañarse de amnesia lacunar, atribuida a una alteración transitoria de la memoria episódica. Por estas razones, se aconseja evitar la prescripción de benzodiacepinas en individuos con antecedentes de consumo de sustancias, conductas agresivas, violencia o trastornos del control de impulsos (21). De hecho, los criterios de Beers recomiendan no emplear las BZD como opción terapéutica de primera línea para el tratamiento del insomnio en adultos mayores (5).

Las BZD pueden agravar la sintomatología en ciertos sujetos con trastorno de estrés postraumático y aumentar la falta de control de impulsos en aquellos con trastorno límite de la personalidad o alteraciones del control de impulsos (21). Se ha descrito la desinhibición inducida por BZD en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) (19).

La tolerancia, la dependencia y la abstinencia son efectos adversos asociados con el uso a largo plazo(37).

Puede producirse venoirritación con diazepam y lorazepam; ambos agentes se administran comúnmente en hospitales o centros de cuidados paliativos en formulaciones intravenosas(38).

Interacciones

Con la salvedad del temazepam, oxazepam y lorazepam, la mayor parte de estos fármacos ansiolíticos son procesados a nivel hepático mediante la vía enzimática del complejo citocromo P450 y posteriormente se glucuronizan y se excretan por vía renal. Los medicamentos que atenúan (anticonceptivos orales, los antifúngicos y algunos antibióticos) o las enzimas del citocromo p450 (carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) pueden aumentar o disminuir la semivida de eliminación de las BZD, respectivamente (7,38).

El uso simultáneo de benzodiacepinas y alcohol incrementa la probabilidad de depresión del sistema nervioso central. El suministro simultáneo de cantidades considerables puede derivar en un letargo severo y compromiso respiratorio, con el riesgo latente de evolucionar hacia un estado comatoso o el fallecimiento. Independientemente de la cantidad administrada, la interacción entre estas sustancias genera una exacerbación recíproca de sus efectos (7).

En combinación con opioides, las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas se vuelven más significativas (36). Los efectos depresores respiratorios sobre la ventilación espontánea se intensifican drásticamente y dependen de la dosis. Los efectos depresores respiratorios también se acentúan en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20).

Las quinolonas pueden precipitar un cuadro agudo de abstinencia en pacientes con dependencia a benzodiacepinas o que se encuentran en un proceso de disminución progresiva de la dosis. Se postula que este efecto estaría relacionado con el desplazamiento de las benzodiacepinas de sus sitios de unión a los receptores GABA. Asimismo, el riesgo podría incrementarse con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (7).

El disulfiram inhibe el metabolismo de las BZD por lo que aumenta la vida media, reduce el aclaramiento y aumenta el efecto sedativo (7).

El bupropion aumenta el riesgo de convulsiones durante la abstinencia de BZD (7).

La teofilina: puede reducir los efectos de las BZD (7).

Trastorno por consumo de benzodiacepinas

Conforme a las pautas vigentes del Manual DSM-5 (APA, 2013), se ha flexibilizado el límite necesario para ratificar un cuadro de adicción, facilitando así la intervención clínica oportuna. En la actualidad, basta con identificar dos manifestaciones clínicas en un periodo de un año para validar el diagnóstico. Entre estas señales destacan la compulsión o ansia vehemente por ingerir benzodiacepinas y la persistencia en el hábito, incluso cuando el usuario reconoce que su consumo exacerba o genera complicaciones personales o de salud (4).

De acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes del DSM-V de la Asociación Americana de Psiquiatría (2013), la disminución del umbral diagnóstico permite identificar el trastorno adictivo de manera más temprana, constituyendo un fundamento para la intervención clínica especializada. La constatación de únicamente dos síntomas en el último año, tales como un impulso intenso o necesidad compulsiva de consumir benzodiacepinas y la persistencia del consumo pese a consecuencias negativas ocasionadas o exacerbadas por su uso, resulta suficiente para establecer el diagnóstico (7).

Tabla 2. Criterios DSM 5 de Trastorno por consumo de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos(SHA) (4)

Se consumen SHA con frecuencia, en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado de lo previsto.

Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de SHA.

Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir SHA, consumirlos o recuperarse de sus efectos.

Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir SHA.

Consumo recurrente de SHA que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.

Consumo continuado de SHA a pesar de sufrir problemas persistentes o recurrentes de tipo social o inter personales, provocados o agravados por sus efectos.

El consumo de SHA provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio

Consumo recurrente de SHA en situaciones en las que es físicamente peligroso.

Se continúa con el consumo de SHA a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente, probablemente causado o exacerbado por ellos.

Tolerancia definida por alguno de los hechos siguientes:

- Una necesidad de cantidades cada vez mayores de SHA para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un sedante, un hipnótico o un ansiolítico.
-

Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:

- Presencia del síndrome de abstinencia característico de los SHA.
 - Se consumen SHA (o alguna sustancia similar, como el alcohol) para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia.
-

Intoxicación

Patrón de consumo problemático o presencia de alteraciones psicológicas clínicamente relevantes, que se manifiestan durante o poco tiempo después del uso de SHA y que se acompañan de al menos uno de los siguientes síntomas (4):

- Habla pastosa
- Incoordinación motora
- Marcha insegura
- Nistagmo

- Trastorno cognitivo (de atención, memoria)
- Estupor o coma

Abstinencia

Se requiere la presencia de al menos dos indicadores clínicos que surjan poco tiempo después de suspender o reducir el uso de ansiolíticos, sedantes o hipnóticos. Estas manifestaciones deben provocar una afectación notable en el bienestar del individuo o una interferencia sustancial en sus actividades laborales, sociales o en otros pilares fundamentales de su vida cotidiana (4):

- Hiperactividad del sistema nervioso autónomo (sudoración, taquicardia > 100 por minuto)
- Temblores de las manos
- Insomnio
- Náuseas o vómitos
- Alucinaciones o ilusiones transitorias visuales, táctiles o auditivas
- Agitación psicomotora
- Ansiedad
- Convulsiones tónico-clónicas generalizada

Puede manifestarse con distorsiones perceptivas, ya sea en el marco de un estado confusional o incluso cuando dicho estado no está presente. Asimismo, otras alteraciones secundarias al uso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos pueden expresarse como trastornos de tipo psicótico, bipolar o depresivo, así como trastornos de ansiedad, del sueño, disfunción sexual, alteraciones neurocognitivas y cuadros confusionales (22).

Tabla 3. Síntomas de síndrome de Abstinencia (7)

Síntomas de Ansiedad	Percepciones distorsionadas	Problemas severos
---------------------------------	--	--------------------------

<u>Psicológicos</u>	Hipersensibilidad (luz,	Convulsiones (dosis altas
Ansiedad	sonido, tacto)	y supresión brusca en 1-
Ataque de pánico	Sensaciones	2% de pacientes)
Insomnio	corporales anormales	Delirium (raro)
Desmemoria	(prurito, dolor	Alucinaciones transitorias
Depresión	generalizado y rigidez,	(visuales, táctiles,
Paranoia	visión borrosa,	auditivas) Psicosis (muy
Recuerdos	parestesias, espasmos	raro, pocos casos
intrusivos	musculares, tinnitus,	descritos)
Ansia por consumir	quemazón)	
Pesadillas	Sensación de que uno	
Excitabilidad	mismo o lo que nos	
Agorafobia	rodea resulta extraño	
Fobia Social	Despersonalización	
Obsesiones		
Rabia, agresividad		
Irritabilidad		
<u>Físicos</u>		
Agitación		
Temblor		
Cefalea		
Debilidad		
Mareos		
Náuseas		
Vómitos		
Diarrea		
Estreñimiento		
Palpitaciones		
Rash		
Escalofríos/		
entumecimiento		
Fatiga		
Síntomas gripales		

Adicción

El consumo prolongado de benzodiacepinas a dosis elevadas induce modificaciones neurobiológicas profundas en los sistemas de neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y del glutamato, las cuales sustentan de manera directa el desarrollo de la dependencia y del síndrome de abstinencia relacionado con las BZD. Este síndrome suele hacerse evidente cuando el paciente intenta disminuir o suspender su patrón habitual de consumo (22).

Una vez instaurada la dependencia a las benzodiacepinas, el proceso de reducción o retirada del fármaco se torna particularmente complejo, incluso en presencia de una elevada motivación personal y pese a la implementación de estrategias de sustitución farmacológica (7).

Las BZD producen efectos de rebote, tolerancia, abstinencia y dependencia o adicción(20,21). Tras la interrupción del tratamiento, las características farmacocinéticas de las BZD predicen el momento de inicio, la duración y la gravedad del síndrome de abstinencia: las BZD con una vida media más corta y sin metabolitos activos, como el alprazolam, tienen mayor probabilidad de causar síntomas de abstinencia, incluso entre dosis programadas. Esto tiende a aumentar su riesgo de abuso(19).

El uso repetido induce alteraciones de los receptores GABAAR con el desarrollo de tolerancia, lo que requiere incrementos en la dosis y en la periodicidad de la administración para mantener los efectos (19). Esto genera un impacto neuroadaptativo más marcado sobre los receptores GABA y un mayor desbalance entre la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA y la excitatoria del glutamato (2,19), lo que da lugar a una hiperactividad noradrenérgica, junto con un estado de elevada hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) (19).

En cuanto a los efectos de rebote, es decir, las BZD son tomadas para aliviar la ansiedad o el insomnio, cuando finaliza su efecto

farmacológico la persona percibe la reaparición de los síntomas, pero con mayor intensidad que antes de la toma(2,18,20,21). Los intentos de suspender la medicación después de varias (≥ 4) semanas de consumo regular provocan el resurgimiento o rebote del síntoma principal de ansiedad o insomnio, lo que desencadena una mayor búsqueda de la droga y conduce a conductas de consumo automático y compulsivo, o inicia el ciclo de adicción(2,19).

Una vez que se han establecido estas adaptaciones neurobiológicas, una disminución repentina del consumo habitual de benzodiacepinas puede desencadenar un cuadro de abstinencia aguda, caracterizado por la aparición de manifestaciones clínicas nuevas, que pueden abarcar desde una marcada hipersensibilidad sensorial hasta alteraciones del pensamiento, desconfianza y conductas de hostilidad interpersonal, e incluso episodios convulsivos y delirium (7).

A más largo plazo, el individuo puede comenzar a desarrollar manifestaciones propias de la abstinencia, es decir, la emergencia de síntomas novedosos y atípicos (vegetativos, musculares, sensoriales y motivacionales, entre otros), que resultan difíciles de relacionar entre sí y también con la suspensión de las benzodiacepinas, y que difieren de aquellos cuadros para los cuales fueron inicialmente indicadas. La abstinencia aguda posterior a la retirada puede evolucionar hacia una situación de disminuida tolerancia al estrés y un síndrome de abstinencia prolongado, el cual puede persistir durante varias semanas o incluso meses, manifestándose como ansiedad, depresión, insomnio, molestias gastrointestinales, síntomas vegetativos, acúfenos, alteraciones neuromusculares y parestesias (21).

(21). Los síntomas pueden dividirse en grupos físicos, autonómicos, sensoriales y psicológicos. Los síntomas físicos y neurológicos incluyen tensión muscular, debilidad, espasmos, temblor, inestabilidad y convulsiones de gran mal. Los síntomas autonómicos incluyen síntomas gripales, sudores, escalofríos, disminución del apetito,

náuseas, taquicardia, aumento de la presión arterial y sequedad bucal. Los síntomas sensoriales incluyen dolor, mialgia, parestesia, visión borrosa, hiperacusia, tinnitus, cefaleas, fotofobia, disestesia, alodinia, hipersensibilidad al tacto, hiperosmia, alteración del gusto y dolor ocular. Los síntomas psicológicos incluyen ansiedad, ataques de pánico, inquietud, agitación, depresión, cambios de humor, disminución de la concentración, fatiga (que empeora debido a la incapacidad para abstinencia de BZD es un grave trastorno que puede cursar con crisis convulsivas, delirium y que viene a consolidar el ciclo de la adicción a las BZD(7,19,21).

Cuando una persona se encuentra en un estado de abstinencia aguda, la administración de una nueva dosis de BZD puede generar un marcado efecto de refuerzo negativo, ya que es capaz de interrumpir transitoriamente la abstinencia, tanto en su fase aguda como prolongada, posiblemente como consecuencia de un proceso de adaptación de los receptores GABAA-BZD (21). Los síntomas suelen ser de baja intensidad, tales como irritabilidad, ansiedad, insomnio, pesadillas, contracturas musculares e inestabilidad emocional, pero deterioran la funcionalidad de la persona y pueden persistir durante meses. Estos síntomas pueden presentarse acompañados de hipersensibilidad a estímulos como el sonido, la luz, el contacto físico o parestesias (37).

Tras la interrupción de las BZD, el individuo puede permanecer sin síntomas durante algunos días y posteriormente desarrollar ansiedad, junto con manifestaciones somáticas tales como midriasis, taquicardia y alteraciones de la presión arterial (38). Las personas afectadas presentan una reducción en la capacidad para manejar situaciones generadoras de estrés, y los síntomas de ansiedad pueden expresarse como episodios de crisis de pánico y agorafobia (18). Dentro de las manifestaciones asociadas a la hipersensibilidad sensorial se incluyen acúfenos o tinnitus, parestesias descritas como hormigueo, sensación de punzadas o entumecimiento en las extremidades, así como percepciones de sensación vibratoria o

temblor interno. En cuanto a los síntomas musculares, destacan la tensión muscular, la hiperreflexia, el temblor, la aparición de fasciculaciones, contracciones musculares involuntarias, mioclonías y los tics o respuestas de sobresalto exageradas. A nivel gastrointestinal, pueden observarse intolerancias alimentarias, distensión abdominal asociada a meteorismo y síndrome de colon irritable. Estos síntomas pueden atenuarse con la reinstauración de una pauta de benzodiacepinas, aunque no suelen desaparecer por completo (22).

La dependencia física asociada a las benzodiacepinas se evidencia mediante un síndrome de abstinencia característico cuando se disminuye la dosis o se interrumpe su administración. El uso prolongado puede generar este cuadro en aproximadamente entre el 30 % y el 45 % de los usuarios (2). Estas manifestaciones de abstinencia evolucionan de manera paulatina y pueden presentarse tanto de forma aguda como durante los meses posteriores a la suspensión (5).

El kindling, un fenómeno de sensibilización neurológica, provoca una mayor intensidad de la abstinencia tras episodios repetidos y sucesivos, incluyendo una mayor propensión a las convulsiones(19).

Evaluación del síndrome de abstinencia: Escala CIWA-B

La evaluación sistemática del síndrome de abstinencia por benzodiacepinas es fundamental para determinar la severidad del cuadro clínico, orientar la toma de decisiones terapéuticas y monitorizar la respuesta al tratamiento. En este contexto, la **escala CIWA-B (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepines)** constituye el instrumento clínico estandarizado más ampliamente utilizado a nivel internacional para valorar de manera objetiva y reproducible la intensidad de los síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia benzodiacepinas(41).

La escala CIWA-B fue desarrollada por **Busto, Sellers y Naranjo (1989)**, a partir de la experiencia acumulada en programas

hospitalarios de desintoxicación y se basa en la observación estructurada de **síntomas subjetivos y signos objetivos**. Evalúa un total de **22 ítems**, que incluyen: ansiedad, inquietud, temblores, debilidad, alteraciones del sueño, dificultad para concentrarse, cefalea, sensación de tensión, cambios perceptuales (hipersensibilidad a la luz, el sonido o el tacto), síntomas gastrointestinales, sudoración, palpitaciones, tensión muscular y síntomas autonómicos (taquicardia, náuseas, mareos). Cada ítem se puntúa de **0 a 4** según su intensidad, alcanzando un **puntaje total máximo de 80 puntos**.

La interpretación de la puntuación se clasifica generalmente en tres niveles de severidad:

- **Leve (≤ 20 puntos):** síntomas ansiosos o somáticos mínimos, sin riesgo clínico significativo.
- **Moderada (21–40 puntos):** presencia de temblores, ansiedad marcada e insomnio que requieren vigilancia médica y ajuste farmacológico.
- **Grave (> 40 puntos):** síntomas autonómicos intensos, riesgo de convulsiones o delirium, indicativos de manejo en entorno hospitalario y uso de medicación específica de soporte.

La CIWA-B se aplica cada **2 a 4 horas** durante la fase aguda del retiro permitiendo un seguimiento dinámico de la evolución clínica. Su **confiabilidad interevaluador y validez clínica** han sido demostradas en diversos estudios, tanto en contextos hospitalarios como ambulatorios, y ha sido adoptada como herramienta de referencia en protocolos de deshabitación de benzodiazepinas y alcohol(21).

Tratamiento del Trastorno por Consumo de Benzodiazepinas

Dado que la dependencia física es un resultado esperado del uso de BZD, la interrupción puede ser difícil. Cuando se usan BZD regularmente, la interrupción abrupta (es decir, suspender el medicamento sin reducirlo gradualmente) o las disminuciones

precipitadas de la dosis pueden provocar síntomas de abstinencia graves y potencialmente mortales (32).

La interrupción del consumo de benzodiacepinas representa un reto clínico, debido a la severidad de los síntomas de abstinencia, el riesgo de recaída, y la necesidad de intervenciones prolongadas, lo cual afecta negativamente la adherencia al tratamiento y la funcionalidad del paciente (6). Aunque el retiro gradual es la estrategia más utilizada, muchos pacientes requieren apoyo farmacológico adicional, sobre todo en contextos de dependencia establecida.

La suspensión de las BZD debe realizarse mediante un esquema de reducción progresiva y gradual, ya sea utilizando la misma benzodiacepina o sustituyéndola por otra con adecuadas propiedades anticonvulsivantes, como el clonazepam.(21) Aunque la tasa de reducción de las BZD debe individualizarse, existen algunas recomendaciones comunes en función del patrón de uso de las BZD. Una recomendación común es una reducción del 10-15 % cada 1 o 2 semanas, dejando al paciente cierta capacidad de decisión. Existe evidencia de que la mayoría de los pacientes podrán completar la reducción en 6 a 10 semanas(19).

Dado el elevado riesgo de desarrollar manifestaciones de abstinencia de alta gravedad en individuos con trastorno asociado al consumo de benzodiacepinas, el inicio del proceso de retirada debería realizarse en un medio de internamiento hospitalario, seguido de hospitalización parcial. Cuando el tratamiento se lleva a cabo de forma ambulatoria, este debe ser estrictamente supervisado, con el apoyo de un familiar responsable y la realización de controles periódicos frecuentes, como determinaciones de benzodiacepinas en orina hasta tres veces por semana (21).

Durante la primera semana del tratamiento, la prioridad fundamental es salvaguardar al paciente frente a eventuales crisis convulsivas derivadas de la abstinencia aguda de BZD. Una vez superada la etapa inicial del proceso, adquiere mayor relevancia el abordaje de los

síntomas persistentes de abstinencia y de los trastornos psiquiátricos o adictivos concomitantes. Considerando que la persistencia de estas manifestaciones incrementa la probabilidad de recaída en el consumo de benzodiazepinas, una estrategia farmacológica adecuada orientada al manejo de los síntomas remanentes se convierte en un elemento clave para la prevención de recaída (21).

Estudios demuestran que la interrupción del uso de BZD tras un uso prolongado se asocia con un sueño más reparador y una mejor calidad de vida, debido a una mejor función cognitiva, una vez superado el síndrome de abstinencia.(19).

1. Intervención para promover la toma de conciencia y aceptación de la retirada

Reemplazar inicialmente las BZD por otros fármacos con efecto tranquilizante o hipnótico que no generen fenómenos de rebote, tolerancia, abstinencia ni dependencia, y, de manera simultánea, abordar los trastornos psiquiátricos y adictivos comórbidos, que pueden subyacer a la ansiedad o al insomnio que presenta el paciente. La intervención psicológica tiene como objetivo favorecer la concientización del paciente respecto al fenómeno rebote asociado a cada dosis, así como a las manifestaciones potenciales del síndrome de abstinencia, y también a la necesidad de una alternativa farmacoterapéutica, con el fin de que el paciente se muestre dispuesto al proceso de retirada de las BZD (2). Debido al elevado riesgo de recaída, resulta imprescindible una intervención de carácter motivacional, previa al inicio de la retirada y mantenida a lo largo de todo el proceso terapéutico (7).

(7)

1. Farmacoterapia para la retirada de Benzodiazepinas

La suspensión del tratamiento con benzodiazepinas debe realizarse mediante un esquema de sustitución con reducción progresiva y gradual, ya sea utilizando la misma benzodiazepina u otra con mayor

efecto anticonvulsivante, como el clonazepam, administrada en dosis equivalentes a las que el paciente consumía de la BZD problemática (7,27).

Tabla 4. Pautas de reducción de clonazepam (CLZ) o de diazepam (DZP)(27)

Dosis inicial de clonazepam y equivalencia en mg de diazepam			
Fases	4mg CLZ=	8 mg CLZ =	12 mg CLZ =
	20 -30 mg DZP	40 -60mg DZP	60 – 100mg DZP
1° al 4° día	Quitar 0.5mg cada día	Quitar 1mg cada día	Quitar 1.5mg cada día
5° al 8° día	Quitar 0.25mg cada día	Quitar 0.5mg cada día	Quitar 0.75mg cada día
2°, 3°,4°,5° semanas	Quitar 0.25mg cada semana hasta SUPRIMIR	Quitar 0.5mg cada semana hasta SUPRIMIR	Quitar 0.75mg cada semana hasta SUPRIMIR

La mitad inicial de la dosis diaria puede disminuirse de forma relativamente rápida, mientras que el siguiente 25 % debe reducirse de manera más progresiva y el último 25 % de forma especialmente lenta (32).

Diversos autores han sugerido esquemas de reducción que contemplan una disminución del 25 % de la dosis cada dos semanas, mientras que otros proponen una reducción del 25 % durante la primera y segunda semana, seguida posteriormente de descensos semanales del 10 % hasta la suspensión total. No se ha demostrado que un esquema de reducción sea superior a otro en estudios controlados. Asimismo, se recomienda diseñar pautas individualizadas, ajustadas a las características específicas de cada paciente (9). Para incrementar la seguridad, la retirada de tratamientos prolongados con benzodiacepinas debería realizarse en un contexto de hospitalización completa. La supervisión continua permite una retirada más rápida y, adicionalmente, junto con la benzodiacepina sustitutiva, puede indicarse una cobertura anticomicial (8).

Fármacos alternativos a las benzodiacepinas

Dado que una gran parte de los síntomas asociados a la retirada de las benzodiacepinas se relacionan con una hiperactividad del sistema nervioso autónomo, el uso de fármacos coadyuvantes, como los betabloqueantes (por ejemplo, propranolol), puede ser de utilidad (7). Asimismo, se han planteado distintas alternativas farmacológicas, que abarcan desde carbamazepina o valproato, hasta antiepilépticos de perfil sedante más reciente, tales como gabapentina, pregabalina y topiramato, entre otros (2).

La incorporación de un fármaco antiepiléptico como cobertura durante el proceso de retirada de las benzodiacepinas puede resultar beneficiosa, tanto para evitar la aparición de episodios convulsivos en las fases iniciales, como para minimizar la probabilidad de reaparición de los síntomas de abstinencia, especialmente en pacientes que suspenden tratamientos con dosis elevadas de BZD, superiores a 20 mg diarios de diazepam o su equivalente. Una vez completada la pauta de retirada de las benzodiacepinas, el antiepiléptico puede mantenerse durante las semanas posteriores al proceso de suspensión (19,21).

Se han planteado múltiples fármacos antiepilépticos que van desde la carbamazepina o el valproato, hasta antiepilépticos de nueva generación con efecto sedante, como gabapentina, pregabalina, topiramato, entre otros (21). Los medicamentos antiepilépticos no deben considerarse como sustitutos de las BZD a largo plazo debido a sus efectos negativos sobre la cognición y al posible riesgo de abuso (gabapentina)(19).

Pregabalina

Mecanismo de acción

La pregabalina es un análogo estructural del ácido γ -aminobutírico (GABA), aunque no ejerce su acción de forma directa sobre los receptores GABAérgicos. Su principal mecanismo consiste en establecer una unión de alta afinidad con la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje en las neuronas presinápticas; esta interacción

con dicha subunidad accesoria provoca una disminución del ingreso de calcio asociado a la despolarización neuronal, lo que conlleva una reducción en la liberación de neurotransmisores de carácter excitatorio, como glutamato, noradrenalina y sustancia P (42,43). Este efecto permite modular la hiperexcitabilidad neuronal que subyace a la epilepsia parcial, al dolor neuropático o a la ansiedad (44).

Esta modulación del tono neuronal explica que sea aprobado en diferentes países para el tratamiento del dolor neuropático asociado con diversas afecciones, fibromialgia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y como terapia adyuvante para adultos con convulsiones de inicio parcial acción **ansiolítica, anticonvulsivante y analgésica** (40).

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de la pregabalina es $\geq 90\%$ y proporcional a la dosis en el rango terapéutico, lo que permite predecibilidad en su uso. El pico plasmático (T_{max}) se alcanza aproximadamente a 1 h tras administración oral en ayunas. La presencia de alimentos retrasa ligeramente el T_{max} , pero no modifica de forma significativa la exposición (AUC)(45).

La pregabalina prácticamente no presenta unión a proteínas plasmáticas ($<1\%$) y posee un volumen de distribución moderado. Su tránsito a través de la barrera hematoencefálica estaría mediado mediante transportadores de aminoácidos tipo L (LAT1) según algunos estudios (44).

El metabolismo es mínimo, por lo que la mayor parte del fármaco se elimina sin modificaciones. La principal vía de excreción es la renal, eliminándose en gran proporción como fármaco inalterado. La vida media se sitúa alrededor de 6,3 horas en sujetos con función renal conservada. En pacientes con deterioro de la función renal, es necesario realizar ajustes posológicos (45).

A diferencia de su análogo Gabapentina, cuya absorción puede saturarse, la pregabalina mantiene cinética lineal en el rango clínico(40).

La pregabalina tiene un perfil de seguridad establecido y bien tolerado(15).

Farmacodinámica

La reducción de la liberación de neurotransmisores excitatorios mediante la modulación de la subunidad $\alpha 2\delta$ de VGCC produce efectos(15):

- Anticonvulsivantes: reducción de crisis en la epilepsia parcial como terapia adyuvante.
- Analgésicos: especialmente en dolor neuropático, con eficacia demostrada.
- Ansiolíticos: evidencias de utilidad en trastorno de ansiedad generalizada y síntomas ansiosos somáticos.

Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones aprobadas varían por región reguladora, pero incluyen(15):

- Dolor neuropático periférico (como neuropatía diabética) y neuralgia posherpética
- Fibromialgia
- Epilepsia parcial como adyuvante
- Trastorno de ansiedad generalizada (en algunas jurisdicciones).

Dosis y ajustes

En la práctica clínica usual, las dosis de pregabalina abarcan entre **150 y 600 mg/día**, divididas en 2 o 3 tomas, dependiendo de la indicación, tolerancia del paciente y función renal. Es imprescindible el ajuste de dosis en función de la **aclaración de creatinina (ClCr)** dado que la eliminación renal es la vía principal(8).

Efectos adversos y seguridad

Los efectos adversos más comunes incluyen: mareo, somnolencia, visión borrosa, aumento de peso, edema periférico, boca seca, ataxia. Otros efectos menos frecuentes pero relevantes para vigilancia clínica: ideación suicida, depresión respiratoria si se combina con otros depresores del SNC, retención de líquidos, hipersensibilidad/angioedema(40).

Interacciones farmacológicas

Desde el punto de vista farmacocinético, la pregabalina prácticamente no presenta interacciones relevantes ya que no induce ni inhibe enzimas hepáticas (CYP) y su metabolismo es mínimo. Las interacciones principales son farmacodinámicas: la combinación con otros depresores del SNC (como benzodiacepinas, opioides, alcohol) potencia sedación, deterioro cognitivo y riesgo de depresión respiratoria. Se han observado interacciones farmacodinámicas con oxicodona, lorazepam y etanol con la coadministración, lo que resulta en efectos aditivos sobre la función cognitiva y motora gruesa(46)

Uso en el trastorno por consumo de benzodiacepinas

La pregabalina es un anticonvulsivo y ansiolítico que puede ser beneficioso en el manejo de las crisis convulsivas vinculadas a la abstinencia de benzodiacepinas o alcohol, así como de los síntomas de abstinencia asociados a la ansiedad (47). Además, la pregabalina tiene un inicio rápido de eficacia y la evidencia de estudios perioperatorios de pregabalina indica que puede reducir significativamente el dolor agudo después de tan solo unas horas(48). Este rápido inicio de la actividad de la pregabalina puede ser ideal para atenuar los síntomas de abstinencia(10).

Revisiones previas han examinado la pregabalina como una posible opción de tratamiento para la abstinencia por benzodiazepinas y alcohol (11,49).

La pregabalina ha sido estudiada como agente coadyuvante para reducir **síntomas ansiosos** y de hiperexcitabilidad, disminuir la intensidad del **insomnio** durante la retirada y mejorar la **adherencia** al proceso de desescalada (9)

La pregabalina puede **mejorar la tolerancia al retiro gradual** y favorecer la suspensión completa, especialmente en pacientes con dependencia física y comorbilidad ansiosa (14)

La estrategia de desintoxicación o deshabituación se lleva a cabo mediante la adecuación de la dosis de pregabalina de acuerdo con la cantidad de benzodiacepinas consumidas previamente, siempre que estas no correspondan a dosis excesivamente elevadas. En casos de consumo leve, las dosis de pregabalina suelen situarse entre 225 y 374 mg diarios, mientras que en consumos moderados se emplean rangos de 450 a 600 mg por día (50). En pacientes con ingesta elevada de BZD o en aquellos en los que la suspensión inicial no es factible, puede aplicarse un esquema terapéutico que combine incrementos graduales de pregabalina con una reducción progresiva de las benzodiacepinas. Este proceso suele iniciarse con una reducción del 50 % de la dosis inicial de BZD, seguida de disminuciones sucesivas del 25 % del remanente, a intervalos de 5 a 7 días, de manera simultánea al aumento progresivo de la dosis de pregabalina, lo que permite alcanzarse una dosis máxima de 600 mg diarios (8).

La pregabalina ha sido estudiada como una alternativa farmacológica coadyuvante en la suspensión del uso prolongado de benzodiacepinas. A diferencia de la carbamazepina, la pregabalina presenta un bajo potencial de interacciones farmacológicas, y sus efectos adversos suelen ser leves y de carácter transitorio. Asimismo, la pregabalina disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores al unirse a subunidades reguladoras de los canales de calcio dependientes de voltaje (9).

La **pregabalina** se perfila como una de las opciones más prometedoras para facilitar el retiro de benzodiacepinas, gracias a su acción rápida sobre la ansiedad, el insomnio y la tensión somática, además presenta mejor tolerabilidad.

Estudios observacionales y abiertos sugieren que pregabalina puede ser eficaz y bien tolerada en la reducción de síntomas de abstinencia y ansiedad, con tasas de éxito en la discontinuación de benzodiacepina de aproximadamente 50% en algunas cohortes, y con mejoría funcional y

cognitiva parcial tras la retirada.(9,49). Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones metodológicas importantes como la ausencia de grupos control, tamaños muestrales pequeños y heterogeneidad en los criterios de inclusión y estrategias de retirada.

Revisiones cualitativas y narrativas coinciden en que pregabalina podría representar una opción terapéutica prometedora para la dependencia de benzodiazepinas, pero enfatizan la necesidad de estudios controlados de mayor calidad metodológica antes de recomendar su uso rutinario. Además, se debe considerar el potencial de abuso de pregabalina, especialmente en pacientes con antecedentes de abuso de múltiples sustancias. (9)

En resumen, aunque existen revisiones y estudios que exploran el uso de pregabalina como coadyuvante en la discontinuación de benzodiazepinas, la evidencia no es suficiente para recomendar su uso de forma generalizada, y su empleo debe individualizarse y monitorizarse cuidadosamente.

1.1.3.2 MARCO REFERENCIAL

El presente trabajo se realizará en el Hospital Hermilio Valdizán, especializado en salud mental y adscrito al Ministerio de Salud del Perú, se ubica en el distrito de Santa Anita, Lima. Fue inaugurado en 1961, marcando una etapa de profesionalización en la atención psiquiátrica adulta en el país. Dentro del Hospital, el **Departamento de Adicciones** es un servicio clave que ofrece atención integral (ambulatoria y hospitalaria) a personas con trastornos por uso de sustancias como alcohol, marihuana, cocaína, PBC, entre otros. Cuenta con camas de hospitalización para tratar casos de alta severidad; atención personalizada bajo un enfoque biopsicosocial, garantizando continuidad sin interrumpir actividades sociales o laborales; duración del tratamiento entre 6 a 12 meses, con inclusión familiar.

En el 2016 se inauguró una **unidad hospitalaria para mujeres con adicciones**, pionera en el país. Cuenta con más de **300 m²**, espacios terapéuticos, consultorios y **10 camas** (con proyección a duplicarse),

mostrando compromiso para una atención especializada. Actualmente, más de **700 mujeres son atendidas ambulatoriamente al año**, subrayando la demanda del servicio.

Anexo al hospital, el **Centro de Rehabilitación Ñaña** se fundó en 1978 y desde 1982 aplica el reconocido modelo de **comunidad terapéutica profesional**. En enero de 2025 recibió su autorización como **única comunidad terapéutica estatal** a nivel nacional, consolidando su prestigio institucional. El enfoque de Centro Rehabilitación Ñaña integra rehabilitación psicosocial, participación familiar y reinserción gradual en la sociedad.

El departamento es también un referente en docencia a nivel de pre y posgrado, la capacitación de talento humano y la articulación de redes de pasantías en el ámbito de la salud mental. Una investigación cualitativa reciente en el pabellón 6 del HNV evidenció que las redes de apoyo familiar y social cumplen una función determinante en la prevención de recaídas en personas que se encuentran en proceso de rehabilitación.

1.1.4 Formulación del problema

¿Cuál es el efecto del uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiacepinas en pacientes con trastorno por consumo de benzodiacepinas atendidos en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán entre enero de 2022 y diciembre de 2025?

1.2 Hipótesis.

Hipótesis Alternativa

El uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiacepinas genera una reducción significativa en la severidad de la abstinencia a benzodiacepinas y mejor tolerancia al descenso progresivo en usuarios con trastorno por consumo de benzodiacepinas con descenso progresivo y supervisado, en comparación con el tratamiento convencional, atendidos en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán entre enero 2022 y diciembre 2025.

Hipótesis nula

El uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiazepinas no genera una reducción significativa en la severidad de la abstinencia a benzodiazepinas y mejor tolerancia al descenso progresivo en usuarios con trastorno por consumo de benzodiazepinas con descenso progresivo y supervisado, en comparación con el tratamiento convencional, atendidos en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán entre enero 2022 y diciembre 2025.

1.3 Objetivos de la investigación

2.3.1 Objetivo general

Determinar el efecto del uso de pregabalina como agente coadyuvante en el retiro de benzodiazepinas en pacientes con trastorno por consumo de benzodiazepinas atendidos en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán entre enero de 2022 y diciembre de 2025

2.3.2 Objetivos específicos

- Determinar el efecto entre pacientes que reciben pregabalina como coadyuvante y aquellos que reciben solo tratamiento convencional.
- Determinar la variación en la intensidad de los síntomas de abstinencia, medida mediante la escala CIWA-B, en ambos grupos de tratamiento.
- Determinar y describir los eventos adversos asociados al uso de pregabalina como coadyuvante durante el proceso de retiro de benzodiazepinas.

1.4 Evaluación del problema

La evaluación del protocolo de investigación será desarrollada en **dos niveles complementarios de revisión y asesoría técnica.**

Primer nivel: a nivel académico-formativo, el proyecto será evaluado por la Oficina de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, mediante la asesoría metodológica y supervisión brindada por el Coordinador Académico de la Segunda Especialización en Psiquiatría, quien verificará la pertinencia científica, la coherencia del planteamiento, la viabilidad del diseño y la calidad técnica del protocolo, como parte del proceso de titulación profesional.

Segundo nivel: a nivel asistencial-institucional, el proyecto será evaluado en la sede hospitalaria por la Oficina de Investigación y Docencia del Hospital Hermilio Valdizán, a través de la revisión ética, metodológica y administrativa realizada por la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), responsable de autorizar el acceso a historias clínicas, validar la ejecución del protocolo en el contexto de atención en adicciones y supervisar el cumplimiento de los lineamientos de investigación institucional.

1.5 Justificación del Problema

2.5.1 Justificación legal

La presente investigación se sustenta en los siguientes estatutos legales:

- La Ley General de Salud (Ley 26842) establece que el trabajo del personal médico está con relación a las actividades asistenciales y a la labor de investigación que debe realizar.
- El reglamento del Residencia Médico estipula que el residente tiene la obligación de realizar trabajos de investigación con la finalidad de graduarse.
- En la Ley Universitaria la investigación es una función esencial y obligatoria de la Universidad, de la cual deben participar los docentes, estudiantes y graduados.

- El Reglamento de Organización y Funciones del HHV, establece que la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) tiene como función “orientar, fomenta y estimular el desarrollo de investigación y producción científica”

2.1.2 Justificación Teórico – Científico

El trastorno por consumo de benzodiazepinas representa un inconveniente emergente en salud mental debido a la dependencia neuroadaptativa, el riesgo clínico del retiro y el impacto negativo sobre la ansiedad durante la desescalada terapéutica. Aunque estudios internacionales proponen el uso adyuvante de pregabalina para atenuar la hiperexcitabilidad y síntomas ansiosos durante la abstinencia, en el país no se cuenta con investigaciones que evalúen este problema de forma sistemática dentro de un protocolo de retiro supervisado, comparando grupos según la exposición al medicamento como coadyuvante.

Este proyecto es pionero en el Perú porque corresponde al primer estudio clínico nacional orientado a analizar el efecto positivo de pregabalina como terapia adyuvante sobre la ansiedad y la tolerabilidad del retiro de benzodiazepinas en usuarios con trastorno por consumo, a partir del análisis de datos clínicos ya registrados en un servicio público especializado en adicciones como el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán, durante el periodo 2022–2025.

La investigación aportará evidencia inicial nacional, útil para comprender el problema desde la práctica clínica real, y sentará las bases teóricas para el desarrollo futuro de estudios prospectivos y ensayos clínicos en adicciones médicas en el sistema de salud mental peruano.

2.1.3 Justificación Práctica

El presente estudio, al evaluar de forma sistemática los resultados clínicos de pacientes con Trastorno por consumo de benzodiazepinas, tratados con pregabalina en el Departamento de Adicciones del Hospital

Hermilio Valdizán, pretende generar evidencia aplicable a protocolos de deshabitación en entornos hospitalarios y ambulatorios, contribuyendo a la optimización de intervenciones farmacológicas y al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes

Además, los resultados obtenidos podrían servir como base para elaborar protocolos institucionales adaptados a la realidad del hospital y del sistema sanitario peruano, contribuyendo a estandarizar y mejorar la atención de pacientes con dependencia a benzodiacepinas en el país.

III. CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudio

El estudio adopta un enfoque cuantitativo porque se empleará la medición numérica de las variables y el análisis estadístico para comprobar las hipótesis planteadas.

3.2 Diseño de Investigación

El presente estudio se enmarca a un diseño observacional, **que no necesita experimentación, de cohorte retrospectiva y analítico**. No requiere experimentación ya que no se manipularán deliberadamente las variables, sino que se observarán según se registran en los registros clínicos. La naturaleza retrospectiva se debe a que la información provendrá de historias clínicas de pacientes atendidos previamente, y el carácter analítico radica en la comparación entre dos grupos definidos según la exposición al uso de pregabalina como coadyuvante en el retiro de benzodiacepinas (51). Se trabajará con dos grupos de pacientes:

1. Usuarios con trastorno por consumo de benzodiacepinas que recibieron pregabalina como tratamiento coadyuvante durante el retiro supervisado
2. Usuarios con trastorno por consumo de benzodiacepinas que siguieron el protocolo habitual de retiro sin pregabalina.

La información se obtendrá través del análisis de las historias clínicas y de los registros del programa de deshabitación del Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán, correspondientes al periodo enero 2022 – diciembre 2025.

En ambos grupos se recogerán y compararán los desenlaces clínicos documentados durante el proceso de retiro, tales como la severidad de los síntomas de abstinencia, los niveles de ansiedad, la tolerancia clínica al descenso gradual de benzodiacepinas y la finalización o interrupción del protocolo de retiro, de acuerdo con los registros clínicos y escalas consignadas en las historias.

Este diseño permite comparar los resultados clínicos entre pacientes expuestos y no expuestos al uso de pregabalina como coadyuvante, sin manipular deliberadamente las variables, preservando las condiciones reales de la práctica clínica y facilitando la evaluación del efecto potencialmente positivo de la pregabalina durante el retiro de benzodiacepinas(52).

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

Pacientes que recibieron atención en el **Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán** a lo largo del periodo comprendido entre enero de 2022 y diciembre de 2025, con diagnóstico de **trastorno por consumo de benzodiacepinas** según criterios de la CIE-10, registrados en las historias clínicas institucionales.

3.4 Población a estudiar

La población del estudio se encuentra conformada por los usuarios atendidos en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán durante el período que abarca desde enero de 2022 hasta diciembre de 2025, quienes cuentan con historia clínica registrada y cumplen con las condiciones de selección y descarte establecidas para la presente investigación.

3.5 Muestra de estudio o tamaño muestral

El tamaño de la muestra fue determinado mediante el uso de la fórmula correspondiente a poblaciones finitas, considerando un nivel de confianza

del 95 %, un margen de error del 5 % y una proporción esperada de 0,5, al no disponerse de una estimación previa.

La fórmula empleada fue la siguiente:

$$n = (Z^2 \cdot p \cdot q \cdot N) / [e^2 \cdot (N - 1) + Z^2 \cdot p \cdot q]$$

Donde:

- n = tamaño muestral
- Z = valor Z asociado a un nivel de confianza del 95% ($Z = 1,96$)
- p = proporción esperada (0,5)
- $q = 1 - p$
- e = margen de error (0,05)
- N = tamaño de la población (200)

Al ejecutar la fórmula, se evidenció un tamaño muestral aproximado de **132 sujetos**. De los 132 sujetos calculados para el tamaño muestral, se dividirá la muestra en dos grupos iguales, siguiendo una proporción equitativa del 50% para cada grupo, con lo cual: 66 participantes serán asignados al grupo expuesto a la pregabalina y 66 al grupo no expuesto a la pregabalina

No obstante, al considerar la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio, se evidenció que el número final de participantes podría reducirse significativamente, lo cual podría afectar la potencia del análisis. Por ello, se optó por incluir a **la totalidad de la población accesible que cumplió con los criterios de inclusión y**

exclusión, permitiendo así una mayor representatividad y consistencia metodológica en el estudio.

3.6 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión – Cohorte expuesta a pregabalina

- Pacientes con edad igual o superior a 18 años que recibieron atención en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán durante el período comprendido entre enero de 2022 y diciembre de 2025
- Pacientes que cuenten con **historia clínica completa y adecuadamente registrada**, que incluya información detallada sobre datos sociodemográficos, diagnóstico, esquema de benzodiacepinas, uso de pregabalina, evolución clínica y desenlace del proceso de retiro, permitiendo la recolección íntegra de las variables del estudio.
- Diagnóstico documentado en historia clínica de **trastorno por consumo de benzodiacepinas** (CIE-10 F13.2 / F13.3).
- Haber iniciado un **protocolo de retiro o deshabituación de benzodiacepinas** registrado en la historia
- Registro **clínico suficiente**: al menos una evaluación documentada con la escala CIWA B y notas clínicas sobre abstinencia al **inicio** y **al menos un control intermedio o final** durante el proceso de retiro.
- Haber recibido **pregabalina como tratamiento coadyuvante durante el proceso de retiro de benzodiacepinas**, con una **duración mínima de cuatro semanas de uso continuo**, a dosis terapéuticas, y tiempo de administración claramente consignados en la historia.

Criterios de exclusión – Cohorte expuesta a pregabalina

- Historias clínicas **incompletas** o sin datos mínimos obligatorios (no registran inicio de retiro ni desenlace).
- Pacientes que recibieron **gabapentinoides crónicamente (pregabalina o gabapentina)** antes del inicio del intento de **retirada**, por indicación no relacionada con el retiro (p. ej. neuropatía) y sin registro de ajuste del esquema para el protocolo de retiro.
- Diagnóstico primario de **trastorno por consumo de alcohol, opioides u otras sustancias** en el que la benzodiacepina sea acceso secundario y el plan de desintoxicación sea principalmente por otra sustancia (si la presencia de polisustancia impide atribuir desenlace al retiro de BZD).
- Pacientes con **insuficiencia renal terminal** o creatinina elevada que impida la administración estándar de pregabalina (si no se registra ajuste posológico adecuado).
- Embarazo o **lactancia**, por consideraciones de seguridad y manejo diferenciado.
- Pacientes que fallecieron por motivos no vinculados al tratamiento antes de concluir la fase aguda de seguimiento, cuando ello impidió la evaluación de los desenlaces.
- Participación en **ensayos clínicos** o intervenciones experimentales simultáneas que afecten el manejo del retiro (si hay registro).
- Episodios de retirada **interrumpidos por traslado** a otra institución sin continuidad de registro (pérdida de seguimiento).
- Pacientes en quienes no se cumple la duración mínima de exposición a pregabalina definida para el estudio (p. ej. uso aislado, dosis única o esquema irregular que no permita considerarlos como realmente expuestos).

Criterios de inclusión – Cohorte no expuesta a pregabalina

- Pacientes de **≥18 años** atendidos en el Departamento de Adicciones del Hospital Hermilio Valdizán entre **enero 2022 y diciembre 2025**.
- Diagnóstico documentado en historia clínica de **trastorno por consumo de benzodiacepinas** (CIE-10 F13.2 o F13.3).
- Haber iniciado un **protocolo de retiro o deshabitación de benzodiacepinas** registrado en la historia clínica
- Registro **clínico suficiente**: al menos una evaluación documentada con la escala CIWA B y notas clínicas sobre abstinencia al **inicio** y **al menos un control intermedio o final** durante el proceso de retiro.
- Haber seguido el **manejo estándar del protocolo de retiro sin administración coadyuvante de pregabalina**, durante todo el periodo evaluable del intento de retirada.

Criterios de exclusión – Cohorte no expuesta a pregabalina

- Historias clínicas **incompletas** o sin datos mínimos obligatorios (no registran inicio de retiro ni desenlace).
- Haber **recibido pregabalina en algún momento** durante el proceso de retiro (aunque sea por otro motivo o por tiempo corto), lo que impediría considerarlos como “no expuestos”.
- Uso crónico de **gabapentina u otros gabapentinoides** antes del inicio del protocolo, sin ajuste documentado para el retiro de BZD.
- Retiro de benzodiacepinas **interrumpido por traslado a otra IPRESS** sin continuidad de registros que aseguren seguimiento del intento de retirada.
- Diagnóstico primario de **otra sustancia adictiva en fase de desintoxicación activa** (alcohol, opioides, etc.) cuando el retiro de benzodiacepinas no era el objetivo principal del manejo clínico.

- Fallecimiento antes de completar la fase mínima de seguimiento clínico que permita comparar desenlaces del retiro.

3.7 Variables de estudio

3.7.1 Independiente

- Uso de pregabalina como coadyuvante en el proceso de retiro de benzodiacepinas.

3.7.2 Dependiente

- Eficacia de pregabalina en el retiro de benzodiacepinas
- Eficacia del tratamiento convencional en el retiro de benzodiacepinas

3.7.3 Intervinientes

- Eventos adversos de pregabalina
- Características Sociodemográficas:
 - Edad
 - Sexo
 - Grado de instrucción
 - Ocupación
- Características Clínicas:
 - Diagnostico psiquiátrico comórbido
 - Diagnostico medico comórbido
 - Tiempo de consumo de benzodiacepinas (meses/años)
 - Tipo de benzodiacepina principal y dosis (equivalente en diazepam mg/día).

- Uso concomitante de otros fármacos (antidepresivos, otros ansiolíticos, antipsicóticos).
- Tiempo de hospitalización o seguimiento ambulatorio.

3. 8 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Dimensión	Indicadores	Ítems	Escala de medición	Técnica	Instrumento
Variable independiente								
Uso de pregabalina como agente coadyuvante en el proceso de retiro de BZD	Uso de pregabalina como tratamiento coadyuvante en pacientes con trastorno por consumo de BZD	Uso de pregabalina como tratamiento coadyuvante durante el proceso de retiro de BZD, con registro verificable en la historia clínica	1. Exposición: uso de pregabalina 2.Dosis 3. Duración: semanas de uso continuo	1.Exposición: (sí/no) 2. Dosis: mg/día 3. Duración: semanas de uso continuo (≥ 4 semanas)	Ítem1 (Sí/No). Ítem2 (mg/día). Ítem 3: Categoría de dosis (baja / moderada / alta) Ítem 4: Duración de uso continuo de pregabalina (semanas). Ítem 5: Cumple duración	Nominal Dicotómica	Evaluación clínica de síntomas de abstinencia. Revisión de historia clínica. Registro diario de evolución durante el retiro.	Ficha de registro de dosis de pregabalina HCL

					mínima (≥4semana) (Sí/No).				
Variable dependiente									
Eficacia de Pregabalina	Capacidad de la pregabalina, usada como coadyuvante, para contribuir al éxito en el retiro de benzodiacepinas, teniendo en cuenta la dosis administrada, la remisión clínica y la reducción de síntomas de abstinencia.	La eficacia de la pregabalina se determina mediante el cumplimiento simultáneo de tres criterios registrados en la historia clínica:	Dimensión 1: Respuesta clínica al tto coadyuvante	Cumplimiento del tratamiento: 30 días completos	Dimensi ón 1: Respues ta clínica al tratamie nto coadyuv ante	Cualitativa Ordinal	Revisión documental de historias clínicas	Historia clínica	
			1.Tratamiento completo con pregabalina durante 30 días	Para la dimensión Dosis:					Ficha de recolección de datos
		1.Tratamiento completo con pregabalina durante 30 días,	2. Dosis de pregabalina	Cantidad diaria administrada según rango establecido.				Item 1. Tratamie nto completo con pregabali na durante 30 días (Sí / No).	Escala CIWA-B (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepine s)
		2.Ausencia de recaídas al consumo/uso de benzodiacepinas durante 30 días	75 a 150 mg 150 a 300 mg Más de 300 mg	Recaídas: ausencia de recaídas en 30 días					
		3.Disminución del síndrome de abstinencia medida mediante la escala CIWA-B.	2.Recaídas al uso de BZD: Presencia o ausencia de recaídas al consumo de BZD durante 30 días posteriores	Disminución del síndrome de abstinencia: Disminución del puntaje CIWA B	Item2.				
		El nivel de remisión clínica		Para la dimensión	Dosis diaria de pregaball na administr				

durante el proceso de retiro, clasificado en:	al inicio de tto coadyuvante con pregabalina	Remisión:	ada:
Remisión total (Sí): desaparición completa de síntomas.	3. Disminución del síndrome de abstinencia	Remisión total: ausencia de síntomas.	75 a 150 mg
Remisión parcial: reducción significativa sin resolución completa.	Disminución del puntaje CIWA B	Remisión parcial: disminución clínica relevante.	150 a 300 mg
No remisión: persistencia de síntomas sin mejora.	Dimensión 2: Nivel de remisión clínica	No remisión: síntomas constantes sin mejora.	Más de 300 mg
Empeora: agravamiento de síntomas durante el retiro.	Remisión total	Empeora: incremento de síntomas o deterioro.	Item 3. Presencia de recaídas al uso de benzodiazepinas durante los 30 días posteriores al inicio del tratamiento coadyuvante con pregabalina (Sí / No).
La eficacia se determinará combinando el rango de dosis con la categoría de remisión observada.	Remisión parcial		Item 4. Puntaje de la escala CIWA-B
	No remisión		
	Empeora		

	al inicio del tratamiento.
	Puntaje de la escala CIWA-B a los 30 días de tratamiento.
	Disminución del puntaje CIWA-B respecto a la medición inicial (Sí / No).
	Dimensión 2: Nivel de remisión clínica
	Item 5. Nivel de remisión clínica posterior al tratamiento

	to
	Remisión total
	Remisión parcial
	No remisión
	Empeora

Eficacia del tto convencional (reducción gradual)	Capacidad del tratamiento convencional para lograr una reducción o suspensión exitosa del uso de benzodiacepinas, minimizando recaídas y reduciendo los síntomas de abstinencia	La eficacia del tto convencional se determina mediante el cumplimiento simultáneo de tres criterios registrados en la historia clínica: 1.Tratamiento completo con tto convencional durante 30 días, 2.Ausencia de recaídas al consumo/uso de benzodiacepinas durante 30 días 3.Disminución del síndrome de abstinencia medida	Dimensión 1: Respuesta clínica al tto convencional 1.Tratamiento convencional completo durante 30 días 2.Recaídas al uso de BZD: Presencia o ausencia de recaídas al consumo de BZD durante 30 días posteriores al inicio de tto convencional 3. Disminución del síndrome	Cumplimiento del tratamiento: 30 días completos Recaídas: ausencia de recaídas en 30 días Disminución del síndrome de abstinencia: Disminución del puntaje CIWA B Para la dimensión Remisión: Remisión total: ausencia de	Dimensión 1: Respuesta clínica al tratamiento convencional Item 1. Tratamiento convencional completo durante 30 días (Sí / No). Item 2. Presencia de	Cualitativa Ordinal	Revisión documental de historias clínicas	Historia clínica Ficha de recolección de datos Escala CIWA-B (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepines)
---	---	---	--	--	---	----------------------------	---	---

mediante la escala CIWA-B.	de abstinencia	síntomas.	recaídas al uso de benzodiazepinas durante los 30 días posteriores al inicio del tratamiento convencional (Sí / No).
El nivel de remisión clínica durante el proceso de retiro, clasificado en:	Disminución del puntaje CIWA B	Remisión parcial: disminución clínica relevante.	Item 3. Puntaje de la escala CIWA-B al inicio del tratamiento.
Remisión total (Sí): desaparición completa de síntomas.	Dimensión 2: Nivel de remisión clínica	No remisión: síntomas constantes sin mejora.	
	Remisión total	Empeora: incremento de síntomas o deterioro.	
Remisión parcial: reducción significativa sin resolución completa.	Remisión parcial		
	No remisión		
No remisión: persistencia de síntomas sin mejora.	Empeora		
Empeora: agravamiento de síntomas durante el retiro.			Puntaje de la escala CIWA-B a los 30 días de tratamiento.
			Disminución del puntaje

CIWA-B
respecto
a la
medición
inicial (Sí
/ No).

**Dimensi
ón 2:
Nivel de
remisión
clínica**

Item 5.
Nivel de
remisión
clínica
posterior
al
tratamien
to

Remisión
total

Remisión
parcial

No
remisión

Empeora

de dosis.	tratamiento (p. ej., edema severo, reacciones intensas, deterioro cognitivo significativo).
Moderado: síntomas que generan malestar y pueden requerir vigilancia o ajuste de dosis.	
Severo: síntomas que interfieren significativamente con el funcionamiento o requieren suspensión del fármaco.	

Variable interviniente								
Características Sociodemográficas	Datos relevantes de los pacientes, tales como edad, género que permiten describir el perfil demográfico de la población estudiada.	Las características sociodemográficas serán obtenidas a partir de la información consignada en las historias clínicas de los pacientes considerados en el estudio.	1. Edad	Edad expresada en años cumplidos	Item1 Edad del paciente en años cumplidos	Edad: Razón	Revisión documental de la Historia Clínica	Historia Clínica
			2. Sexo	Sexo biológico registrado en la historia clínica	Item 2 Masculino/Femenino	Sexo y Tipo Ocupación: Nominal		
			3. Grado de instrucción	Máximo nivel de estudios alcanzado por el	Item 3 Primaria/Secundaria/Superior	Nivel de Estudios. Ordinal		

			4.Tipo de ocupación	paciente Actividad u ocupación principal consignada en la historia clínica.	Item4 Ocupación o Actividad laboral principal del paciente			
Características Clínicas	Conjunto de condiciones clínicas y diagnósticas que describen el estado de salud mental y médica del paciente	Las características clínicas se obtuvieron a partir de los datos consignados en la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio	Diagnóstico psiquiátrico comórbido.	Diagnóstico psiquiátrico adicional registrado en la historia clínica.	Item1. Diagnóstico(s) psiquiátrico(s) comórbido(s) consignado(s) en la historia clínica.	Nominal	Revisión Documental	Historia Clínica
			Diagnóstico médico comórbido.	Diagnóstico médico concomitant e registrado en la historia clínica.	Item2 Diagnóstico(s) médico(s) comórbido(s) registrado(s) en la historia clínica.	Nominal		
			Tiempo de consumo de benzodiacepinas,.	Duración del consumo de benzodiacepinas expresada en meses o años.	Item3: Tiempo total de consumo de benzodiacepinas expresado en meses o años.	Razón		
			Tipo de benzodiacepina principal y	Benzodiacepina principal utilizada y dosis	Item 4: Benzodiacepina	Nominal/Razón		

	dosis inicial,	expresada en equivalente de diazepam (mg/día).	principal utilizada por el paciente y dosis inicial expresada en equivalente de diazepam (mg/día)	
		Presencia de uso concomitante de antidepresivos, otros ansiolíticos y/o antipsicóticos.	Item 5: Uso concomitante de antidepresivos, otros ansiolíticos y/o antipsicóticos (Sí / No).	Nominal dicotómica
	Uso concomitante de otros fármacos,			
		Duración de la hospitalización o del seguimiento ambulatorio registrada.	Item 6: Duración de la hospitalización o del seguimiento ambulatorio (días).	Razón
	Tiempo de hospitalización o seguimiento ambulatorio.			

3.9 Técnicas e instrumentos de recolección

El proyecto contempla una duración de tres años y medio, abarcando desde enero de 2022 hasta finales de 2025 en las instalaciones del Hospital Hermilio Valdizán, específicamente en su Departamento de Adicciones. Las fases iniciales incluyen la obtención del visto bueno por parte de las autoridades hospitalarias y de la jefatura del área para acceder al archivo clínico.

Una vez obtenido el permiso institucional, se procederá a identificar las historias clínicas que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, y posteriormente se llevará a cabo la recolección de la información.

- **Revisión documental:** se examinarán historias clínicas, notas de evolución, epicrisis, protocolos de tratamiento y hojas de control, con el fin de obtener datos clínicos, farmacológicos y sociodemográficos.

En cuanto a los instrumentos, se utilizarán los siguientes:

- Historia Clínica
- **Receta médica y protocolos de tratamiento** para la verificación de dosis y duración del uso de pregabalina y otras benzodiacepinas.
- **Escala CIWA-B** (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepines) para la medición de la intensidad de los síntomas de abstinencia.
- **Ficha de farmacovigilancia** para el registro de eventos adversos relacionados con pregabalina.
- **Ficha sociodemográfica** diseñada para este estudio, que incluye variables como ocupación, grado de instrucción y antecedentes de consumo de sustancias.

3.10 Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos se consignarán en una base de datos desarrollada en Microsoft Excel 2021 seguidamente serán examinados empleando el software estadístico IBM SPSS Statistics, versión 26. Se realizará una depuración inicial para identificar y corregir errores de digitación, verificar la consistencia de las variables y manejar datos faltantes según procedimientos estandarizados.

Para el análisis descriptivo, los datos cualitativos se presentarán mediante frecuencias y porcentajes. En cuanto a las magnitudes numéricas, su descripción se basará en medidas de posición central (promedio o mediana) y parámetros de variabilidad, tales como el desvío estándar y el intervalo intercuartílico, seleccionados según la normalidad de la muestra

En el análisis de dos variables, la vinculación entre factores categóricos se examinará mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson, empleando la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas son reducidas. Por otro lado, para contrastar promedios en grupos independientes, se aplicará el estadístico t de Student o, en caso de observar asimetría en los datos, se optará por el procedimiento no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se adoptará un valor de p inferior a 0,05 como criterio de significancia estadística. Los resultados se presentarán en tablas y figuras, elaboradas conforme a las normas de presentación científica y siguiendo los lineamientos del Comité de Ética e Investigación del Hospital Hermilio Valdizán.

IV CAPITULO: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de acciones

Para el desarrollo del presente estudio, se llevará a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva en diversas bases de datos científicas, seleccionando los artículos pertinentes al tema de investigación. Posteriormente, se elaborará, validará e imprimirá el instrumento de recolección de datos. El proyecto será puesto a evaluación y aprobación por la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Una vez aprobado, se procederá a la evaluación de los registros clínicos y a la obtención de los datos mediante la ficha previamente elaborada. Los datos recopilados se registrarán en una base de datos elaborada en Microsoft Excel 365 y, posteriormente, se realizará el análisis y procesamiento de la información conforme al plan estadístico establecido.

Finalmente, se realizará la elaboración y exposición del informe final, así como la divulgación y comunicación de los resultados obtenidos, con la finalidad de aportar evidencia científica que contribuya a optimizar las estrategias de manejo en el retiro de benzodiacepinas.

4.2 Asignación de Recursos

4.2.1 Recursos humanos

El grupo de trabajo se integrará por un médico investigador principal, con la responsabilidad de la conducción general del estudio y de la toma de decisiones metodológicas y clínicas. Se contará con un asesor académico, quien brindará orientación y supervisión en el diseño, desarrollo y redacción del trabajo. Además, se dispondrá de un profesional estadístico encargado del procesamiento y análisis de los datos. Finalmente, se incluirá personal capacitado para el registro de datos, quienes realizarán la revisión de las

historias clínicas y el llenado de las fichas correspondientes, siguiendo los criterios establecidos en el protocolo.

4.2.2 Recursos materiales

INSUMOS PARA LA INVESTIGACION

ITEM	MATERIAL	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO (\$/.)	FINANCIAMIENTO
1	Hojas bond A4 – 80 g/m ²	Millar	2	40.00	Propio
2	Lapiceros	Unidad	5	10.00	Propio
3	Sobres manila A4	Unidad	20	20.00	Propio
4	USB 32 GB	Unidad	1	50.00	Propio
5	Tinta para impresora	Unidad	2	120.00	Propio
Subtotal					240.00

SERVICIOS

ITEM	SERVICIO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO (\$/.)	FINANCIAMIENTO
1	Asesor Estadístico	Hora	30	1500.00	Propio
2	Servicio de fotocopia	Hora	300	100.00	Propio
3	Servicio de internet	Hora	100	100.00	Propio
4	Servicio de empastado	Ejemplares	3	100.00	Propio
Subtotal					1800.00

4.3 Presupuesto o costo del proyecto

El presupuesto total del proyecto asciende aproximadamente a S/ 2,040.00..

4. 4Cronograma de Actividades

Actividad	Ene–Mar 2022	Abr–Jun 2022	Jul–Sep 2022	Oct–Dic 2022	Ene–Mar 2023	Abr–Jun 2023	Jul–Dic 2023	Ene–Jun 2024	Jul–Dic 2024	Ene–Jun 2025	Jul–Dic 2025
Selección y acopio de referencias bibliográficas	X	X	X								
Construcción del proyecto		X	X	X							
Ficha de recolección de datos			X	X							
Presentación del proyecto				X							
Revisión de historias clínicas					X	X	X	X	X	X	X
Hoja de cálculo en Microsoft Excel 365					X	X	X	X	X	X	X
Análisis de datos y elaboración del informe								X	X	X	X

V. CAPITULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing Benzodiazepines in Primary Care: CNS Drugs. 2009;23(1):19-34.
2. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. Longo DL, editor. N Engl J Med. 23 de marzo de 2017;376(12):1147-57.
3. WHO – World Health Organization. Benzodiazepines: Public health aspects and regulatory needs. 2021;
4. American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1 p.
5. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists.
6. Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Drugs and Alcohol Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 15 de marzo de 2018 [citado 3 de agosto de 2025];2018(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011481.pub2>
7. Garreta JAMAL. Guia de Consenso para el buen uso de benzodicepinas.
8. Bobes J, Rubio G, Terán A, Cervera G, López-Gómez V, Vilardaga I, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: An assessment of its effectiveness in daily clinical practice. Eur Psychiatry. mayo de 2012;27(4):301-7.
9. Caniff K, Telega E, Bostwick JR, Gardner KN. Pregabalin as adjunctive therapy in benzodiazepine discontinuation. Am J Health Syst Pharm. 15 de enero de 2018;75(2):67-71.
10. Freynhagen R, Backonja M, Schug S, Lyndon G, Parsons B, Watt S, et al. Pregabalin for the Treatment of Drug and Alcohol Withdrawal Symptoms: A Comprehensive Review. CNS Drugs. diciembre de 2016;30(12):1191-200.
11. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for Alcohol Dependence: A Critical Review of the Literature. Adv Ther. noviembre de 2012;29(11):947-57.
12. Warlick H, Leon L, Patel R, Filoramo S, Knipe R, Joubran E, et al. Application of gabapentinoids and novel compounds for the treatment of benzodiazepine dependence: the glutamatergic model. Mol Biol Rep. febrero de 2023;50(2):1765-84.
13. Schaffer AL, Brett J, Buckley NA, Pearson SA. Trajectories of pregabalin use and their association with longitudinal changes in opioid and benzodiazepine use. Pain. mayo de 2022;163(5):e614-21.
14. Oulis P, Kalogerakou S, Anyfandi E, Konstantakopoulos G, Papakosta V, Masdrakis V, et al. Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence. Hum Psychopharmacol Clin Exp. mayo de 2014;29(3):224-9.
15. Martinotti G, Lupi M, Sarchione F, Santacroce R, Salone A, Berardis D, et al. The Potential of Pregabalin in Neurology, Psychiatry and Addiction: A Qualitative Overview. Curr Pharm Des. 1 de septiembre de 2013;19(35):6367-74.

16. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. julio de 2012;21(7):1019-29.
17. Sabioni P, Bertram J, Le Foll B. Off-Label Use of Medications for Treatment of Benzodiazepine Use Disorder. *Curr Pharm Des*. 23 de julio de 2015;21(23):3306-10.
18. Robertson S, Peacock EE, Scott R. Benzodiazepine Use Disorder: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. septiembre de 2023;108(3):260-6.
19. el-Guebaly N, Carrà G, Galanter M, Baldacchino AM, editores. *Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives*. 2nd ed. 2021. Cham: Springer International Publishing; 2021. 1 p.
20. Vitiello, B., & Smith, M. The long-term use of benzodiazepines: Risks, clinical indications, and alternatives. *The Lancet Psychiatry*. mayo de 2022;9(5),(9):365-77.
21. Guía de adicciones para especialistas en formación. Barcelona: Socidrogalcohol; 2018.
22. GUARDIA SERECIGNI. Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos. 30(2).
23. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2015;72(2):136.
24. Fotiou A, Kanavou E, Richardson C, Kokkevi A. Trends in the association between prescribed and non-prescribed use of tranquillisers or sedatives among adolescents in 22 European countries. *Nord Stud Alcohol Drugs*. agosto de 2014;31(4):371-87.
25. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Uso de psicotrópicos en América Latina y el Caribe: Situación y desafíos*. 2018;
26. Fortea González A, Oriolo G, Balcells Oliveró M, Sánchez Del Valle R, Castellvi M. Deterioro cognitivo secundario a trastorno por uso de benzodiazepinas y su reversibilidad: a propósito de un caso. *Adicciones*. 29 de septiembre de 2016;29(1):61-3.
27. [GUIA-COMORBILIDAD-TMyTUS-ANSIOLITICOS.pdf](#).
28. Baldessarini RJ. *Clinical Psychopharmacology: Principles and Practice*. *J Clin Psychopharmacol*. septiembre de 2020;40(5):520-1.
29. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, MINSA. DIGEMID. (2021). *Boletín de alertas de medicamentos – Uso irracional de benzodiazepinas*. 2021;
30. OECD. *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*. 2019;
31. NIDA – National Institute on Drug Abuse. *Benzodiazepines and Opioids*. 2020;
32. [bzd-tapering-document---final-approved-version-for-distribution-02-28-25.pdf](#).
33. [IndicadoresBasicos2018_spa.pdf](#).
34. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). *Guía Técnica para el uso racional de psicofármacos en el primer nivel de atención*. 2017;

35. Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”. Informe técnico: Uso de benzodicepinas en consulta externa psiquiátrica. MINSA. 2019;
36. Marienfeld C, editor. Absolute Addiction Psychiatry Review: An Essential Board Exam Study Guide. 1st ed. 2020. Cham: Springer International Publishing; 2020. 1 p.
37. LaGrotta C, Thomas A. Benzodiazepines and Other Sedatives, Hypnotics, and Anxiolytics. En: Marienfeld C, editor. Absolute Addiction Psychiatry Review [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 3 de agosto de 2025]. p. 139-51. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-33404-8_9
38. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214-23.
39. Brunner E, Chen CYA, Klein T, Maust D, Mazer-Amirshahi M, Mecca M, et al. Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering: Considerations When Risks Outweigh Benefits. *J Gen Intern Med* [Internet]. 17 de junio de 2025 [citado 3 de agosto de 2025]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11606-025-09499-2>
40. Macaluso M, Johnston C, American Psychiatric Association Publishing, editores. Handbook of practical psychopharmacology. First edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2025. 847 p.
41. Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. diciembre de 1989;9(6):412-6.
42. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha₂ delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 1 de noviembre de 2016;16(11):1263-77.
43. Li Z, Taylor CP, Weber M, Piechan J, Prior F, Bian F, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha 2\delta$ -1 and $\alpha 2\delta$ -2 calcium channel subunits. *Eur J Pharmacol*. septiembre de 2011;667(1-3):80-90.
44. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci*. junio de 2013;34(6):332-9.
45. Alles SRA, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a Pain Therapeutic: Beyond Calcium Channels. *Front Cell Neurosci*. 15 de abril de 2020;14:83.
46. [lyrica-epar-risk-management-plan_en.pdf](#).
47. Albiero A, Brigo F, Faccini M, Casari R, Quaglio G, Storti M, et al. Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy Behav*. febrero de 2012;23(2):168-70.
48. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. enero de 2015;114(1):10-31.
49. Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the Treatment of Alcohol and Benzodiazepines Dependence. *CNS Neurosci Ther*. febrero de 2010;16(1):45-50.

50. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. abril de 2012;26(4):461-70.
51. Investigacion_sampieri_6a_ED.pdf.
52. Guevara Alban GP, Verdesoto Arguello AE, Castro Molina NE. Metodologías de investigación educativa (descriptivas, experimentales, participativas, y de investigación-acción). *RECIMUNDO*. 16 de julio de 2020;4(3):163-73.

VI CAPITULO VI: ANEXOS

6.1 Definición de términos

Benzodiacepinas (BZD)

Grupo de fármacos depresores del sistema nervioso central que actúan potenciando la acción del neurotransmisor GABA, utilizados principalmente para el tratamiento de la ansiedad, insomnio y crisis epilépticas (37–39).

Trastorno por consumo de benzodiacepinas

Patrón problemático de uso de benzodiacepinas que genera deterioro o malestar clínicamente significativo, caracterizado por tolerancia, dependencia física y/o psicológica, y dificultad para suspender el consumo (7,18,19,19).

Retiro de benzodiacepinas

Proceso de reducción o suspensión del uso de benzodiacepinas, realizado de manera gradual o con estrategias específicas para minimizar síntomas de abstinencia (39).

Pregabalina

Fármaco análogo del GABA que actúa uniéndose a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio voltaje-dependientes, con propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y analgésicas, utilizado como coadyuvante en el manejo de síntomas de abstinencia (8–10,40).

Síndrome de abstinencia a benzodiacepinas

Conjunto de signos y síntomas físicos y psicológicos que ocurren tras la reducción o suspensión abrupta de benzodiacepinas, incluyendo ansiedad, insomnio, irritabilidad, temblores y, en casos graves, convulsiones (19).

CIWA-B

Clinical Institute Withdrawal Assessment – Benzodiazepines, escala clínica utilizada para cuantificar la severidad de los síntomas de abstinencia a benzodiacepinas (21).

Eventos adversos

Manifestaciones clínicas no deseadas atribuibles a un fármaco administrado, que pueden variar en severidad y requerir modificación o suspensión del tratamiento (40).

Coadyuvante farmacológico

Medicamento administrado junto con el tratamiento principal para potenciar su eficacia o reducir efectos adversos (28).

Comorbilidad psiquiátrica

Presencia de uno o más trastornos mentales adicionales al diagnóstico principal (4).

6.4 Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Título del estudio: Uso de pregabalina como agente coadyuvante para el retiro de benzodiacepinas en usuarios con trastorno por consumo de benzodiacepinas.

Lugar: Departamento de Adicciones – Hospital Hermilio Valdizán

Periodo: Enero 2022 – Diciembre 2025

Código de participante:

Fecha de evaluación: ____ / ____ / ____

DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

Edad:

Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino

Ocupación

Grado de instrucción:

☐ Primaria ☐ Secundaria ☐ Técnica ☐ Universitaria ☐ Ninguno

ANTECEDENTES CLINICOS Y PSIQUIATRICOS

Diagnóstico psiquiátrico principal (CIE-10):

Diagnóstico psiquiátrico comórbido:

☐ Sí (especificar) _____ ☐ No

Diagnóstico médico comórbido

☐ Sí (especificar) _____ ☐ No

Tiempo de consumo de benzodiacepinas: ____ meses / años

Tipo de benzodiacepina principal:

Dosis (equivalente diazepam, mg/día): _____ mg

Consumo de otras sustancias:

☐ Ninguna ☐ Alcohol ☐ Cocaína ☐ Cannabis

☐ Otros: _____

Uso concomitante de otros fármacos:

☐ Antidepresivos ☐ Antipsicóticos ☐ Otros ansiolíticos

☐ Otros: _____

DATOS DEL PROCESO DE RETIRO

Método de retiro convencional:

Tipo de BZD----- Dosis ----- Tiempo -----

Otro: _____

Uso de pregabalina: ☐ Sí ☐ No

- Dosis diaria total: _____ mg

Duración: _____ días

Tiempo de hospitalización: _____ días

Seguimiento ambulatorio: _____ semanas

RESULTADOS CLINICOS

Intensidad de síntomas de abstinencia (CIWA-B):

- Inicio (T0): _____ puntos
- Intermedio (T1): _____ puntos
- Final (TF): _____ puntos

Éxito del retiro (sin recaída en 30 días): ☐ Sí ☐ No

EVENTOS ADVERSOS (RELACIONADOS A PREGABALINA)

Somnolencia: ☐ No ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave

Mareo: ☐ No ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave

Edema periférico: ☐ No ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave

Otros: _____

Observaciones adicionales: _____

Nombre del evaluador: _____

Firma _____

ANEXO 1 : Escala CIWA-B (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepines)

Objetivo: Instrumento clínico para cuantificar la severidad del síndrome de abstinencia a benzodiacepinas y monitorizar la evolución del paciente durante el proceso de retiro.

Dominio / Síntoma	0	1	2	3	4	5	6	7
Ansiedad	Ausente	Muy leve	Leve	Moderada	Moderada-intensa	Intensa	Muy intensa	Extrema
Temblor	Ausente	Solo al extender brazos	Leve visible	Moderado	Moderado-intenso	Intenso	Muy intenso	Extremo
Insomnio	Duerme bien	Leve dificultad	Moderada	Moderada-intensa	Intensa	Muy intensa	Extrema	No duerme
Alteraciones Sensorceptivas	Ausente	Leve	Moderada	Moderada-intensa	Intensa	Muy intensa	Extrema	Graves
Cefalea o presión cefálica	Ausente	Leve	Moderada	Moderada-intensa	Intensa	Muy intensa	Extrema	Insoportable
Orientación y estado personal	Orientado	Leve desorientación	Moderada	Moderada-intensa	Intensa	Muy intensa	Extrema	Confusión Coma

Puntaje total posible: 0–42

Interpretación:

- 0–20: Síndrome leve
- 21–40: Síndrome moderado
- 40: Síndrome severo

ANEXO 3: Ficha de Farmacovigilancia – Pregabalina

Objetivo: Documento estandarizado para registrar, clasificar y analizar eventos adversos atribuibles al uso de pregabalina durante el retiro de benzodiacepinas.

Dato	Descripción
Nombre del paciente	
Historia clínica N°	
Diagnóstico principal	
Dosis y esquema de pregabalina	
Fecha de inicio del fármaco	
Fecha de aparición del evento adverso	
Descripción del evento	
Severidad (0: leve, 1: moderada, 2: grave)	
Acción tomada	
	Continuar / Suspendir / Ajustar dosis
Desenlace	Resuelto / En curso / No recuperado
Responsable del registro	

ANEXO 4: Tabla de equivalencia aproximada de benzodiacepinas(32).

Benzodiacepina	Dosis aproximada equivalente a 10 mg de diazepam	Vida media (horas)
Alprazolam	0.5 mg	12–15
Bromazepam	5 mg	10–20
Clonazepam	0.25 mg	18–50
Clorazepato dipotásico	15 mg	36–200 (como diazepam)
Clordiazepóxido	25 mg	30–200
Diazepam	10 mg	30–200
Estazolam	1 mg	10–24
Flunitrazepam	1 mg	18-26
Flurazepam	15–30 mg	40–250 (activo)
Lorazepam	1 mg	10–20
Lormetazepam	1 mg	10–12
Midazolam	7.5 mg	1–4
Nitrazepam	10 mg	15–38
Oxazepam	20 mg	4–15
Prazepam	10 mg	36–200 (como diazepam)
Temazepam	20 mg	8–15
Triazolam	0.5 mg	1.5–5.5

