

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES**

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**

**MAESTRIA EN FARMACIA CLINICA Y GESTION FARMACEUTICA 2da VERSION**



**UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA  
EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ-CAJA SALUD BANCA  
PRIVADA 2015-2017**

Tesis de grado para la obtención del Grado de Magister en Farmacia Clínica y  
Gestión Farmacéutica

Por: Lic. Baleria Piroasca Decormis Baldiviezo

Tutor: Msc. Dulce María Calvo Barbado

**La Paz – Bolivia**

**2020**

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES**

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS**

**MAESTRIA EN FARMACIA CLINICA Y GESTION FARMACEUTICA 2da VERSION**



**UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA  
EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ-CAJA SALUD BANCA  
PRIVADA 2015-2017**

Tesis de grado para la obtención del Grado de Magister en Farmacia Clínica y

Gestión Farmacéutica

Por: Lic. Baleria Piroasca Decormis Baldiviezo

La Paz – Bolivia

2020



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**BENEMÉRITA Y CENTENARIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**  
UNIDAD ACADÉMICA ACREDITADA POR EL SISTEMA DE LA UNIVERSIDAD BOLIVIANA 2014-2020  
LA PAZ - BOLIVIA



**MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA Y GESTIÓN FARMACÉUTICA**  
**ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS**  
**EQUIVALENTE AL 60%**

**Fecha:** La Paz, 8 de Noviembre de 2019  
**Programa:** Maestría en Farmacia Clínica y Gestión Farmacéutica  
**Título del Tema:** UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ – CAJA SALUD BANCA PRIVADA 2015-2017  
**Postulante:** Lic. Piroasca Decormis Baldiviezo  
**Tutor:** M. Sc. Dulce María Calvo Barbado  
**Tribunal:** M. Sc. Pamela Alejandra Escalante Saavedra

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li><li>• Rigor científico</li><li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li></ul>	30%	29%
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	19%
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	20%
4	Bibliografía	20%	10%
5	Claridad del documento presentado	10%	8%
TOTAL		100%	86%

**Comentarios:**  
Aprobada.

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

  
FIRMA REVISOR



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**BENEMÉRITA Y CENTENARIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**  
UNIDAD ACADÉMICA ACREDITADA POR EL SISTEMA DE LA UNIVERSIDAD BOLIVIANA 2014-2020  
LA PAZ - BOLIVIA



**MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA Y GESTIÓN FARMACÉUTICA**  
**ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS**  
**EQUIVALENTE AL 60%**

Fecha: La Paz, 22 de NOV de 2019  
Programa: Maestría en Farmacia Clínica y Gestión Farmacéutica  
Título del Tema: **UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ - CAJA SALUD BANCA PRIVADA 2015-2017**  
Postulante: Lic. Piroasca Decormis Baldiviezo  
Tutor: M. Sc. Dulce María Calvo Barbado  
Tribunal: M. Sc. Teresa María Rescala Nemtala

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li><li>• Rigor científico</li><li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li></ul>	30%	25
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	18
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	18
4	Bibliografía	20%	15
5	Claridad del documento presentado	10%	9
<b>TOTAL</b>		<b>100%</b>	<b>95</b>
<b>Comentarios:</b>			

NOTA.- La calificación mínima de aprobación es de 71%

  
FIRMA REVISOR



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS**  
**BENEMÉRITA Y CENTENARIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**  
UNIDAD ACADÉMICA ACREDITADA POR EL SISTEMA DE LA UNIVERSIDAD BOLIVIANA 2014-2020  
LA PAZ - BOLIVIA



**MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA Y GESTIÓN FARMACÉUTICA**  
**ACTA DE CALIFICACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS**  
**EQUIVALENTE AL 60%**

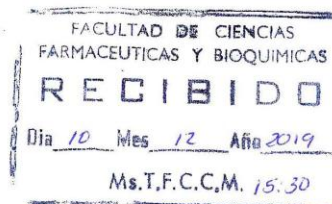
Fecha: La Paz, 10 de Dic de 2019  
Programa: Maestría en Farmacia Clínica y Gestión Farmacéutica  
Título del Tema: **UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ – CAJA SALUD BANCA PRIVADA 2015-2017**  
Postulante: Lic. Piroasca Decormis Baldiviezo  
Tutor: M. Sc. Dulce María Calvo Barbado  
Tribunal: M. Sc. Dunia Lily Flores García

Nº	CALIFICACIÓN SOBRE EL 100% EN BASE A:	PORCENTAJE	CALIFICACIÓN
1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valoración de la discusión de los resultados.</li><li>• Rigor científico</li><li>• Correspondencia de las conclusiones con los objetivos planteados</li></ul>	30%	28 /
2	Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos	20%	19 /
3	Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano nacional e internacional y el impacto social que produce este estudio	20%	20 /
4	Bibliografía	20%	15 /
5	Claridad del documento presentado	10%	9 /
<b>TOTAL</b>		<b>100%</b>	<b>91 /</b>
<b>Comentarios:</b>			

**NOTA.-** La calificación mínima de aprobación es de 71%

  
FIRMA REVISOR

La Paz, 04 de diciembre de 2019



Señora:

M. Sc. Romina Segurondo Loza

**DIRECTORA UNIDAD DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**

Presente.-

Ref.- **REVISIÓN TESIS "UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ-CAJA SALUD BANCA PRIVADA 2015-2017"**

De mi mayor consideración:

En atención a la nota cite FCFB MEFCGF NOTA No. 53/19, informo a su autoridad que se ha procedido a la revisión de la Tesis "UTILIZACIÓN DE BENZODIAZEPINAS ORALES EN CONSULTA EXTERNA DEL POLICONSULTORIO LA PAZ-CAJA SALUD BANCA PRIVADA 2015-2017" presentada por la Lic. Piroasca Decormis Baldivieso, siendo esta precalificada como **APROBADA CON OBSERVACIONES**.

A continuación luego de su análisis señalo las observaciones que considero pertinentes a ser consideradas:

**TEXTO.** El contenido de la investigación se presenta en 151 páginas, correspondiendo 7 páginas a preliminares sin numeración, 80 páginas al texto de la tesis y 8 páginas a bibliografía (referencias) y 56 a anexos.

Su revisión desataca:

**1. Valoración de la discusión de resultados**

La investigación presenta sus resultados en tablas y gráficas con su correspondiente análisis.

Estos resultados son discutidos comparando con estudios de otros países y por su limitante tan solo con un estudio similar efectuado en el País.

**2. Valoración del cumplimiento de requisitos metodológicos**

En este punto luego del análisis del documento se presenta observaciones detectadas.

**Resumen.-** Tercer párrafo extenso con varias puntuaciones continuas, mejorar redacción y mostrar principales conclusiones y recomendaciones. Sintetizar texto para ser presentado en solo una página.

Incluir su traducción en idioma inglés.

**Introducción.-** Segundo párrafo extenso. Presenta oraciones separadas por puntuación punto seguido excesivo. No finaliza señalando el propósito de la investigación como preámbulo al desarrollo del trabajo.

**Antecedentes.-** Párrafos extensos, con signo de puntuación punto seguido excesivo. Para su comprensión en la lectura, debe separarse a más párrafos cada uno máximo con seis hasta siete líneas.

Mejorar redacción en lo referido a reporte autoría, abarcando al autor o autores mencionados si involucran a todo el párrafo o insertar referencia (si los hay) de autores a cada puntuación presentada.

Para Junta Nacional de Drogas, 2014 especificar su origen: si trata de un organismo gubernamental y a qué país corresponde así como su reporte en referencias bibliográficas. Igualmente para Psychotropic Substances- Substances psychotropes - Sustancias sicotrópicas 2018, s.f. si corresponde a publicación de una Institución internacional según Norma APA 6ta Edición para cita y referencia bibliográfica.

Naciones Unidas, 2011, Machado Alba, 2015 no se hallan en Referencias bibliográficas. En general revisar las Norma APA 6ta Edición según como aplica la cita de autor a lo largo del texto. Ejemplo citas textuales, según número de autores, etc.

Al esbozar antecedentes solo presenta datos de un estudio ¿se tiene algún otro dato nacional de consumo de estos medicamentos? Tampoco se describen datos de consumo institucionales.

Amerita mayor énfasis en el árbol de problemas y que la Justificación sea previa a la Pregunta de investigación.

Para punto Beneficios, en su redacción definir tiempo de expresión y de manera concreta qué beneficio aportará el estudio.

Los párrafos desde página 9 a 11,.. En Latinoamérica... a (Speranza et al, 2015) señalar en autoría si refiere a cita de cita o cita secundaria respetando Norma APA.

En Marco Teórico, para Cuadro N° 1 en el texto señalar su presentación y fuente si es autoría propia bajo estructura APA.

En página 27 Otros objetivos de los EUM son: la cita a Provencio, 1996, redactar de acuerdo a Norma APA para más de 40 palabras y anotar página de la que se extrae.

Se debe cuidar el manejo de viñetas y respetar cita de autorías de referencia.

Revisar 3.3 Bolivia, el contexto del medicamento y su regulación, espaciado de primer y segundo párrafo y su referencia bibliográfica.

Al terminar capítulo el Manual para la administración de psicotrópicos y estupefacientes, solo debe considerarse como cita bibliográfica y no tenerlo como Anexo.

**Diseño metodológico.-** Establecer mayor precisión en la población o universo de estudio, la investigadora en su página 34 señala para 2015, 2016 y 2017 un promedio de 99.614 asegurados; para el estudio se tiene a 111.483 N tamaño de la población. Para muestra se habla de todas las prescripciones incluidas en el SAMI y para n tamaño muestral 46 historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta externa en el periodo de estudio.

**Resultados.-** Las tablas y gráficas presentar según señala Norma APA en cuanto a su estructura, numeración. Revisar redondeo de cantidades porcentuales, títulos extensos, tamaño de tablas fuera del margen establecido y amplios espacios dejados en blanco al final de páginas.

**Discusión.-** Establecer para varios párrafos si la discusión a resultados en lo correspondiente a autoría se refiere a cita de cita o cita secundaria, debiendo respetar Norma APA.

**Conclusiones.-** Las conclusiones deben ser puntuales, evitando continuar discusión sobre estas. Ese aspecto puede ser aportado en el acápite de discusión o incorporar a recomendaciones.

La redacción debe ser expresada en tiempo presente.

**Bibliografía.-** Respetando la reglamentación para la presentación de tesis, este término corresponde a Referencias por lo que el título debe cambiar.

Su presentación debe ser según Norma APA 6ta. Edición. Esta Norma en respeto a reconocer la autoría, destaca la importancia en diferenciar cuál es el sustento bibliográfico de uno o más autores para la estructuración de una idea, redacción de un párrafo, permitiendo diferenciar cuál es el aporte de la persona que elabora el trabajo de tesis y la de otros autores.

Por ello todos los autores citados en el cuerpo de un texto deben coincidir con la lista de referencias, así como la consideración de autoría si se recurre a cita de cita o cita secundaria.

En el documento, la lista de la referencia bibliográfica utilizada, no se adecua a la Norma APA en cuanto a formato de presentación (sangría francesa), así como la descripción de



recuperación de documentos virtuales de páginas web o documentos que tienen un dominio (doi).

**Anexos.-** Los anexos tienen el propósito de complementar aspectos desarrollados y generados en la investigación siempre que sean necesarios. Por ello se debe tomar en cuenta:

Anexo 1. No incluir documento, este como normativa es un instrumento referencial no trabajado en la investigación (páginas 91-131).

Anexo 2 Para su cuadro, añadir como la autora obtiene la proporción p 0.03 reportada en el diseño metodológico.

### **3. Valoración de la importancia, interés y actualidad de la temática estudiada en el plano internacional y nacional y el impacto social que produce este estudio**

La investigación presentada es pertinente, necesaria y actual. Ante la ausencia de datos de consumo de medicamentos en el País, trabajos como el presente se constituyen en un aporte valioso más aún al analizar la utilización de medicamentos sujetos a control como las benzodiazepinas.

Su importancia a más del dato de DDD, la población afectada y la indicación-prescripción, para el personal en salud y especialmente el profesional farmacéutico es una alerta en cuanto a la promoción del uso racional de estos medicamentos.

Vale la pena, su presentación ante Comités técnicos como el de Farmacia y Terapéutica institucional para elaborar protocolos de manejo como una forma de intervención en pro de mejora del manejo de estos medicamentos.

### **5. Claridad del documento presentado**

La redacción en algunos párrafos no permite continuidad en la idea global del apartado desarrollado. Muchos de estos son muy extensos, con puntuación seguida excesiva.

#### **Recomendaciones formales a la tesis:**

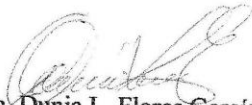
1. Aplicar las Normas APA 6ta. Edición a la redacción del documento. Considerar observaciones en cuanto a redacción de texto, citas empleadas respetando autoría, presentación de tablas y otras.
2. Detallar con claridad obtención de la muestra.
3. El título Bibliografía de ir como Referencias.
4. Incorporar Glosario o Abreviaciones de términos utilizados.
5. Excluir Anexo 1.

Concluyo felicitando a la ponente por la temática desarrollada, misma que contribuirá a tener una perspectiva en el manejo de medicamentos y ser un antecedente para que los profesionales farmacéuticos se involucren en estudios similares dentro del amplio bagaje de medicamentos empleados.

El conocimiento a través de EUMs en sus diversas modalidades, coadyuvará al uso racional de los mismos, a generar información muy necesaria en nuestro País y al aporte para mejorar la salud de la población.

Con este particular motivo y agradeciendo su atención a la presente, me despido

Muy atentamente

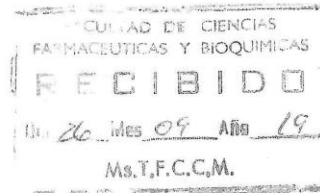


M. Sc. Dunia L. Flores García  
**BIOQUÍMICA- FARMACÉUTICA**

*CC.: Arch. Personal*

La Paz, 26 septiembre de 2019

Dra. TERESA RESCALA  
COORDINADORA DE POSGRADO  
MAESTRIA EN FARMACIA CLINICA  
Y GESTION FARMACEUTICA  
Presente.-




**REF.- NOTA DE SUFICIENCIA**

De mi consideración:

En calidad de tutora de la tesis de Maestría "Utilización de Benzodiazepinas Orales en Consulta Externa del Policonsultorio La Paz – Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017", realizada por la Dra. Piroasca Decormis Baldiviezo con CI. 3962059 Pt, informo que el trabajo de investigación de la candidata ha sido evaluado y presenta una calidad científica suficiente para proceder con los trámites de defensa pública de acuerdo a normas universitarias vigentes.

Sin otro particular le saluda muy atentamente

  
M.Sc. Dulce María Calvo Barbado

C.c. Arch.

Se adj 3 ejemplares.

## **AGRADECIMIENTO**

Esta tesis está dedicada principalmente a Dios por las bendiciones diarias que recibo de él, agradecer a mi fiel compañero, mi hijito, Mathías, quien a pesar de su corta edad ha sido independiente y ha sabido entenderme en los momentos más complicados, a mi madre que está en el cielo, porque sé que está orgullosa de mi por haber logrado un objetivo más, a mi hermanos Jorge y Emma que me brindaron todo el apoyo necesario, a la Dra Dulce por orientarme por el camino correcto y finalmente al Sr. Rolando Valencia Cordero Encargado de Estadística de la Regional La Paz de nuestra Institución, quien me colaboro arduamente. Gracias a todos.

## INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
1. Introducción .....	3
2. Antecedentes .....	5
2.1 Pregunta de investigación.....	12
2.2 Justificación.....	12
2.3 Beneficios.....	13
2.4 Objetivo general .....	14
2.4.1 Objetivos Específicos. ....	14
3. Marco Teórico .....	15
3.1 Benzodiazepinas.....	15
3.1.1 Mecanismo de acción. ....	16
3.1.2 Farmacocinética.....	17
3.1.3 Aplicaciones terapéuticas. ....	18
3.1.3.1 <i>Efecto ansiolítico.</i> ....	18
3.1.3.2 <i>Efecto hipnótico.</i> ....	19
3.1.3.3 <i>Sedantes.</i> ....	19
3.1.3.4 <i>Anticonvulsivos y estados epilépticos.</i> ....	19
3.1.3.5 <i>Relajante muscular.</i> ....	20
3.1.3.6 <i>Uso en cuidados intensivos.</i> ....	20
3.1.3.7 <i>Usos en odontología,</i> ....	21
3.1.3.8 <i>Usos no terapéuticos</i> .....	21
3.1.4 Reacciones adversas e interacciones medicamentosas. ....	22
3.1.5 Precauciones. ....	24
3.1.6 Sobredosis.....	24
3.1.7 Características del uso de benzodiazepinas. ....	24
3.1.8 Consecuencias del uso inadecuado de benzodiazepinas.....	25
3.2 Estudios de uso de medicamentos.....	26
3.2.1 Definición. ....	26
3.2.2 Clasificación.....	28
3.2.2.1 <i>Estudios de la oferta de medicamentos.</i> .....	28

3.2.2.2	<i>Estudios de consumo.</i>	28
3.2.2.3	<i>Estudios cualitativos y auditorías terapéuticas.</i>	29
3.2.2.4	<i>Indicadores.</i>	30
3.2.2.5	<i>Dosis Diaria Definida.</i>	31
3.2.2.6	<i>Concepto.</i>	31
3.2.2.7	<i>Cálculo del consumo en DDD.</i>	31
3.2.3	Consideraciones en la interpretación de los EUM.	32
4.	Diseño metodológico.	33
4.1	Tipo de diseño.	36
4.2	Lugar y período.	36
4.3	Población de estudio y muestra.	36
4.3.1	Criterios de inclusión.	39
4.3.2	Criterios de exclusión.	39
5.	Técnicas de procedimiento.	42
5.1	Recolección de la información.	43
5.1.1	Fuentes y estrategias de búsqueda de información.	43
5.1.2	Fuentes de recolección de la información.	43
5.2	Procesamiento y análisis de la información	45
5.3	Ética.	46
6.	Resultados	46
7.	Análisis y discusión de los resultados	70
8.	Conclusiones	81
9.	Recomendaciones	83
10.	Bibliografía	84
11.	Anexos	94

## INDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1 Riesgo de dependencia de las BZD en relación con la duración del tratamiento: ....	23
Cuadro N° 2 Benzodiazepinas orales disponibles según ATC y DDD .....	39
Cuadro N° 3 Operacionalización de las variables .....	40

## INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1.....	49
Tabla N° 2.....	50
Tabla N° 3.....	52
Tabla N° 4.....	54
Tabla N° 5.....	56
Tabla N° 6.....	56
Tabla N° 7.....	58
Tabla N° 8.....	59
Tabla N° 9.....	60
Tabla N° 10.....	62
Tabla N° 11.....	63
Tabla N° 12.....	64
Tabla N° 13.....	64
Tabla N° 14.....	65
Tabla N° 15.....	69

## INDICE DE FIGURA

Figura 1. Consumo total de benzodiazepinas orales expresado de DDD por 1000/ habitantes/días Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017) .....	47
Figura 2. Consumo total de benzodiazepinas orales (alprazolam, diazepam y clonazepam) expresado de DDD por 1000/ habitantes/días Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017).....	48
Figura 3. Consumo total de benzodiazepinas orales (alprazolam, diazepam y clonazepam) expresado de DDD por 1000/ habitantes/días Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017).....	49
Figura 4. Distribución de pacientes según sexo y año, Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017).....	50
Figura 5. Distribución de pacientes con prescripciones de Benzodiazepinas orales, según diagnóstico, y año.....	52
Figura 6. Distribución de prescripciones de benzodiazepinas orales según diagnóstico y grupo etáreo.....	55
Figura 7. Distribución de prescripciones según tipo de BZD y especialidad.....	58
Figura 8. Distribución de prescripciones según tipo de Benzodiazepinas orales y duración de tratamiento.....	60
Figura 9. Distribución de número de prescripciones según Benzodiazepinas orales. ....	61
Figura 10. Distribución de prescripciones según duración de tratamiento. ....	63
Figura 11. Distribución de prescripciones de alprazolam según la adecuación de la prescripción. ....	66



Figura 12. Distribución de prescripciones de clonazepam según la adecuación de la prescripción.....	66
Figura 13. Distribución de prescripciones de diazepam 5mg según la adecuación de la prescripción.....	67
Figura 14. Distribución de prescripciones de diazepam 10 mg según la adecuación de la prescripción.....	68

## RESUMEN

Las Benzodiazepinas son un grupo de fármacos de los más propensos al uso irracional. El presente estudio desarrollado brinda información actualizada sobre la prescripción y consumo de Benzodiazepinas en la Caja de Salud de la Banca Privada (C.S.B.P) Consulta externa del Policonsultorio La Paz.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal en la C.S.B.P. en el período de 2015 al 2017, las variables a considerar fueron consumo de Benzodiazepinas, diagnóstico de las que se prescriben y calidad de la prescripción; para ello las fuentes de información fueron el Sistema SAMI, las recetas prescritas y las historias clínicas. Los resultados se almacenaron en una base de datos de Excel y se midió en frecuencias relativas y absolutas, se expresaron en tablas y gráficos.

Como resultado se identificó un consumo elevado de benzodiazepinas con valores entre 146,4 y 165,8 DDD/1000 habitantes/día, con un predominio del alprazolam con una tendencia al crecimiento y valores entre 77,1, y 78,7 DDD /1000 habitantes días, en el período de estudio. Se evaluó la calidad de la prescripción con el 91,5 % de las prescripciones inadecuadas, a expensas de la pertinencia de la indicación según los diagnósticos, la dosis y la duración del tratamiento.

En el estudio se observa una tendencia al incremento en el consumo y los valores de DDD/1000 habitantes días de este grupo de benzodiazepinas orales. Los resultados deben contribuir al diseño de investigaciones exhaustivas sobre la calidad de la prescripción, a la elaboración de intervenciones educativas dirigidas a los pacientes y a los profesionales, además de la elaboración de protocolos. Constituye un insumo importante para la institución a la hora de diseñar políticas orientadas a las Buenas Practicas de Prescripción y Dispensación.

Palabras claves: **Benzodiazepinas, Consumo, Calidad de la prescripción.**

Benzodiazepines are a group of drugs most prone to irrational use. The present study provides updated information on the prescription and consumption of Benzodiazepines in the Private Banking Health Fund (C.S.B.P) External consultation of the Policonsultorio La Paz.

A descriptive, cross-sectional study was carried out in the C.S.B.P. in the period from 2015 to 2017, the variables to be considered were consumption of Benzodiazepines, diagnosis of those prescribed and quality of the prescription; for this the sources of information were the SAMI System, prescriptions and medical records. The results were stored in an Excel database and measured in relative and absolute frequencies, expressed in tables and graphs.

As a result, a high consumption of benzodiazepines with values between 146.4 and 165.8 DDD/1000 inhabitants/day was identified, with a predominance of alprazolam with a growth tendency and values between 77.1 and 78.7 DDD/1000 inhabitants/day in the study period. Prescription quality was evaluated with 91.5% of inadequate prescriptions, at the expense of the relevance of the indication according to diagnoses, dosage and duration of treatment.

In the study there is an increasing trend in the consumption and values of DDD/1000 inhabitants days of this group of oral benzodiazepines. The results should contribute to the design of comprehensive research on the quality of prescribing, to the development of educational interventions for patients and professionals, and to the development of protocols. It constitutes an important input for the institution when designing policies oriented towards Good Prescribing and Dispensing Practices.

**Keywords:** Benzodiazepines, Consumption, Prescription quality.

## **1. Introducción**

El uso de las Benzodiazepinas ha ido incrementándose en los últimos años. Son los fármacos más utilizados en el ámbito médico para el tratamiento de los trastornos del ritmo sueño-vigilia y en los trastornos de ansiedad. Poseen serios efectos adversos en tanto alteran la arquitectura del sueño, provocan tolerancia y dependencia, incoordinación motora y debilidad muscular, y a mediano y largo plazo altera funciones cognitivas tales como la memoria y la atención (Buedo & Giagante, 2015).

El perfil farmacológico que presentan todas las Benzodiazepinas es similar. A pesar de todo, los fármacos difieren en su selectividad respecto a los receptores y por ello su uso clínico puede variar (Gámez Lechuga & Irala Indart, 1996). Las Benzodiazepinas constituyeron un punto de inflexión en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio y son probablemente los medicamentos más prescritos en el mundo.

Las Benzodiazepinas son capaces de condicionar, tolerancia y dependencia física, sólo después del uso durante períodos prolongados. Sin embargo, debe existir precaución en la utilización y evitar las malas prescripciones por parte del personal de salud y de los pacientes que se automedican (Santos Guedes & Días De Carvalho, 2009).

Las tasas de consumo de benzodiazepinas descritas en la literatura internacional fluctúan entre el 2,2 y el 17,6 % en diferentes países (Zandstra et al., 2002). Las autoridades de salud de algunos países aconsejan la limitación de sus prescripciones por cortos períodos de tiempo y solo en situaciones restringidas (Cadilhe, 2004).

En los países desarrollados se ha producido un incremento considerable de la esperanza de vida, a la vez que ha aumentado la prevalencia de enfermedades crónicas, hoy controladas por los

medicamentos. Pero no siempre estos medicamentos han sido usados correctamente, lo que ha provocado que surjan otros problemas, relacionados ahora con los medicamentos (PRM)(Cámara et al., 2013).

La participación activa del farmacéutico tiene un papel muy importante en el servicio de la dispensación encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas, según sus requerimientos individuales, durante el periodo adecuado y con la información para su correcto uso.

Es necesario un mejor manejo de los trastornos mentales comunes, un uso racional de estos medicamentos y en el uso de otros psicofármacos que no presentan riesgo de adicción y que tienen mejores resultados a largo plazo.

## 2. Antecedentes

Las Benzodiazepinas (BZD), constituyen un grupo farmacológico conocido y de amplia prescripción tanto a nivel mundial desde su aparición en la década de los 60 como sucesores de los barbitúricos (Domínguez, Collares, Ormachea, & Tamosiunas, 2016)(Niedrig, Hoppe, Machler, Russmann, & Russmann, 2016).

Su prescripción y consumo han alcanzado niveles impresionantes, hasta convertirse en el grupo de psicofármacos más vendidos en el mundo en los años ochenta, con diferencias importantes entre países. Europa es el mayor consumidor de sedantes e hipnóticos del tipo de las Benzodiazepinas, según el Informe Anual de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes publicado en febrero de 2000, donde se expresa que el consumo nacional medio per cápita de Benzodiazepinas en Europa es 3 veces superior al de Estados Unidos, con variaciones entre sus países (Herrera Silva, Fabián Vergara, Alós Isis, & Freijoso, 2002).

La mayoría de los pacientes reciben estos medicamentos por períodos cortos de tiempo (menos de tres meses) hay un porcentaje importante —entre el 1 y 3% de la población mundial— que reciben estos fármacos por períodos prolongados(Busto, 2000), aunque no existe evidencia de que estos fármacos sean efectivos durante más de 3-4 meses (Álvarez, Castro, Morente, & Fernández, 2002).

Varios estudios realizados en España, han explorado la prevalencia de uso de las Benzodiazepinas. Escrivá Ferrairó (2005) además exploró las características de los consumidores, el perfil de benzodiazepinas empleadas y el período de duración. La prevalencia de prescripción de Benzodiazepinas (BZD) fue de 7,7 %, el perfil de consumo fue 33% BDZ de vida media larga, 31% de intermedia y 33% de corta. El 44% la consumió de forma ocasional o menos de 2

semanas y un 42% lleva más de un año consumiéndolas; en un 56% el origen de la prescripción fue el médico de cabecera y no constaba el motivo de la prescripción en el 42% de los casos.

Otra investigación realizada en España encontró que los problemas relacionados con el uso inapropiado tienen como causa principal en la duración excesiva de los tratamientos. Se observó una duración mayor que 1 año en el 55,1 % de los pacientes tratados por ansiedad, el 56,5% para el insomnio crónico y el 87,5% de los tratamientos con alprazolam para tratar la ansiedad con depresión. (Arquéa, Rodilla& Roy, 2007).

En un estudio realizado en el nivel primario de atención en Tarragona-España, se determinó una prevalencia global del consumo prolongado de benzodiazepinas o análogos del 6,9% (IC del 95%, 6,7-7). El mayor uso fue entre las mujeres que entre los varones (9,7% y 4%, respectivamente), y aumentó con la edad hasta un 27,3% entre los pacientes de 75 o más años. El 70,9% eran mujeres, el 73,4% tenía 65 años o más. El consumo crónico era superior entre las mujeres de 75 o más años de edad adscritas a centros de salud urbanos, con una prevalencia del 35,7%. (Ferran Bejarano et al,2008).

Otro estudio español del año 2007, encontró que los problemas relacionados con el uso inapropiado tienen como causa principal en la duración excesiva de los tratamientos. Se observó una duración mayor que 1 año en el 55,07% de los pacientes tratados por una ansiedad, el 56,52% para el insomnio crónico y el 87,5% de los tratamientos con alprazolam para tratar la ansiedad con depresión. (Arquéa, Rodilla& Roy, 2007)

Un estudio de tipo observacional transversal, que evaluó el comportamiento con relación a la prescripción de Benzodiazepinas de médicos generales en el sur de Noruega. Determinó que estos 148 médicos, especialistas, predominantemente varones y de más de 49 años, y que

trabajaban en área urbana atendían a 22.119 pacientes mayores de 70 años, de las cuales 42 % recibieron una o más prescripciones de BZD en un período de 8 meses. El 71 % de los pacientes que recibieron BZD eran mujeres. El 62 % de las prescripciones fueron de envases por más de 50 tabletas y prescritos por tiempo prolongado.(Sundseth, Gjelstad, Straand, & Rosvold, 2018).

Con relación a los riesgos a sus usos un estudio realizado en España, en él incluyeron ,618 pacientes, con una media de edad de 82,9 años, de ellos consumían de forma crónica Benzodiazepinas un total de 581 (35,9%) pacientes, 132 (33,6%) de los ingresos por causa médica y 449 (36,6%) de los ingresos por fractura de fémur ( $p=0,27$ ). En el análisis se asoció a la toma de benzodiazepinas con una mayor edad, la institucionalización y un mayor consumo total de fármacos. (Formiga, 2012).

Otro estudio de cohorte realizado en Noruega, donde se evaluó la exposición a Benzodiazepinas y la aparición de fractura osteoporótica mayor y de cadera, del total de 4.854 adultos mayores entre el 16 al 33 % había consumido en el año benzodiazepinas, el porcentaje era mayor entre las mujeres que los hombres.(Van de Ven et al., 2018)

En el Informe elaborado por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes en el año 2014, se reportan datos de consumo de diferentes países han aportado datos de consumo, en el caso de Europa, España con un valor de 89,3 DHD y Portugal de 96 DHD son de los más consumidores. Análisis más recientes sugieren que España estaría situada por encima de la media europea en consumo de ansiolíticos. Otros países de la propia Europa reportan consumos más discretos como Italia (53 DHD) y Dinamarca (31 DHD). En Canadá, por ejemplo, las dos terceras partes de los fármacos prescritos corresponden al grupo de las BZD, y al menos 1 de cada 10



personas ha consumido en alguna oportunidad, y el consumo por más de un año corresponde a un 10%. (Naciones Unidas, 2015).

En 2017 la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes recibió datos de 82 países que comunicaron cifras de consumo de al menos un ansiolítico de tipo benzodiazepínico, en el período 2013-2017 los países que más informaron al respecto fueron los de América y Europa. De los 74 que reportaron consumo de diazepam, Portugal, China, Uruguay, Montenegro, Serbia y Brasil notificaron cifras de más de 10 dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes por día. Otros 21 países, la mayoría de ellos de Europa, comunicaron cifras superiores a 2. En comparación con el diazepam, 60 países informaron acerca del consumo en 2017, de los cuales nueve comunicaron cifras de más de 10 DDD por cada 1.000 habitantes por día. Otros 22 países y territorios comunicaron haber consumido más de 2 DDD por cada 1.000 habitantes por día. (Naciones Unidas, 2018).

Con relación al alprazolam países como Hungría registro el mayor consumo de Europa, a saber, 54,35 DDD por cada 1.000 habitantes por día; también se registraron cifras importantes en Bélgica (30,72), Portugal (22,6), el Uruguay (22,8), Grecia (14), los Estados Unidos (12,8), Serbia (12,5), la ex República Yugoslava de Macedonia (12) y Luxemburgo (11,2).

Por otro lado varios países comunicaron cifras elevadas de consumo de lorazepam, entre ellos, Portugal (27,6), Bélgica (18,3), Montenegro (17,5), Lituania (16,3), Luxemburgo (12,2), Suiza (7,99), el Canadá (7,4) e Israel (5,9). Otros nueve países comunicaron más de 2 DDD por cada 1.000 habitantes por día, y en otros 44 se registraron niveles menores. Otra de las BZD más consumida fue el bromazepam con países como Montenegro (15,3), Letonia (13,0), el Uruguay (7,8), Lituania (6,2), Portugal (6,1), Bélgica (5,6) y Grecia (5,2). (Naciones Unidas, 2018).

A diferencia de las otras BZD el clobazam solo Portugal notificó una cifra superior a 1. Se consumió más de 0,5 en Costa Rica, Dinamarca, el Canadá, Hungría y Grecia. Según los datos proporcionados a la Junta, en 2017 el mayor consumo de clordiazepóxido se registró en Portugal (1,8), Islandia (1,5), Chile (0,75), el Líbano (0,72) y Albania (0,63). Por otra parte, 10 países comunicaron un nivel de consumo de oxazepam superior a 1,5, de los cuales Islandia notificó la cifra más alta (6,9); los demás, fueron Finlandia, Austria, los Países Bajos, Suecia, Israel, Portugal, Dinamarca, Suiza y el Canadá.

El midazolam fue de las menos consumidas, con un promedio mundial fue de 0,419, lo que es comparable con el promedio de los cuatro años anteriores. El consumo mundial medio comunicado de nitrazepam, que ascendía a 0,65 entre 2013 y 2016, disminuyó a 0,55 en 2017. Los mayores niveles se registraron en la Isla Christmas (1,9), Montenegro (1,728), Dinamarca (1,44), Islandia (1,29), Hungría (1,02) y los Países Bajos (0,9). En cuanto al triazolam, 28 países comunicaron consumo de esa sustancia, y los niveles más altos correspondieron a Guatemala (12,1), los Estados Unidos (11,6), Austria (6,7) e Islandia (2,1). (Naciones Unidas, 2018)

El informe del año 2011, define que en América, las diferencias entre los niveles de consumo de ansiolíticos son importantes. Aparte de la Argentina, los Estados Unidos y el Uruguay, que entre 2007 y 2009 consumieron por término medio más de 20 DDD de ansiolíticos por mil habitantes por día, seis países (el Brasil, el Canadá, Chile, Cuba, Guyana y el Paraguay) consumieron entre 10 y 20 DDD por mil habitantes por día, y cinco consumieron entre 5 y 10 DDD por mil habitantes por día. La gran mayoría de los países y territorios de la región (70%) consumió menos de 5 DDD de ansiolíticos por mil habitantes por día. (Naciones Unidas, 2011).

Un estudio colombiano que evaluó las prescripciones de cualquier ansiolítico o hipnótico, realizadas a pacientes ambulatorios en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013 en una población de 3,5 millones de personas. Encontró que el número de pacientes que recibieron los medicamentos estudiados varió de 11,097 a 19,231 entre 2008 y 2013. Los medicamentos más utilizados fueron clonazepam (el 44,1% de las formulaciones), alprazolam (31,2%) y lorazepam (13,2%). El valor facturado de ansiolíticos pasó de 207.673,63 dólares en 2008 a 488.977 dólares en 2013, con un crecimiento del 135,4%. (Machado Alba, 2015).

Una encuesta realizada en Uruguay, realizada por estudiantes de medicina a pacientes internados en salas de medicina y cirugía en el Hospital de Clínicas, 57% de los pacientes encuestados habían consumido alguna vez BZD y la mayoría por un período prolongado (de años). La automedicación constituyó un 16%, un gran porcentaje de pacientes no había vuelto a controlarse con el médico prescriptor y la mayoría de las prescripciones fueron realizadas por médicos generales. La indicación más frecuente fue el insomnio (38%), seguida por la ansiedad (11%) y un porcentaje importante (33%) no recordaba o no sabía la indicación. Esta investigación puso de manifiesto los principales problemas y riesgos asociados con las BZD como el uso extendido, prolongado, la automedicación y la falta de monitorización. (Dominguez, 2016).

En este propio país la VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas del año 2014 reveló que el 27,2% de la población estudiada había consumido alguna vez en su vida BZD. Dos de cada diez lo hizo sin prescripción médica y cuando la hubo, sólo en el 37% de los casos un psiquiatra fue quien hizo la prescripción. (Naciones Unidas, 2014,2015).

En otra investigación uruguaya evaluó el consumo de BZD en su medio. Este incluyó el 62% de la población uruguaya entre el 2010 y 2012 y concluyó que el consumo global fue de 110,28

DHD (Dosis Diaria Definida/ 1,000 habitantes /día). Las BZD más consumidas fueron las ansiolíticas en el primer lugar alprazolam, seguidas por clonazepam y BZD hipnóticas como flunitrazepam. (Speranza et al, 2015).

En un estudio realizado en Chile se indica que la tasa de consumo de benzodiazepinas en la población general adulta del Gran Santiago fue del 3,8 %, con una mediana de 24 meses, lo que indica un uso más o menos crónico. Este consumo corresponde en más del 88 % a uso por prescripción médica, dado control existente en el momento del estudio. El 57,3 % de las personas que consume reconoce hacerlo por un problema psiquiátrico. Los factores que se asociaron al consumo fueron el sexo femenino; la edad, con diferencias significativas para los dos grupos mayores, la presencia de trastorno mental común y la percepción de estar enfermo, ya sea mental, físicamente o ambos (Fritsch Montero et al, 2005).

Dentro de los escasos estudios nacionales, en el trabajo realizado por Cuellar Chávez (2017), se pudo evidenciar el consumo de benzodiazepinas en el Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016. En el se estimó el consumo de las benzodiazepinas orales alprazolam, diazepam y clonazepam , en la gestión 2016 el alprazolam tuvo un consumo de 6,4 333 DDD/ 1000 hab./ días, el clonazepam 3,1367, y el diazepam 1,2669 DDD/ 1000 hab./ días con el valor más bajo de las tres benzodiazepinas. El consumo total de ellas se comportó con un 10,8369 DDD/1000 hab./ días. Predominaron los pacientes adultos mayores con un 38,6%, la media de edad del grupo fue de 53,5 años+ 17,8, con mediana de 60 años y constituidas principalmente por mujeres (24,4%). En el se identificó que la no disponibilidad de diagnóstico para el cuál se prescribieron las BZD fue la característica más frecuente con 24,4 %, entre los diagnósticos el trastorno de la ansiedad generalizada con 15,6 %, el uso como relajante muscular en trastornos osteomioarticulares como la sacrolumbalgia, la cervicalgia con 8,9 % y 6,7 %.

Dentro de la C.S.B.P. se presume que de acuerdo al requerimiento de Benzodiazepinas para la adquisición a través del proceso de Licitación, esta se ha incrementado cada año, por lo que surge la necesidad de identificar si la prescripción y el uso es racional en la Consulta Externa del Policonsultorio La Paz de la C.S.B.P.

El uso de las benzodiazepinas no solo trae consigo el efecto farmacológico deseado, también implica que sus consumidores se exponen a todos sus efectos adversos. Entre estos se han descrito riesgo de dependencia, riesgo de aumento de caídas y recientemente, se han descrito algunos déficits cognitivos.

### **2.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál el patrón de uso de Benzodiazepinas en consulta externa del Policonsultorio La Paz - Caja Salud Banca Privada (2015-2017)?

### **2.2 Justificación**

Las Benzodiazepinas surgieron en la década de los 60 como medicamentos más eficaces y con mejor perfil de seguridad que sus antecesores, los barbitúricos, esta percepción de seguridad de su uso ha llevado, posiblemente, a un abuso de estos medicamentos, lo que amerita una reflexión a propósito de su lugar en la terapéutica actual. Esta reflexión es particularmente importante para actualizar las recomendaciones de su uso, tomando en cuenta poblaciones de riesgo, tiempo de utilización, adecuada y más estrecha monitorización del balance riesgo/beneficio (Danza, Cristiani, & Tamosiunas, 2009).

El interés actual por el creciente consumo de Benzodiazepinas se centra principalmente en evitar prescripciones innecesarias, incumplimiento del tratamiento, reacciones adversas e interacciones(Barberá et al., 2014).

Al tratarse de medicamentos controlados y de fiscalización nacional e internacional, la prescripción irracional (diferentes especialidades), conlleva a producir a los pacientes farmacodependencia. Si se considera que en muchos casos estos medicamentos son prescritos a poblaciones vulnerables. En la C.S.B.P. se observa una elevada prescripción de las Benzodiazepinas, pero se desconoce el consumo o utilización de las mismas. Se desconoce si el uso prescrito está en correspondencia con los protocolos establecidos y cómo es la utilización de las estas. Es por esta razón, que el presente trabajo pretende realizar un estudio que permita conocer las características del uso de Benzodiazepinas en consulta externa Policonsultorio La Paz, Caja Salud Banca Privada junio 2015 - junio 2017.

### **2.3 Beneficios**

El presente estudio permitió conocer las características de la prescripción y la utilización de las Benzodiazepinas, además de describir la tendencia del consumo, el tipo de paciente al que se prescriben, los diagnósticos además de la duración de los tratamientos. La identificación de este patrón de uso ayudará a la implementación de acciones que contribuyan el uso racional de estos medicamentos, con un mayor control y fiscalización tanto a nivel interno como por el Ministerio de Salud.

Así mismo los resultados obtenidos contribuyen a partir de su análisis evitar futuras prescripciones innecesarias, al conocer la prevalencia de los diagnósticos en los cuales se utiliza benzodiazepinas, los factores que inducen al incumplimiento del tratamiento, reacciones

adversas, interacciones y farmacodependencia; este análisis probablemente dé lugar a reducción de costos, mejoras en la planificación para la adquisición de estos medicamentos, entre otros beneficios.

Además estimulará la actualización de los protocolos vigentes en la institución.

## **2.4 Objetivo general**

- Analizar la utilización de benzodiazepinas orales, en consulta externa del Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada (2015-2017).

### **2.4.1 Objetivos Específicos.**

1. Determinar el consumo de las Benzodiazepinas orales en consulta externa del Policonsultorio La Paz - Caja Salud Banca Privada (2015-2017).
2. Caracterizar sociodemográficamente y clínica a los pacientes prescritos con Benzodiazepinas en consulta externa del Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada (2015-2017).
3. Evaluar las prescripciones de Benzodiazepinas orales en consulta externa del Policonsultorio La Paz - Caja Salud Banca Privada (2015-2017).
4. Analizar los factores que condicionan las prescripciones de Benzodiazepinas orales en consulta externa del Policonsultorio La Paz - Caja Salud Banca Privada (2015-2017).

## **5. Marco Teórico**

### **2.5 Benzodiazepinas**

Las Benzodiazepinas son sustancias farmacológicas de origen sintético empleadas principalmente para el control de enfermedades psicopatológicas (son tranquilizantes ansiolíticos e hipnóticos potentes y anticonvulsivantes); se absorben fácilmente por vía oral y no tanto así por vía rectal y parenteral. Su acción se debe a un aumento inhibitorio del GABA (Acido gamma-amino butírico) en el espacio interneuronal, que permite la entrada de iones cloruro en los receptores de la neurona, este efecto inhibe el impulso nervioso eléctrico bloqueando completamente la transmisión neuronal. Una vez cumplida su vida media y su función son biotransformados en el hígado y eliminados en su mayor parte por vía renal (70 a 90 %) y en menor cantidad por heces y sudor.

El nombre de Benzodiazepinas se debe a la presencia en su estructura química, del anillo benzodiazepínico, compuesto por un anillo de benceno unido a uno de diazepina de 7 miembros heterocíclicos.

Las diversas sustituciones en dicho anillo provocan cambios en el espectro y la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado, así como en las propiedades farmacocinéticas que influyen de manera decisiva, tanto en la distribución del medicamento como en la duración de su efecto.

La primera Benzodiazepina fue el clordiazepóxido(Gutiérrez, Arceo, & Mercado, 2013), nombrado inicialmente metaminodiazepóxido; descubierta en 1959 por el científico Leo Sternbach (1908-2005), sintetizada luego (1955) y comercializada a partir de 1957 con el nombre de Librium, derivado de las silabas finales de equilibrium. Se trata de un grupo de fármacos que



comparte sus efectos farmacológicos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes así como de inducir amnesia anterógrada (Domínguez, Collares, Ormaechea, & Tamosiunas, 2016).

Algunas pruebas realizadas con las Benzodiazepinas en animales, demostraron que el medicamento era un efectivo hipnótico, ansiolítico, y relajante muscular. De esta manera comenzó a comercializarse el Diazepam con el nombre de Valium, una versión simplificada del clordiazepóxido, seguido por otras Benzodiazepinas.

Las Benzodiazepinas además se caracterizan por ejercer un cuádruple efecto farmacológico: ansiolíticos, sedantes o hipnóticos, anticonvulsivos y miorelajantes. Estos cuatro componentes de efecto emergen en cada Benzodiazepina en proporción distinta, lo que determina su perfil de acción.

### **2.5.1 Mecanismo de acción.**

Las Benzodiazepinas son agentes depresores del sistema nervioso central, más selectivos que otras drogas como los barbitúricos, que actúan particularmente sobre el sistema límbico, comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos. Son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticas.

Algunos compuestos tienen acciones intermedias entre un agonista completo y un antagonista completo y se denominan agonistas o antagonistas parciales. El interés de los agonistas parciales del receptor benzodiazepínico radica en que con ellos no ocurre un efecto completo de tolerancia con el uso crónico es decir, dichos agonistas parciales muestran propiedades ansiolíticas con una reducida cantidad de sedación y menores problemas con dependencia y trastornos de abstinencia.

### **2.5.2 Farmacocinética.**

Todas las Benzodiazepinas son, en esencia absorbidas completamente, con excepción del clorazepato, el cual es descarboxilado por el jugo gástrico antes de su completa absorción. Las Benzodiazepinas y sus metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas, en un rango entre 70 y 90%. Pueden acumularse en el cuerpo y se metabolizan extensamente por sistemas enzimáticos microsomales del hígado. Esta biotransformación hepática de las Benzodiazepinas ocurre en tres pasos (Bajo, 2007):

- Reacción que modifica o remueve el sustituyente que por lo general se encuentra en la posición 1 ó 2 del anillo de la diazepina.
- Reacción de hidroxilación en la posición 3 que produce el metabolito activo.
- Reacción de conjugación, principalmente con ácido glucurónico. La semivida de eliminación varía entre un individuo y el otro, especialmente entre pacientes de la tercera edad.

Según la farmacocinética de las Benzodiazepinas, cabe destacar que se metabolizan intensamente en el hígado y al estar disminuido el efecto de primer paso hepático, se incrementa la biodisponibilidad de estos fármacos de alta extracción hepática, por lo cual aumenta su toxicidad ; es necesario tener en cuenta, además, que utilizan reacciones fase I para su metabolismo (oxidación-reducción- hidrolisis), enlentecidas en las personas mayores y ocasionan, por lo tanto, mayor duración de sus efectos. Con excepción del oxazepam y del lorazepam, las Benzodiazepinas se convierten en metabolitos activos, de modo que crece su tiempo de vida media y se altera la vida media biológica real de estas.

Aunque tienen un gran margen de seguridad, en una población de riesgo, hay que tener precaución por la mayor incidencia de efectos secundarios que ocasionan.

### **2.5.3 Aplicaciones terapéuticas.**

Ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, anticonvulsivantes, estado epiléptico, relajantes musculares, cuidados intensivos.

Medicación e inducción pre anestésica, para tratar el alcoholismo, los síntomas agudos de abstinencia, pre eclampsia y eclampsia.

#### ***2.5.3.1 Efecto ansiolítico.***

Dado el que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en los cuadros ansiosos, la actividad ansiolítica está relacionada con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel (Díaz-Peñaloza, 2017).

Tienen un consumo elevado, por la inmediatez de la respuesta en comparación con otros fármacos ansiolíticos.

En personas sanas y con dosis adecuadas no alteran la realización de ejercicios físicos y mentales; en pacientes con ansiedad, alivian la tensión subjetiva y síntomas objetivos (sudor, taquicardia, síntomas digestivos).

Un panel internacional de expertos en la farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definieron el uso de las Benzodiazepinas, especialmente en combinación con antidepresivos, como los principales fármacos en la terapia de los trastornos de la ansiedad. Los médicos suelen ser los que inician la prescripción de estos fármacos y luego la paciente continúa con

patrones de uso y automedicación, sin valorar que estos medicamentos poseen el riesgo de crear dependencia, tolerancia y posibilidad de inducir síntomas de abstinencia.

### ***2.5.3.2 Efecto hipnótico.***

Un agente hipnótico ideal sería aquel que inicia su acción con rapidez a la hora de dormir, que tenga una acción sostenida para facilitar el sueño toda la noche y ninguna acción residual a la mañana siguiente. El insomnio vespertino es por lo general ansioso y el matutino es depresivo.

Teniendo en cuenta sus fuertes efectos sedativos, las Benzodiazepinas se utilizan como hipnóticos, y a menudo algunas se prescriben para el tratamiento del insomnio, debido a que modifican la arquitectura normal del sueño. La mayoría de las Benzodiazepinas provocan acciones muy similares sobre el sueño sin variaciones significativas en su eficacia, y causan una sensación de sueño profundo y reparador. En general, cabe destacar que disminuyen la latencia del sueño y el número de despertares, por lo que aumenta el tiempo total de este.

### ***2.5.3.3 Sedantes.***

Se pueden aprovechar los efectos de las Benzodiazepinas antes de los procedimientos quirúrgicos, especialmente en quienes se presenten con ansiedad, por lo general, se administran dos horas antes de la cirugía (Gutiérrez et al., 2009), lo cual alivia la ansiedad, y al producirse amnesia ayuda a olvidar la incomodidad previa a la operación. El lorazepam puede ser usado también, antes de realizarse algún procedimiento odontológico.

### ***2.5.3.4 Anticonvulsivos y estados epilépticos.***

Poseen acción anticonvulsivante generalizada, son útiles frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos, convulsiones febriles, síndrome de abstinencia al alcohol y barbitúricos.

Algunas como el diazepam son eficaces en determinados tipos de epilepsia, especialmente en las crisis o ausencias y para evitar el estado epiléptico. Para esta acción se requieren altas concentraciones cerebrales (diazepam muy liposoluble). Su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener un índice terapéutico más favorable su empleo es más seguro.

Entre las Benzodiazepinas más frecuentemente usadas para controlar la epilepsia, se encuentran el diazepam y lorazepam, aunque en un meta análisis de 11 ensayos clínicos se concluyó que este último es superior en el tratamiento de epilepsia persistente. A pesar de ello, el diazepam tiene un tiempo de acción mucho más duradero que el lorazepam, quien a su vez tiene un efecto anticonvulsivo más prolongado. A pesar de ser el diazepam altamente liposoluble, tiene una gran afinidad proteica, por lo que su fracción no unida a las proteínas tiene un gran volumen de distribución, lo que equivale en el estado epiléptico a una duración de acción de solo 20 a 30 minutos. Otros anticonvulsivos incluyen el clobazam, clonazepam y el midazolam.

#### ***2.5.3.5 Relajante muscular.***

Poseen propiedades relajantes sobre los músculos, por lo que son útiles en el control de espasmos musculares como en el caso del tétanos, otros trastornos espásticos, así como la disfunción témporo mandibular, debido a que provocan relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos. Esta acción la ejercen sobre el Sistema Nervioso Central (no en la placa neuromuscular ni en el musculo esquelético).

#### ***2.5.3.6 Uso en cuidados intensivos.***

Las Benzodiazepinas pueden resultar muy útiles para tratar a los pacientes que reciben ventilación mecánica en aquellos con dolor intenso, aunque deben usarse con precaución por la probabilidad de depresión respiratoria en algunos casos. Para sedación en los procesos ligeramente dolorosos se utiliza el midazolam, por vía intravenosa, debido a su corta semivida.

#### ***2.5.3.7 Usos en odontología.***

Las Benzodiazepinas son fármacos que se prefieren por producir sedación, ya que disminuyen la tensión o ansiedad y relajan al paciente. En caso de que se requiera, se indica diazepam (5 mg la noche antes, 5 mg al levantarse y 10 mg dos horas antes del procedimiento dental)(Carrión Bolaños, Perea Pérez, Martín Cerrato, & Labajo González, 2007).

#### ***2.5.3.8 Usos no terapéuticos.***

Estos fármacos se usan recreacionalmente en la activación de las vías de gratificación dopaminérgicas del sistema nervioso central. Quienes abusan de estos, desarrollan un alto grado de tolerancia, así como subidas en escaladas de las dosis a niveles muy elevados. Su uso prolongado tiene el potencial de crear dependencia física y psicológica, además de añadir un riesgo de serios síntomas de abstinencia. La tolerancia y la dependencia de las Benzodiazepinas se crean con rapidez entre quienes las consumen, pues demuestran síntomas de abstinencia en tan solo tres semanas de uso continuo.

Una vez que se haya establecido una dependencia medicamentosa, el clínico tiende a establecer el consumo diario promedio de Benzodiazepinas por el paciente y comienza con

reducciones de aproximadamente 2 mg. No se recomienda añadir otras drogas a menos que haya una indicación específica para su uso.

#### **2.5.4 Reacciones adversas e interacciones medicamentosas.**

Los efectos indeseables que pueden aparecer con el uso o administración de Benzodiazepinas incluyen: somnolencia, sedación, ataxia, disartria, disminución de las habilidades psicomotoras, confusión, astenia muscular, amnesia anterógrada, vértigo, malestar estomacal, visión borrosa y otros cambios en esta, dolor de cabeza, confusión, depresión, trastornos de la coordinación y del ritmo cardiaco, temblor, debilidad, efecto resaca (tambaleos), sueños inusuales o pesadillas, dolor de pecho, ictericia, reacciones paradójicas, tolerancia cruzada (alcohol). En ocasiones puede producir conducta agresiva y hostil, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, y por vía endovenosa rápida, hipotensión y depresión respiratoria.

Todas las Benzodiazepinas pueden provocar dependencia psicológica(Cañasa & Lunab, 2006) y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia de instauración lenta tras la supresión del fármaco, que es más intenso mientras mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongadas el tiempo de tratamiento.

El cuadro se asemeja a una recaída del estado ansioso original. Producen tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes apreciándose mejor cuando se dan dosis altas durante un tiempo prolongado. Las Benzodiazepinas de eliminación rápida tienen mayor tendencia a producir dependencia o fenómenos de rebote (ansiedad, insomnio) al suspender el tratamiento; las de eliminación lenta producen más sedación diurna; las de larga duración

(nitrazepam), tienen efectos colaterales que pueden persistir durante todo el día y las de duración intermedia (temazepam), poseen menos efectos duraderos al día siguiente de su administración.

La difenilhidantoína y fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam (Ibáñez, Alcalá, García, & Puche, 2008). Los fenómenos de desinhibición (euforia) así como los de depresión se potencian por el alcohol, antihistamínicos, barbitúricos y opioides. La sobredosificación de Benzodiazepinas generalmente se manifiesta por diferentes grados de depresión del Sistema Nervioso Central, que va desde la somnolencia hasta el coma. Son las sustancias que más se utilizan en un intento suicida.

Con el fin de evitar o reducir la dependencia provocada por las Benzodiazepinas, se deben indicar dosis mínimas eficaces, así como cursos cortos e intermitentes de tratamiento. Se ha de informar al paciente sobre la duración de dos a tres semanas de tratamiento para conseguir la eliminación total de los síntomas, pues no se reciben beneficios adicionales después del tratamiento y se incrementa el riesgo de dependencia (Cuadro 1).

*Cuadro N° 1 Riesgo de dependencia de las BZD en relación con la duración del tratamiento*

Duración del tratamiento	Riesgo de dependencia
Menos de 4 meses	Ninguno
De 5 a 12 meses	5 a 10%
De 2 a 4 años	25 a 45%
De 6 a 8 años	Alrededor del 25%

Fuente: Elaboración propia



### **2.5.5 Precauciones.**

El peligro de depresión respiratoria aumenta si se combina con otros depresores del Sistema Nervioso Central, (alcohol, barbitúricos, anestésicos y opiáceos).

Deben evitarse en el primer trimestre del embarazo.

En ancianos y pacientes con problemas hepáticos graves, los efectos indeseables son más frecuentes, por lo cual deben utilizarse Benzodiazepinas de eliminación rápida. Puede observarse aumento del riesgo de caídas y fracturas del cuello del fémur, así como reacciones paradójicas (excitación) y, ocasionalmente, alucinaciones.

### **2.5.6 Sobredosis.**

La sobredosis de Benzodiazepinas, en particular se combina con licor u opio, puede llevar a un estado de coma. El antídoto para todas las Benzodiazepinas es el flumazenilo 0,1 mg/ml inyectable, el cual, ocasionalmente, se usa de modo empírico en pacientes que se presentan a una sala de emergencia por pérdida de la conciencia inexplicada. Debe ser administrado por un personal médico entrenado para ello, pues el uso adecuado en situaciones de sobredosis puede reducir la probabilidad de que el paciente sea admitido a una unidad de cuidados intensivos.

### **2.5.7 Características del uso de benzodiazepinas.**

Son fármacos muy bien aceptados por su rapidez de acción, percepción de mejoría en el paciente, buena tolerancia y bajo coste, pero, aun siendo bastante seguras en dosis bajas, no están exentas de riesgos, al provocar, entre otros efectos secundarios, sedación excesiva, pérdida de memoria, deterioro cognitivo, alteraciones de coordinación y caídas con riesgo de fracturas. Además, su utilización indiscriminada ha producido una gran cantidad de usuarios crónicos, pues

con un uso continuado las Benzodiazepinas son susceptibles de producir tolerancia y dependencia(Vila, Royo, & Vila, 2012).

Se utilizan principalmente en el tratamiento del insomnio y la ansiedad. Son eficaces también como anticonvulsivantes, relajantes musculares o en la desintoxicación alcohólica. No tienen indicación como antidepresivo.

En tratamientos a corto plazo resultan eficaces, seguras y con una acción rápida. Pero en tratamientos prolongados pueden aparecer problemas de tolerancia (incluso al cabo de pocas semanas de tratamiento), dependencia, abuso y síndrome de abstinencia(Azparren Andía & Romero García, 2014).

Son fármacos adictivos. Según algunos autores, el abuso de las Benzodiazepinas es un problema silente. La deshabitación se debe realizar de forma progresiva, estableciendo con el paciente el protocolo de retirada a seguir y valorando, cuando sea necesario, otras alternativas (tratamientos psicológicos y/o farmacológicos).

Diversos factores favorecen la continuidad del tratamiento, uno fundamental es la resistencia al abandono por parte del paciente. Otros factores son la escasez de tiempo en la consulta y las dificultades para manejar la retirada.

### **2.5.8 Consecuencias del uso inadecuado de benzodiazepinas**

Las Benzodiazepinas son sustancias susceptibles de ocasionar farmacodependencia, además de producir tolerancia a los efectos sedantes y frecuentes interacciones al asociarlas con otros fármacos. El uso de Benzodiazepinas de vida media larga y la inadecuada dosificación de las de vida intermedia y corta se relaciona con caídas y fracturas en pacientes ancianos(Barberá, Avellana, & Moreno, 2007).

El uso prolongado de las Benzodiazepinas causa preocupación debido a la poca evidencia existente de eficacia prolongada, los trastornos de memoria y el riesgo de accidentes que se asocian a su uso y el posible abuso y dependencia que pueden causar(Busto, 2000).

## **2.6 Estudios de uso de medicamentos**

Desde hace tiempo la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de establecer una política nacional de medicamentos y la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluya estudios de utilización de medicamentos(Mourelle Furones, Gómez Mederos, Cordero Eíriz, Cruz Barrios, & López Aguilera, 2006). A esto se suma la disponibilidad de un amplio arsenal terapéutico y la preocupación de los costes de la atención a la salud, así como la creciente demanda de información clínico-epidemiológica sobre medicamentos ha generado un creciente interés por conocer qué, cuánto, cómo, etc., se utilizan los medicamentos, lo que se ha traducido en un aumento del número de Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) publicados en revistas científicas o presentados a congresos(Blanes Jiménez & García López, 1997).

Los primeros antecedentes en estudios de utilización de medicamentos se sitúan en la década de los 60 (Cañas, Cañas, Torre, & León, 2001)con el Drug Utilization Research Group (DURG) que nació en 1969 y se vinculó formalmente a la OMS diez años más tarde, con el objetivo prioritario de estandarizar la metodología de los EUM(López-Valcárcel et al., n.d.).

### **2.6.1 Definición.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) como aquellos que analizan «la comercialización, la distribución, la

prescripción y el uso de los medicamentos en una sociedad, con especial atención sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas». Sus objetivos se pueden concretar en la identificación de problemas en la utilización de los medicamentos y los factores que condicionan esa mala utilización(Pérez Fornos et al., 2010).

Estos estudios tienen por objeto examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica(Bolufer & Montero, 2004). La base principal para conseguir estos objetivos está constituida por el conocimiento de la utilización de los medicamentos y el análisis de sus variaciones a lo largo del tiempo, particularmente de aquellos grupos terapéuticos de gran consumo y en los que aparecen innovaciones terapéuticas(Hermosilla Nájera, Canut Blasco, Ulibarrena Sanz, Abásolo Osinaga, & Abecia Inchaurregui, 2003).

Otros objetivos de las EUM son: (OMS 2004, 94):

- elaborar directrices (criterios) acerca de la utilización correcta de los medicamentos.
- evaluar la efectividad de la farmacoterapia.
- aumentar la responsabilidad y rendición de cuentas en el proceso del uso de medicamentos.
- controlar los costos de los medicamentos.
- evitar los problemas relacionados con la medicación, como las reacciones adversas a los medicamentos, los fracasos terapéuticos, el uso en exceso o insuficiente de

medicamentos, la administración de dosis incorrectas y el uso de medicamentos no incluidos en el formulario.

- detectar aspectos en los que pueden necesitar más información y formación los proveedores de atención de salud.

## **2.6.2 Clasificación.**

### ***2.6.2.1 Estudios de la oferta de medicamentos.***

Proporcionan una descripción de cuál es el arsenal farmacoterapéutico disponible en un determinado ámbito (un país, un hospital, una organización sanitaria, etc.). Su interés radica en que:

– Ofrecen un marco de referencia para los estudios de consumo y pueden ayudar a entender los resultados de aquéllos, ya que la oferta puede ser un condicionante importante de los mismos.

– Permiten identificar problemas cualitativos (por ejemplo, de accesibilidad) derivados de la propia oferta.

### ***2.6.2.2 Estudios de consumo.***

Suponen un método relativamente sencillo de seguimiento para detectar problemas potencialmente importantes, cuantitativamente, de inadecuación en la utilización de medicamentos en un primer nivel de análisis, si bien su grado de fiabilidad no siempre es grande, porque no se tiene en cuenta la patología o la indicación en la que los medicamentos son utilizados. Por ello, para que los estudios de consumo cumplan su objetivo, es

imprescindible que se realicen de forma sistemática y continuada a lo largo del tiempo, lo que permitirá determinar tendencias de consumo en una población o ámbito dados.

### ***2.6.2.3 Estudios cualitativos y auditorías terapéuticas.***

Este tipo de estudios tiene como objetivo, no sólo describir el uso de los medicamentos en un ámbito determinado, sino identificar los factores relacionados con dicho uso, de manera que es un paso más respecto a los estudios de consumo, a efecto de contrastar las hipótesis que de ellos se han derivado.

### ***2.6.2.4 Estudios de Prescripción-Indicación y de Indicación-Prescripción.***

Estos estudios permiten profundizar en un potencial problema detectado y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos. En ellos se parte de una patología o indicación (indicación-prescripción) y se identifican las prescripciones asociadas a la misma, o bien se parte de un fármaco o grupo de fármacos (prescripción-indicación) y se analizan las indicaciones para las que son utilizados.

Los estudios prescripción-indicación se centran en ese binomio, parten de los datos de las prescripciones y de las indicaciones a ellas asociadas, valoran el grado de adecuación de la prescripción a la indicación. Un resultado de este tipo de estudios sería, por ejemplo, que el 30 por 100 de las prescripciones de un determinado grupo terapéutico son inadecuadas, pues no se justifican al no concordar con el protocolo terapéutico, bien por ser innecesarias o porque hay un tratamiento alternativo mejor. Se suelen aplicar a medicamentos nuevos, caros, de difícil manejo, y muy prescritos, para los que existen pautas claras de prescripción. Son muy útiles cuando el potencial de ahorro es alto: antibióticos; psicofármacos; omeprazol, entre otros muchos. Puesto que a partir de los datos de prescripciones evalúan si la indicación

es correcta, son capaces de detectar el uso inadecuado excesivo (sobreutilización), pero no detectan la infrautilización (López-Valcárcel et al., n.d.).

Una limitación práctica es que son muy demandantes de información, que no siempre existe o está disponible. Además de bases de datos fiables de historias clínicas y prescripciones, requieren que existan protocolos o guías de adecuación inequívocas.

#### ***2.6.2.5 Indicadores.***

Para llevar a cabo estos estudios son precisos unos indicadores adecuados que permitan realizar comparaciones de los resultados en el ámbito nacional e internacional. En este sentido el primer indicador usado fue el número de envases consumidos de una especialidad farmacéutica concreta, por ser una fuente de datos fácil de obtener y manejar para obtener un estudio estadístico (Pastor García, Eiros Bouza, & Mayo Iscar, 2002).

Los parámetros de medida utilizados en los estudios de consumo pueden ser cantidades dispensadas (número de envases, unidades de dosificación [tabletas, inyectables], unidades de peso del principio activo [mg, g, etc.], o sencillamente, número de prescripciones). No obstante, estos parámetros pueden variar según el medicamento considerado o a lo largo del tiempo, y no permiten comparaciones con datos de estudios publicados. Sin embargo, para evitar los problemas e inconvenientes de las unidades de medidas tradicionales, el Centro para la Metodología estadística de los medicamentos, en el Instituto Nacional de Salud Pública de Noruega desarrolló una unidad técnica de medida denominada dosis diaria definida (DDD), que se define como “la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo considerado”.

#### ***2.6.2.6 Dosis Diaria Definida.***

La clasificación anatómica terapéutica de medicamentos ATC contiene 14 divisiones principales o grupos anatómicos, cada uno de ellos se subdivide en otros niveles que corresponden a subgrupos terapéuticos, quimioterapéuticos y, un último nivel, que identifican al principio activo (Salcedo, Ambrosio, & Ramón, 2009). Al igual que las DDD, esta clasificación se revisa y actualiza anualmente por WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology (Heineck, Schenkel, & Idal, 1998) en colaboración con el Nordic Council on Medicines. La clasificación ATC y la DDD como unidad de medida son el patrón de oro para la investigación comparada de la utilización de medicamentos en el ámbito internacional, nacional o local (Miñana, 2012). Dosis Diaria Definida (DDD)

#### ***2.6.2.7 Concepto.***

Se define como la “Dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos”. No refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita, aunque se intenta que sea lo más aproximada posible según datos de la bibliografía, del fabricante y de la experiencia con el fármaco, de ahí que para los medicamentos de reciente comercialización exista un período de tres años en que se puede modificar su DDD, tras el cual se procura que las modificaciones sean mínimas (Álvarez Luna, 2004).

#### ***2.6.2.8 Cálculo del consumo en DDD.***

La información sobre consumo de medicamentos obtenida de las fuentes habituales (sistemas de seguridad social, autoridades sanitarias, etc.) (Capell & Laporte, 2015) se expresa habitualmente como el número de unidades de cada presentación facturada o vendida. Para dar una idea de la



fracción de población expuesta a un determinado fármaco o grupo de fármacos, el consumo medio se expresa en DDD por 1.000 habitantes y por día.

Para el cálculo del consumo en hospitales se aplican las mismas reglas, pero se expresa el consumo en forma de DDD/100 camas-día. La cifra resultante es una estimación cruda de la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado medicamento durante su estancia hospitalaria, o del porcentaje de pacientes tratados con un fármaco determinado durante un cierto período de tiempo.

### **2.6.3 Consideraciones en la interpretación de los EUM.**

Aunque la validez externa de los EUM se ve limitada por las características intrínsecas de la zona donde se realizan, se considera importante su publicación como medio de difusión de este tipo de investigación (Carrera et al., 2002).

Hay una serie de factores que se deben tener en cuenta a la hora de interpretar los EUM que pueden ser causa de sesgo:

- Los datos de consumo pueden estar sobrestimados ya que no todos los medicamentos vendidos son consumidos.
- La adquisición de medicamentos puede hacerse en distinta población de la de residencia. Esto no tiene repercusión cuando se estudia al total de la población, pero no ocurre lo mismo cuando se trata de grupos más pequeños de población.
- Los resultados dan un dato de porcentaje de uso de un medicamento referido a la población total, pero éste puede estar siendo utilizado por grupos determinados de población. Al hacer comparaciones habría que tener en cuenta factores en el uso de medicamentos, como edad, sexo, factores sociodemográficos.

– Al hacer estudios comparativos entre distintos países hay que tener en cuenta una serie de características inherentes a cada uno de ellos como son:

- En algunos países los Servicios de Farmacia de los hospitales disponen de venta al público y convendría especificar si estas ventas se han incluido o no.
- Algunos medicamentos como preparados vitamínicos, minerales, vacunas, productos de diagnóstico, se clasifican como medicamentos o no, dependiendo de los países.
- Las dosis que presentan en asociación suelen variar de un país a otro, excepto para algunas asociaciones estandarizadas como trimetoprim/sulfametoxazol, levodopa/inhibidor de la descarboxilasa, estrógeno/ progestágeno, por lo que habría que especificar las dosis en cada caso.

Los valores de las DDD propuestos por la OMS son los siguientes: diazepam vía oral 10 mg, diazepam y clonazepam vía oral 8 mg. La DHD corresponde a la dosis diaria definida (DDD) por mil habitantes/día.

## **2.7 Bolivia, el contexto del medicamento y su regulación**

El artículo 39 de la Constitución de la Política del Estado, numeral I establece que El Estado garantizará el servicio de salud pública, y reconoce el servicio privado, regulará y vigilará la atención de calidad; en su artículo 37 prioriza la promoción y prevención de las enfermedades. Asamblea Constituyente, 2007.

Así mismo la Ley del medicamento No.1737, en su capítulo I establece que la Política de Medicamentos en Bolivia debe cumplir los siguientes objetivos: “disponer de medicamentos que garanticen inocuidad, eficacia, y calidad demostrada, evitando la presencia de fármacos de dudosa calidad, ineficiencia farmacológica o de riesgo terapéutico; además de facilitar y promover el uso racional del medicamento” (pág. 1). Además que en el capítulo III define como

fines garantizar medicamentos que tengan calidad y eficacia comprobada, preservando que la relación beneficio -riesgo sea favorable a la salud y que sean accesibles a todos los habitantes del país. (Ministerio de Salud y Previsión Social, 1996.)

Así mismo el decreto supremo N° 25235 que establece el reglamento a la ley del medicamento, normas farmacológicas, normas de buenas prácticas de manufactura de la industria farmacéutica, normas éticas para la promoción de medicamentos, normas generales para medicamentos de venta libre, reglamento de la Comisión Farmacológica Nacional, reglamento de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, manual para registro sanitario, lista básica de medicamentos para el turno farmacéutico, manual de farmacias y normas para medicamentos naturales, tradicionales y homeopáticos.

Los servicios de salud en Bolivia se organizan en el sistema público, instituciones privadas y seguros de salud.

La Caja de Salud de la Banca Privada (CSBP) es uno de los Entes Gestores de Seguridad Social en Bolivia que presta servicios de seguridad social en el régimen de corto plazo: enfermedad común, maternidad y riesgos profesionales.

La CSBP es una institución con alcance nacional, está organizada con una Oficina Nacional con sede en la ciudad de La Paz, tres Administraciones Regionales asentadas en La Paz, Cochabamba y Santa Cruz. También cuenta con cinco Agencias Regionales con asiento en Oruro, Potosí, Sucre, Tarija y Trinidad, además, tiene una Oficina en la ciudad de Cobija.

La Misión: “Proteger la salud de nuestra población asegurada con calidad humana, profesional y tecnológica, contribuyendo a mejorar su bienestar”.

La Visión: “Ser una institución de excelencia en las prestaciones de salud”.

En las gestiones 2015, 2016, 2017 contaba con 99.614 asegurados promedio.

La institución para las normas de prescripción, listados esenciales, suministro se rige por el marco legal existente en el país. Esto incluye la normativa relacionada con la prescripción de benzodiazepinas: Ministerio de Salud y Deportes (2003).

## **Diseño metodológico**

### **2.8 Tipo de diseño.**

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal y tipo retrospectivo (según el origen de los datos)

Estudio de utilización de medicamentos de tipo de consumo, de prescripción-indicación con elementos de esquema terapéutico y factores que condicionan la prescripción.

### **2.9 Lugar y período.**

Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017)

### **2.10 Población de estudio y muestra.**

#### ***Población.***

Todos los asegurados de la Caja de Salud de la Banca Privada Policonsultorio La Paz con prescripciones de Benzodiazepinas, durante la gestión 2015 a 2017.

#### ***Muestra.***

Todos los asegurados de la Caja de Salud de la Banca Privada (CSBP) Policonsultorio La Paz prescritos con Benzodiazepinas orales y atendidos en Consulta Externa, durante la gestión junio 2015 a junio 2017.

Para el objetivo 1 relaciones con el consumo se trabajó con todas las prescripciones incluidas en el sistema integrado SAMI de la CSBP.

Para dar salida a los objetivos 2, 3 y 4 relacionado con la evaluación de la calidad de la prescripción la muestra estuvo compuesta por todos los pacientes que se les prescribe

Benzodiazepinas (vía oral), la variable es de tipo cualitativo y la determinación del tamaño muestral se realizó a partir del uso de la fórmula del cálculo del tamaño muestral para proporciones.

El tamaño de muestra se lo puede calcular a través de la siguiente fórmula estadística de muestreo descriptivo-cualitativo de Aguilar (2005) para poblaciones finitas (cuando se conoce el total de unidades de observación que la integran):

Donde:

$p$  = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia.

$q$  = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio ( $1 - p$ ). La suma de la  $p$  y la  $q$  siempre debe dar 1.

$n$  = tamaño de la muestra.

$N$  = tamaño de la población.

$Z$  = valor de  $Z$  crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.

$d$  = nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio. (Aguilar, 2005).

Datos considerados para el cálculo del tamaño muestral:

$p$  = Proporción de dispensación de benzodiazepinas (0,03) del total de medicamentos dispensados (Anexo 1)

$q$  = Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio  $(1-p)$ .  $(1-0,03= 0.973)$

$n$  = Tamaño de la muestra.

$N$  = Tamaño de la población (111.483) referida al número de prescripciones dispensadas que se realiza en la institución en el período.

$Z$  = Valor de  $Z$  crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.  $(95\%= 1,96)$ .

$d$  = Nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado.  $(95\%= 0.05)$ .

Tamaño de muestra:

Formula estadística de muestreo descriptivo-cualitativo de Aguilar:

$$n=(NZ^2 pq)/(d^2 (N-1)+Z^2 pq)$$

Remplazando los datos:

$$n=(111.483* [1.96]^2*0,03*0,97)/( [0.05]^2 (111.483-1)+ [1.96]^2*0,03*0,97)$$

$$n=46$$

$n$ = Tamaño muestral de historias clínicas de pacientes a revisar será de (46), del total de la población que acudió a la Consulta Externa del Policonsultorio de la C.S.B.P. en el período de 2015 al 2017.

### 2.10.1 Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 20 años asegurados de la Caja de Salud de la Banca Privada Policonsultorio La Paz prescritos con Benzodiazepinas orales y atendidos en Consulta externa, durante la gestión 2015 a 2017.

Se incluyeron las prescripciones de los medicamentos clasificados como Benzodiazepinas según ATC, incluidos en el LINAME y dosificados por vía oral.

*Cuadro N° 2 Benzodiazepinas orales disponibles según ATC y DDD*

<b>ATC</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Forma farmacéutica y presentación disponible en LINAME</b>	<b>DDD</b>	<b>Unidad</b>
N05BA	Derivados de benzodiazepinas			
N05BA12	Alprazolam	Comprimido ranurado 0,5 mg	1	mg
N03AE01	Clonazepam	Comprimido ranurado 2 mg	8	mg
N05BA01	Diazepam	Comprimido ranurado 5 mg	10	mg
N05BA01	Diazepam	Comprimido ranurado 5 mg	10	mg



### 2.10.2 Criterios de exclusión.

Pacientes prescritos con Benzodiazepinas de otra vía de administración y con otras pertenecientes al grupo que no fueron seleccionadas.

Pacientes menores a 20 años.

#### Cuadro N° 3 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Se seleccionaron un grupo de variables con el fin de dar cumplimiento a los objetivos trazados

Nombre de la Variable	Tipo de la Variable	Categorías	Descripción Operacional	Indicador
Consumo total de Benzodiazepinas orales	Cuantitativa continua	Número de DDD/1000 habitantes-día de BZD orales	Consumo total en DDD de benzodiazepinas seleccionadas en función del 1000 habitantes día según el Nordic Council on Medicines definición de DHD	No de DDD/1000hab/día =Consumo de BZD orales durante un periodo de tiempo (g)" DDD (g) x No. de días del período x No. de habitantes x1000
Consumo de alprazolam	Cuantitativa continua	Número de DDD/1000 habitantes-día de alprazolam	Consumo total en DDD de alprazolam en función del 1000 habitantes día según el Nordic Council on Medicines definición de DHD	No de DDD/1000hab/día =Consumo de alprazolam durante un periodo de tiempo (g)" DDD (g) x No. de días del período x No. de habitantes x1000
Consumo de clonazepam	Cuantitativa continua	Número de DDD/ habitantes-- día de clonazepam	Consumo total en DDD de clonazepam en función del 1000 habitantes día según el Nordic Council on Medicines definición de DHD	No de DDD/1000hab/día =Consumo de clonazepam durante un periodo de tiempo (g)" DDD (g) x No. de días del período x No. de habitantes x1000

Consumo de diazepam	Cuantitativa continua	Número de DDD/habitantes-- día de diazepam	Consumo total en DDD de diazepam en función del 1000 habitantes día según el Nordic Council on Medicines definición de DHD	No de DDD/1000hab/día =Consumo de diazepam durante un periodo de tiempo (g)" DDD (g) x No. de días del período x No. de habitantes x1000
Edad	Cuantitativa discreta	20 - 30 31 - 40 41 - 50 51 - 60 61 - 70 71 - 80	Tiempo en años cumplidos	% de pacientes según grupos etáreos.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según genero de procedencia del paciente	% de pacientes según genero
Diagnóstico de prescripción de la BZD	Cualitativa nominal	Ansiedad generalizada Insomnio Epilepsia Relajación muscular Sedante Uso en odontología	Patología para lo cual fue indicado el tratamiento con Benzodiazepinas	% de pacientes según diagnóstico
Prescripción	Cualitativa nominal	Adecuada: cuando corresponde con lo establecido.  Inadecuada: cuando no se corresponde la indicación y/o la pauta con lo establecido.	Se refiere al correcto uso, de acuerdo a la correspondencia con la indicación y la pauta terapéutica según lo referido en el protocolo elaborado para la investigación (Anexo 3). Si corresponde la indicación terapéutica.	% de prescripciones según adecuación.
Pauta terapéutica	Cualitativa nominal dicotómica	Adecuada: cuando los elementos de la pauta son correctos de acuerdo a lo establecido.	Se refiere al correcto esquema terapéutico, de acuerdo a la correspondencia de la dosis, el intervalo y la duración del tratamiento, lo	% de prescripciones según adecuación de la pauta terapéutica.

		Inadecuada: cuando alguno de los elementos de la pauta no corresponde de acuerdo a lo establecido.	referido en el protocolo elaborado para la investigación (Anexo 3).	
Dependencia a uso previo	Cualitativa nominal	Si No	Prescripciones anteriores o uso mayor a tres meses Prescripción menor a tres meses	% de pacientes según uso previo.
Trastorno del Sistema Nervioso Central	Cualitativa nominal politómica	Depresión Trastorno obsesivo compulsivo Trastorno de personalidad Retraso mental Demencia	Según otra patología del Sistema Nervioso Central, presente en el paciente al tiempo de consumir la Benzodiazepina	% de pacientes según trastorno asociado.
Especialidades que prescriben	Cualitativa nominal politómica	Psiquiatría Neurología Medicina Interna Medicina general Médico del dolor	Según la especialidad de origen de la prescripción	% de prescripciones según especialidad.

### **3. Técnicas de procedimiento**

#### **3.1 Recolección de la información.**

##### **3.1.1 Fuentes y estrategias de búsqueda de información.**

Se realizó una búsqueda de la bibliografía en cuanto a los estudios más importantes sobre el tema, publicados en los últimos años. En la estrategia de búsqueda, selección y manipulación de la información se utilizaron como palabras clave: "DHD", "DDD", "DDD/TID", "Estudio de consumo de medicamentos", "Dosis Diaria Definida", "EUM", "ATC", "Benzodiazepines", "Benzodiazepinas", "Consumption", "Consumo", "Drug Utilization Studies". Se realizó búsquedas en fuentes y sitios electrónicos como: Medline, Scielo, elservier.es y metabuscadores como [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com).

##### **3.1.2 Fuentes de recolección de la información y procedimientos**

La información será recolectada del período de estudio, teniendo como fuente el Sistema SAMI, las recetas e historias clínicas.

El Sistema Administrativo Médico Integrado (SAMI) registra la atención médica y de salud, almacena y clasifica la información médica-administrativa, permitiendo la modelación de documentos y/o formularios utilizados en la actualidad de manera convencional (escritura manual). Integra una serie de datos clínicos y administrativos sobre los cuales interactúa el personal de salud: médico, odontológico, enfermería, farmacia, laboratorio, técnicos en salud y personal administrativo.

El SAMI, es una herramienta de trabajo médico, clínico y sanitario, desarrollado en la Caja de Salud de la Banca Privada (CSBP) y adecuado a sus necesidades, diseñado para que los profesionales de salud, registren datos clínicos e información médica, resultante de su actuación

profesional desarrollada dentro la institución. El SAMI se convierte en el principal referente del acto médico para fines de medición de la calidad, auditoría médica y otros aspectos técnico-legales. Está compuesto por varios Módulos sobre los cuales interactúan los profesionales médicos, paramédicos, personal administrativo y de otras áreas de nivel ejecutivo, asesoramiento y control.

Para la determinación del consumo y dar salida al objetivo 2 la fuente fue el sistema Sistema Administrativo Médico Integral (SAMI). Por unidades dispensadas durante el período de estudio (2015 – 2017).

Para dar salida al resto de los objetivos se utilizaron las recetas e historias clínicas para la evaluación de la prescripción (indicación y pauta).

Para el objetivo 1, los datos de consumo en unidades físicas de las BZD seleccionadas se obtuvieron a partir de sistema SAMI de Farmacia.

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre Estudios de Utilización de Medicamentos, los consumos de las especialidades farmacéuticas se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD). Los datos presentados se han realizado con la versión ATC/DDD del año 2017. Para la descripción del consumo de BZD, se siguieron los siguientes pasos:

Se obtuvo el total de envases y de comprimidos dispensados de cada una de las Benzodiazepinas.

Los gramos totales consumidos del medicamento se calcularon mediante la multiplicación del número de unidades de cada producto por los gramos del principio activo de cada unidad de producto. (Anexo 2)

El total de la población es la correspondiente a la población afiliada al seguro, que se utilizó para el cálculo de la DDD.

Se utilizó la fórmula para calcular consumo expresado en DDD/1000 habitantes/día

$$\text{No de DDD/1000hab/día} = \frac{\text{Consumo en g en un periodo de tiempo}}{\text{DDD (g) x N}^\circ \text{ de días del período "y" x N}^\circ \text{ de habitantes x1000}}$$

Para los objetivos específicos relacionados con la calidad de la prescripción se seleccionaron las 46 historias clínicas por medio de un muestreo aleatorio simple y la generación de una tabla de números aleatorios. Las historias clínicas seleccionadas fueron revisadas por la autora para obtener los datos requeridos, los cuáles fueron recopilados en una hoja de electrónica de Microsoft Office Excel 2016.

Para valorar la calidad de la prescripción se evaluó las historias clínicas y se tuvo como referencia un patrón confeccionado a partir de diferentes fuentes bibliográficas sobre diagnóstico y uso de las Benzodiazepinas, guías de la práctica clínica, elaborándose una tabla resumen según patología y tipo de Benzodiazepina. (Anexo 4)

### **3.2 Procesamiento y análisis de la información**

Los datos obtenidos, se procesaron en una planilla electrónica diseñada en Microsoft Excel 2016. Se calcularon las DHD por métodos computarizados mediante una hoja de cálculo en Excel.

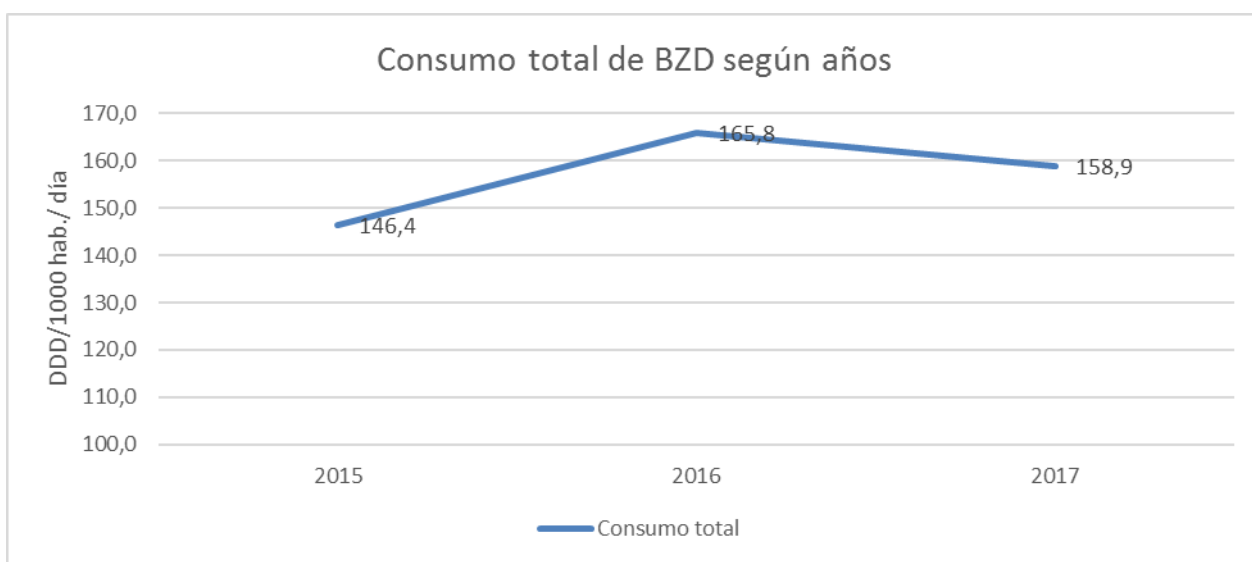
Se empleó para las variables cualitativas la frecuencia absoluta, relativa (porcentaje) Para las variables cuantitativas se utilizó la estadística descriptiva con la determinación del valor media, la mediana. Su representación en tablas y gráficos de acuerdo al tipo de variable.

### **3.3 Ética**

Durante la realización del presente trabajo se cumplió con las buenas normas y cumplimiento de la ética profesional correspondiente. Estuvo sujeto a los principios éticos, Ley No. 10083/72, ley del ejercicio profesional del Bioquímico farmacéutico, del Código Nacional de Salud y el Código de ética y demás normas legales. (BIOFARBO; 1995). Se mantuvo la confiabilidad de la información, solo se utilizó los datos con fines de investigación y publicación. Previa su realización se solicitó los permisos correspondientes de la institución donde se llevó a cabo la investigación.

#### 4. Resultados

Se estimó el consumo total de las Benzodiazepinas orales, en el período de 2015 a 2017. En la gestión 2015 el consumo total del grupo de las Benzodiazepinas orales presentes en el listado de la CSBP, fue de 146,4 DDD /1000 habitantes días; se produjo un incremento a 165,8 DDD/1000 habitantes días en el año 2016; el valor del consumo fue de 158,9 DDD/1000 habitantes días.



*Figura 1. Consumo total de benzodiazepinas orales expresado de DDD por 1000/ habitantes/días Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017)*



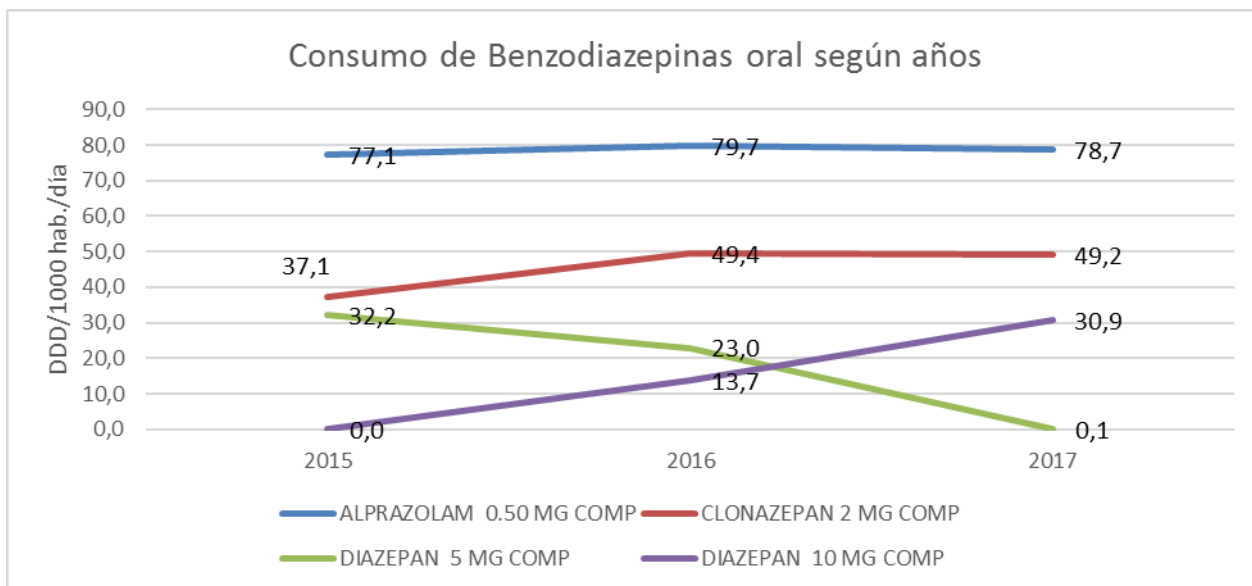
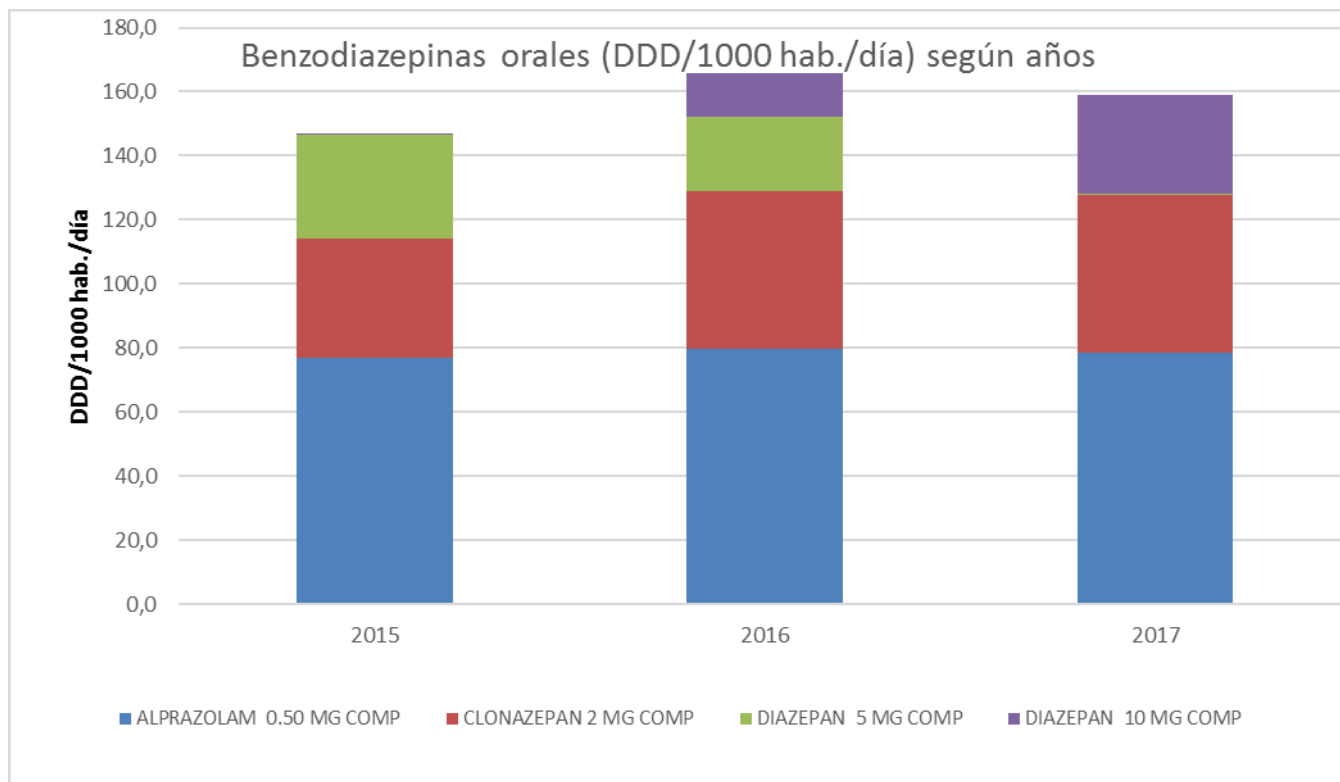


Figura 2. Consumo total de benzodiazepinas orales (alprazolam, diazepam y clonazepam) expresado de DDD por 1000/ habitantes/días Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017).

El Figura 3 muestra el comportamiento del consumo de cada una de las Benzodiazepinas (alprazolam, diazepam y clonazepam). El alprazolam es la BZD más consumida con una tendencia al crecimiento y valores entre 77,1, 79,6 y 78,7 DDD /1000 habitantes días, en los años 2015,2016 y 2017. El clonazepam 2 mg fue la segunda benzodiazepina más consumida con valores de 37,1 a 49,4 DDD / 1000 habitantes días, con un incremento de 12 DDD/1000 habitantes/ días en el período de estudio. Con relación a la presentaciones de diazepam de 5 y 10 mg como se evidencia que la presentación de 5 mg tiende a reducir su consumo en 32 DDD/ 1000 habitantes días. Por su parte el comprimido de 10 mg, incremento su consumo a 30,8 DDD/1000 habitantes días. Los valores de DHD para diazepam de 5 mg fue 55,2 DHD y 44,6 DHD para el diazepam de 10 mg. (Anexo 4).



*Figura 3.* Consumo total de benzodiazepinas orales (alprazolam, diazepam y clonazepam) expresado de DDD por 1000/ habitantes/días Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017)

La Figura 3 muestra que el valor de DHD para las Benzodiazepinas orales fue de 146,4 DHD para el año 2016, con predominio del alprazolam. Con un mayor incremento en el año 2016 con un valor de DHD de 165,8, en el año 2017 el valor de consumo total de las BZD es 158,9 DHD.

Tabla N° 1

Distribución de pacientes con prescripciones de Benzodiazepinas orales por sexo y año, Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada (2015-2017).

Sexo	Año						Total	
	2015		2016		2017		No	%
<b>Femenino</b>	11	68,8	6	40,0	10	66,7	<b>27</b>	58,7
<b>Masculino</b>	5	31,3	9	60,0	5	33,3	<b>19</b>	41,3
		100,0		100,0		100,0		100,0

En la Tabla 1, se observa que en el estudio predominó el sexo femenino a lo largo de todos los años con un 58,7 %, no obstante, en el año 2015 el número de prescripciones fue mayor en mujeres con (68,8%).

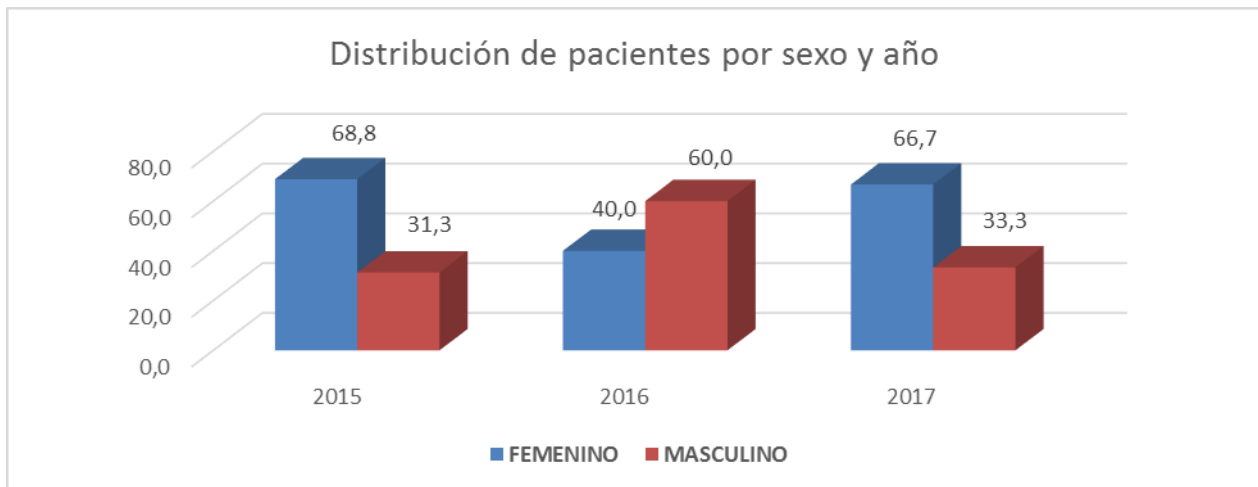


Figura 4. Distribución de pacientes según sexo y año, Consulta Externa del Policonsultorio La Paz, Caja de Salud Banca Privada, a (2015-2017)

Tabla N° 2

*Distribución de pacientes con prescripciones de benzodiazepinas orales, según diagnóstico, y año.*

DIAGNOSTICO	AÑO						Total	
	2015		2016		2017		No	%
	N°	%	N°	%	N°	%		
<b>Trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos</b>	2	12,5	6	40,0	3	20,0	11	23,9
<b>Otras dorsopatías</b>	4	25,0	0	0,0	5	33,3	9	19,6
<b>Migraña y otros síndromes de cefalea</b>	0	0,0	2	13,3	2	13,3	4	8,7
<b>Otros trastornos mentales y del comportamiento</b>	1	6,3	1	6,7	2	13,3	4	8,7
<b>Otros síntomas signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte</b>	0	0,0	2	13,3	1	6,7	3	6,5
<b>Trastornos de los tejidos blandos</b>	2	12,5	0	0,0	1	6,7	3	6,5
<b>Personas en contacto con los servicios de salud por otras razones</b>	1	6,3	0	0,0	1	6,7	2	4,3
<b>Trastornos de los nervios y de las raíces y de los plexos nerviosos</b>	1	6,3	1	6,7	0	0,0	2	4,3
<b>Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana [vih]</b>	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
<b>Faringitis aguda y amigdalitis aguda</b>	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
<b>Otras enfermedades del esófago, del estómago y del duodeno</b>	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
<b>Otras enfermedades del sistema nervioso</b>	0	0,0	1	6,7	0	0,0	1	2,2
<b>Otras enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo</b>	0	0,0	1	6,7	0	0,0	1	2,2
<b>Otras enfermedades del sistema urinario</b>	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
<b>Personas en contacto con los servicios de salud para procedimientos específicos y atención de la salud</b>	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
<b>Varicela y herpes zoster</b>	0	0,0	1	6,7	0	0,0	1	2,2
		100,0		100,0		100,0		100,0

La Tabla N° 2 nos indica que las principales prescripciones de las Benzodiazepinas orales en consulta externa del Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada son trastornos neuróticos,

relacionados con el *stress*, somatomorfos (24 %); dorsopatías (19,6 %), migrañas y cefaleas (8,7%).

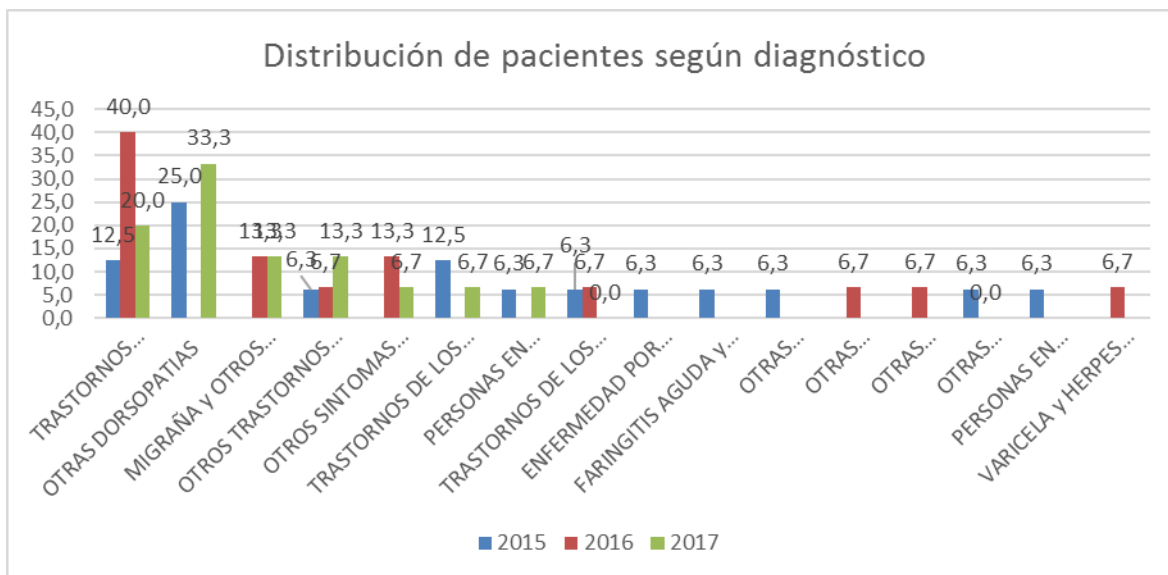


Figura 5. Distribución de pacientes con prescripciones de Benzodiazepinas orales, según diagnóstico, y año.

Tabla N° 3

Distribución de pacientes con prescripciones de Benzodiazepinas orales según grupo etáreo y año.

GRUPO ETAREO	AÑO							
	2015		2016		2017		No	
	N°	%	N	%	N	%	No	%
20 - 30	3	18,75	3	20,0	0	0,0	6	13,0
31 - 40	5	31,25	2	13,3	3	20,0	10	21,7
41 - 50	0	0,0	3	20,0	3	20,0	6	13,0
51 - 60	3	18,75	2	13,3	4	26,7	9	19,6
61 - 70	2	12,5	4	26,7	5	33,3	11	23,9
71 - 80	3	18,75	1	6,7	0	0,0	4	8,7
TOTAL	16	100,0	15	100,0	15	100,0	46	100,0

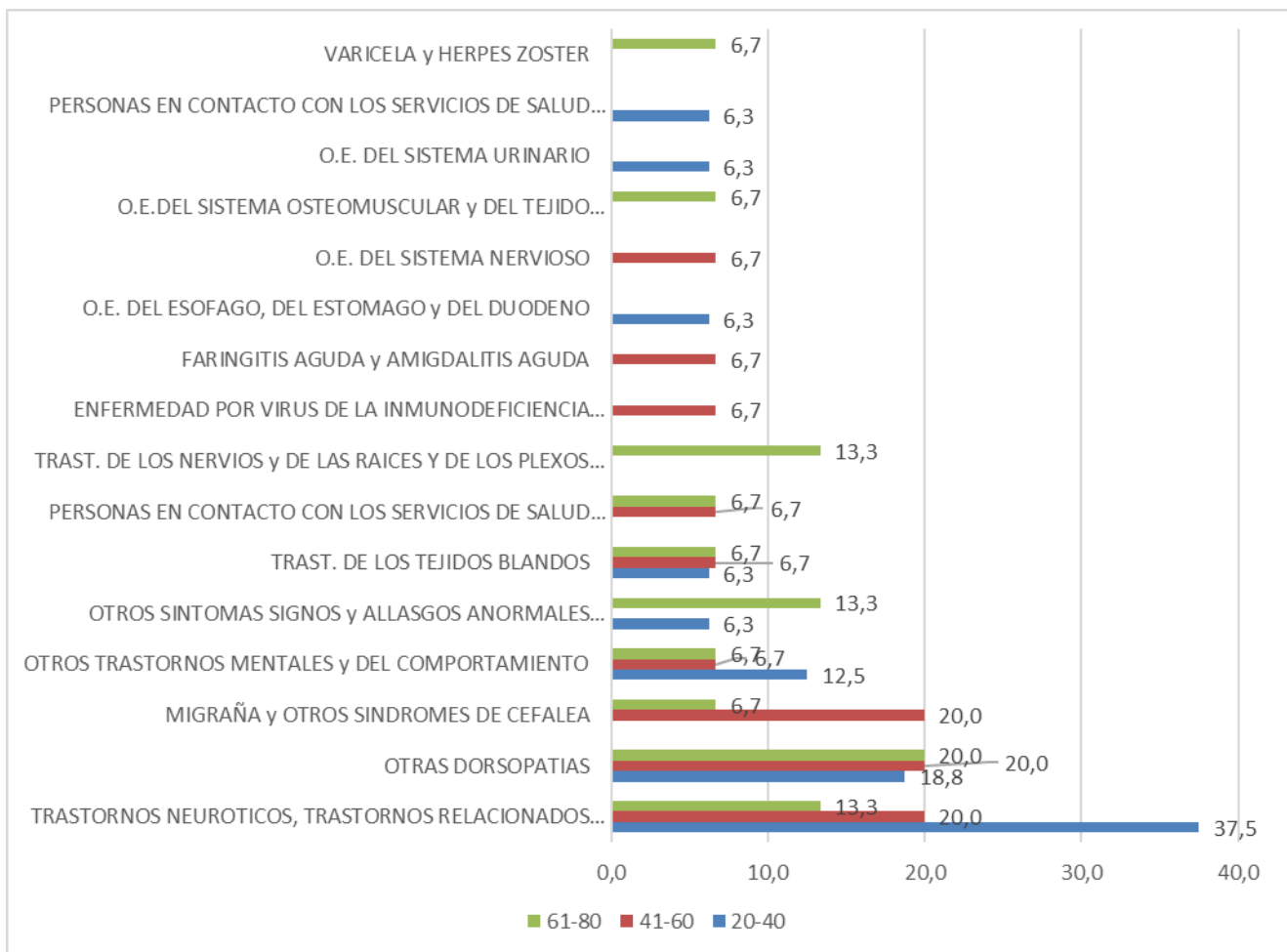
La tabla 3 nos indica que el grupo etáreo con mayor porcentaje de prescripciones de Benzodiazepinas orales de manera general fue 61 a 70 años ( 23,9%) seguido por el grupo de 31 a 40 con 21,7%.

La tabla N° 4 muestra los pacientes según el diagnóstico y grupo etáreo se puede destacar que los trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el stress y trastornos somatomorfos, son los diagnósticos donde se prescriben benzodiazepinas en todos los grupos etáreos de los 20 a 80 años 23.9%. Seguidos por las dorsopatías 19,6%, migraña y otros síndromes de cefalea 8,7%, así como también en trastornos mentales y del comportamiento 8,7%. Como también se evidencia en la Figura 6.

Tabla N° 4

Distribución de prescripciones de Benzodiazepinas orales en consulta externa del Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada 2015-2017 según diagnóstico y grupo etáreo.

DIAGNOSTICO	GRUPO ETAREO							
	20 - 40		41 - 60		61 - 80		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el stress y trastornos somatomorfos	6	37,5	3	20,0	2	13,3	11	23,9
Otras dorsopatías	3	18,8	3	20,0	3	20,0	9	19,6
Migraña y otros síndromes de cefalea	0	0,0	3	20,0	1	6,7	4	8,7
Otros trastornos mentales y del comportamiento	2	12,5	1	6,7	1	6,7	4	8,7
Otros síntomas signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte	1	6,3	0	0,0	2	13,3	3	6,5
Trastornos de los tejidos blandos	1	6,3	1	6,7	1	6,7	3	6,5
Personas en contacto con los servicios de salud por otras razones	0	0,0	1	6,7	1	6,7	2	4,3
Trastornos de los nervios y de las raíces y de los plexos nerviosos	0	0,0	0	0,0	2	13,3	2	4,3
Enfermedad por VIH	0	0,0	1	6,7	0	0,0	1	2,2
Faringitis aguda y amigdalitis aguda	0	0,0	1	6,7	0	0,0	1	2,2
Otras enfermedades del esófago, del estómago y del duodeno	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Otras enfermedades del sistema nervioso	0	0,0	1	6,7	0	0,0	1	2,2
Otras enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	2,2
Otras enfermedades Del sistema urinario	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Personas en contacto con los servicios de salud para procedimientos específicos y atención de la salud	1	6,3	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Varicela y herpes zoster	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	2,2
Total	16	100,00	15	100,00	15	100,00	46	100,00



*Figura 6.* Distribución de prescripciones de benzodiazepinas orales según diagnóstico y grupo etáreo.

Las especialidades con mayor prescripción de Benzodizepinas orales en el Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada 2015-2017 son psiquiatría 26,09%, medicina interna 23,9%, neurocirugía 17,4% y neurología 17,4%. Con una tendencia similar durante los años a excepción para neurocirugía donde el 2015 tuvo un 31,3 % de prescripciones, neurología en el 2017 con un 20 %.



Tabla N° 5

Distribución de prescripciones de Benzodiazepinas orales en el Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada 2015-2017 según especialidad y año.

Especialidad	AÑO						TOTAL	
	2015		2016		2017		N°	%
	N°	%	N°	%	N°	%		
Psiquiatría	3	18,8	7	46,7	2	13,3	12	26,09
Medicina interna	6	37,5	2	13,3	3	20,0	11	23,91
Neurocirugía	5	31,3	1	6,7	2	13,3	8	17,39
Neurología	0	0,0	5	33,3	3	20,0	8	17,39
Medicina general	2	12,5	0	0,0	3	20,0	5	10,87
Angiología	0	0,0	0	0,0	2	13,3	2	4,35
Total	16	100	15	100	15	100	46	100

Tabla N° 6

Distribución de prescripciones según tipo de Benzodiazepina oral y especialidad que la prescribe en el Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada 2015-2017.

BZD	Angiología		Medicina general		Medicina interna		Neurocirugía		Neurología		Psiquiatría		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	No	%
Alprazolam 0,50 mg	1	50,0	1	20,0	3	27,3	2	25	1	12,5	6	50,0	14	30,4
Clonazepam 2 mg	2	0,0	3	60,0	5	45,5	5	62,5	6	75,0	5	41,7	24	52,2
Diazepam 5 mg	0	0,0	0	0,0	3	27,3	0	0,0	1	12,5	0	0,0	4	8,7
Diazepam 10 mg	10	50,0	1	20,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	8,3	4	8,7
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

Se puede observar que la benzodiazepina más utilizada por los servicios de neurología 75%, neurocirugía 62,5% y medicina interna 60,0% es el clonazepam de 2mg; en psiquiatría 50,0% y angiología 50,0%, el alprazolam de 0,5 mg. Predomina la prescripción del clonazepam de 2 mg con un 52,2%. (Tabla 6).

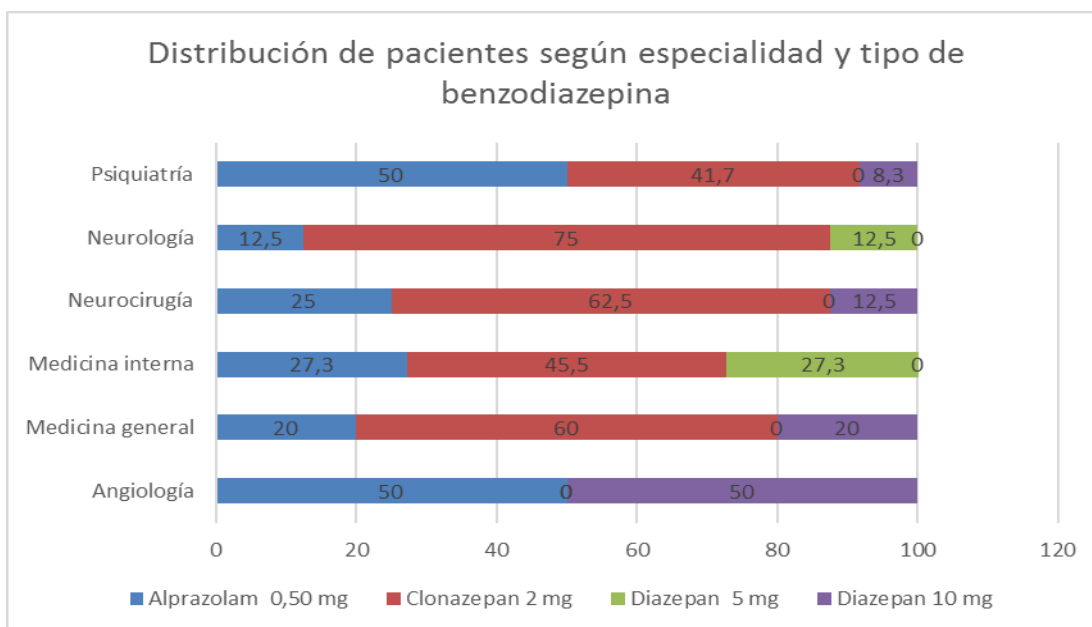


Figura 7. Distribución de prescripciones según tipo de BZD y especialidad.

Tabla N° 7

Distribución de prescripciones de benzodiazepinas orales según diagnóstico y especialidad

Diagnóstico	Especialidad												Total	
	Angiología		Medicina general		Medicina interna		Neurocirugía		Neurología		Psiquiatría		No	%
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
Enfermedad Por VIH	0	0,0	0	0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Faringitis aguda y amigdalitis aguda	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Migraña y otros síndromes de cefalea	0	0,0	0	0,0	1	9,1	0	0,0	3	37,5	0	0,0	4	8,7
Otras dorsopatías	2	100,0	1	20,0	2	18,2	4	50,0	0	0,0	0	0,0	9	19,6
Otras enfermedades del esófago, del estómago y del duodeno	0	0,0	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Otras enfermedades del sistema nervioso	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3	1	2,2
Otras del SOMA y del tejido conjuntivo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Otras Enfermedad del sistema urinario	0	0,0	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Otros síntomas signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio	0	0,0	0	0,0	1	9,1	0	0,0	2	25,0	0	0,0	3	6,5
Otros trastornos mentales y del comportamiento	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1	12,5	1	12,5	1	8,3	4	8,7
Personas en contacto con los servicios de salud para procedimientos específicos y atención de la salud	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Personas en contacto con los servicios de salud por otras razones	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	16,7	2	4,3
Trastornos de los nervios y de las raíces y de los plexos nerviosos	0	0,0	0	0,0	1	9,1	1	12,5	0	0,0	0	0,0	2	4,3
Trastornos de los tejidos blandos	0	0,0	1	20,0	2	18,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	6,5
Trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el stress y trastornos somatomorfos	0	0,0	1	20,0	1	9,1	0	0,0	1	12,5	8	66,7	11	24
Varicela y herpes zoster	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	2,2

	0													
Total	2	100	5	100	11	100	8	100	8	100	12	100	46	100

En cuanto a la distribución de prescripciones de benzodiazepinas según diagnóstico y especialidad, Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada 2015-2017, se tiene que las mayores prescripciones de la especialidad de neurología fueron por migraña y otros síndromes de cefalea 37,5%, neurocirugía por otras dorsopatías 50,0% y psiquiatría por trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el stress y trastornos somatomorfos 66,7%.

Tabla N° 8

Distribución de prescripciones según tipo de benzodiazepinas orales y dosis empleada

DOSIS	Farmaco								TOTAL	%
	ALPRAZOLAM 0.50 MG		CLONAZEPAN 2 MG		DIAZEPAN 5 MG		DIAZEPAN 10 MG			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
5	0	0,0	0	0,0	3	75,0	3	75,0	6	13,04
2.5	0	0,0	0	0,0	1	25,0	1	25,0	2	4,35
2	0	0,0	4	16,7	0	0,0	0	0,0	4	8,70
1	0	0,0	5	20,8	0	0,0	0	0,0	5	10,87
0.75	0	0,0	1	4,2	0	0,0	0	0,0	1	2,17
0.50	6	42,9	14	58,3	0	0,0	0	0,0	20	43,48
0.25	8	57,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	17,39
TOTAL	14	100,00	24	100,00	4	100,00	4	100,00	46	100,00

El alprazolam se prescribió a dosis de 0,25 y 0,5 mg (57,1 % y 42,9 %), el clonazepam fue prescrito a dosis de 0,5 mg (58,3 %), además de dosis de 1 y 2 mg (20,8 y 16,7 %). El diazepam en ambas presentaciones predominó su prescripción de 5 mg (75,0 %), aunque también la dosis de 2,5 mg fue empleada (25,0 %).

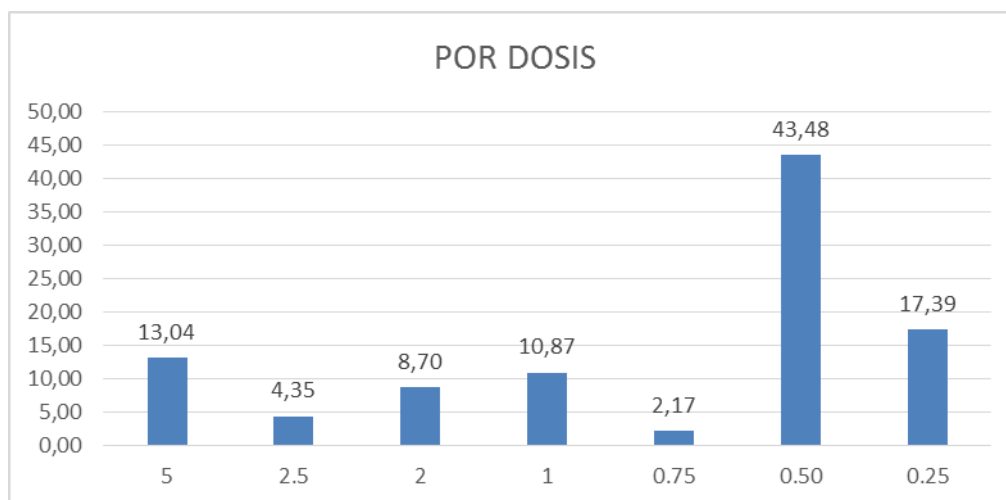


Figura 8. Distribución de prescripciones según tipo de Benzodiazepinas orales y duración de tratamiento.

Tabla N° 9

Distribución de pacientes según Benzodiazepinas orales y número de prescripciones.

N° prescripcio es	Benzodiazepinas								Total	
	Alprazolam 0.50 mg		Clonazepan 2 mg		Diazepan 5 mg		Diazepan 10 mg		No	%
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
1 A 5	7	50,0	8	33,3	3	75,0	3	75,0	21	45,7
6 A 10	4	28,6	10	41,7	0	0,0	1	25,0	15	32,6
11 A 17	3	21,4	6	25,0	1	25,0	0	0,0	10	21,7
TOTAL	14	100,00	24	100,00	4	100,00	4	100,00	46	100,00

En lo relacionado a la distribución de número de prescripciones según tipo de benzodiazepina en los pacientes como muestra la Tabla 9 y Gráfico 9. Se aprecia que el 32,6 % tiene más de 6 prescripciones, y el 21,7 % más de 11. Uno de los fármacos que tiene más prescripciones es el clonazepam con 10 pacientes (41,7 %) y 6 pacientes (25 %) con más de 6 y 11 prescripciones, respectivamente. La mitad de los pacientes con alprazolam han tenido más de 5 prescripciones, más de 6 (28,6 %) y más de 11, 3 (21,4 %).



*Figura 9.* Distribución de número de prescripciones según Benzodizepinas orales.

En lo relacionado a la distribución según tipo de benzodiazepina y duración de tratamiento de las prescripciones en el Policonsultorio La Paz-Caja Salud Banca Privada 2015-2017, en general el 41,6 % recibió benzodiazepinas por más de 30 días. El 42,8 % de los pacientes recibieron de alprazolam más de 30 días con 1 paciente con 60 días. Mientras el clonazepam fue prescrito por más de 30 días en el 50 % de los casos, de ellos 5 pacientes por 60 días y otro con 50 días.

Tabla N° 10

Distribución de prescripciones según tipo de benzodiazepinas orales y duración de tratamiento en Policonsultorio La Paz Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017.

Duración Tratamiento días	Benzodiazepinas									
	Alprazolam 0.50 mg		Clonazepan 2 mg		Diazepan 5 mg		Diazepan 10 mg		Total	
	N	%	No	%	No	%	No	%	No	%
3	1	7,1	0	0,0	1	25,0	0	0,0	2	4,3
4	1	7,1	1	4,2	0	0,0	0	0,0	2	4,3
5	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	1	2,2
6	1	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
7	1	7,1	1	4,2	1	25,0	0	0,0	3	6,5
8	1	7,1	4	16,7	0	0,0	0	0,0	5	10,9
10	1	7,1	1	4,2	1	25,0	0	0,0	3	6,5
15	1	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
17	0	0,0	1	4,2	0	0,0	0	0,0	1	2,2
20	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	50,0	2	4,3
29	1	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
30	0	0,0	4	16,7	0	0,0	1	25,0	5	10,9
31	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	1	2,2
35	0	0,0	1	4,2	0	0,0	0	0,0	1	2,2
39	0	0,0	2	8,3	0	0,0	0	0,0	2	4,3
40	4	28,6	4	16,7	0	0,0	0	0,0	8	17,4
50	1	7,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
60	1	7,1	5	20,8	0	0,0	0	0,0	6	13,0
<b>Total</b>	14	100,00	24	100,00	4	100,00	4	100,00	46	100,00

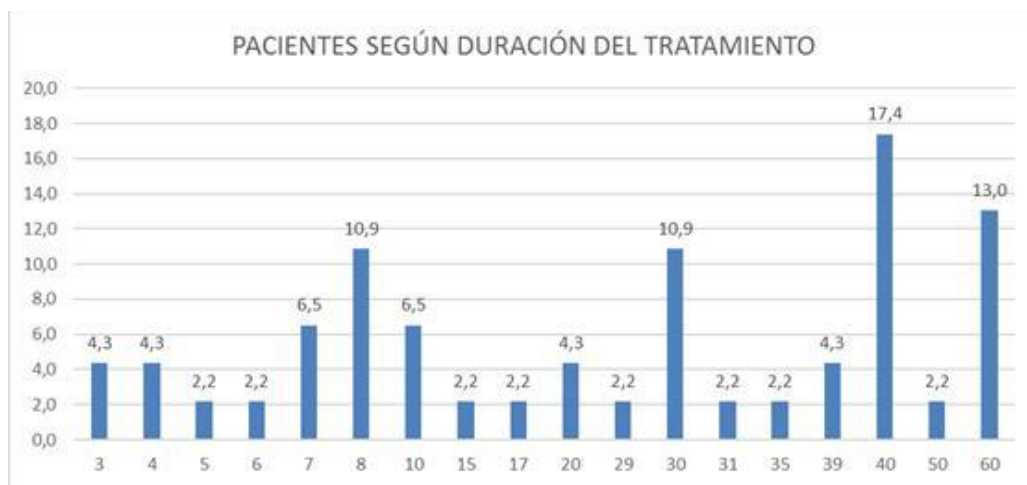


Figura 10. Distribución de prescripciones según duración de tratamiento.

Tabla N° 11

Distribución de benzodiazepinas orales según pertinencia del diagnóstico en el Policonsultorio La Paz Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017.

Pertinencia del diagnóstico	Adecuado		Inadecuada		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Alprazolam 0,50 mg</b>	10	21,7	4	8,7	14	30,4
<b>Clonazepan 2 mg</b>	0	0,0	24	52,2	24	52,2
<b>Diazepan 5 mg</b>	2	4,3	2	4,3	4	8,7
<b>Diazepan 10 mg</b>	3	6,5	1	2,2	4	8,7
<b>Total general</b>	15	32,6	31	67,4	46	100,0

La tabla 11 refleja la pertinencia de la prescripción de las benzodiazepinas de acuerdo al diagnóstico. Como se aprecia el alprazolam fue la benzodiazepina con 21,7 % de uso en diagnósticos adecuado, el clonazepan por su parte fue indicado de manera incorrecta en las 24 prescripciones en las que se empleó. El diazepam en su presentación de 5 mg se prescribió la mitad de las veces de forma correcta y la otra de manera inadecuada. La presentación de 10 mg se prescribió en diagnósticos adecuados en el 6,5 % de las prescripciones.



Tabla N° 12

Distribución de benzodiazepinas orales según adecuación de la dosis en el Policonsultorio La Paz Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017.

Adecuación del intervalo	Adecuada		Inadecuada		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Alprazolam 0.50 mg</b>	0	0,0	14	30,4	<b>14</b>	<b>30,4</b>
<b>Clonazepan 2 mg</b>	24	52,2	0	0,0	<b>24</b>	<b>52,2</b>
<b>Diazepan 5 mg</b>	4	8,7	0	0,0	<b>4</b>	<b>8,7</b>
<b>Diazepan 10 mg</b>	4	8,7	0	0,0	<b>4</b>	<b>8,7</b>
<b>Total general</b>	<b>32</b>	<b>69,6</b>	<b>14</b>	<b>30,4</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>

Con relación a la dosis el 69,6 % de las prescripciones de benzodiazepinas presentaron dosis adecuadas solo un 30,4 % fueron inadecuadas. Con predominio de las dosis incorrectas de alprazolam con 30,4 %, no así el clonazepam cuyas dosis fueron correctas (52,2 %), al igual que el diazepam en ambas presentaciones. (Tabla N° 12).

Tabla N° 13

Distribucion de benzodiazepinas orales según adecuación del intervalo de administración en el Policonsultorio La Paz Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017.

Adecuación de la dosis	Adecuada		Inadecuada		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Alprazolam 0.50 mg</b>	0	0	14	30,4	14	30,4
<b>Clonazepan 2 mg</b>	24	52,2	0	0,0	24	52,2
<b>Diazepan 5 mg</b>	4	8,7	0	0,0	4	8,7
<b>Diazepan 10 mg</b>	4	8,7	0	0,0	4	8,7
<b>Total general</b>	<b>32</b>	<b>69,6</b>	<b>14</b>	<b>30,4</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>

El intervalo de administración fue otro de los aspectos evaluados, 32 de las prescripciones (69,6 %) se prescribieron a intervalos de administración adecuados, y un 30,4 % de forma

inadecuada. Predominó las prescripciones adecuadas de clonazepam con relación al intervalo con 52,2 % y un 30,4 % de las inadecuadas correspondió al alprazolam. El diazepam se prescribió correctamente en ambas presentaciones.

*Tabla N° 14*

Distribución de benzodiazepinas orales según adecuación de la duración de administración en el Policonsultorio La Paz Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017.

Adecuación de la duración	Adecuada		Inadecuada		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Alprazolam 0.50 mg</b>	7	15,2	7	15,2	14	30,4
<b>Clonazepam 2 mg</b>	8	17,4	16	34,8	24	52,2
<b>Diazepam 5 mg</b>	4	8,7	0	0,0	4	8,7
<b>Diazepam 10 mg</b>	2	4,3	2	4,3	4	8,7
<b>Total general</b>	21	45,7	25	54,3	46	100,0

La duración del tratamiento representada en la tabla 13, el 54,3 % presentó una duración por encima de 15 días que es lo recomendado, el 45,7 % tuvo una duración adecuada. El clonazepam fue el que presentó una duración inadecuada en mayor porcentaje con 34,8 %, seguido del alprazolam con 15,2 %. El diazepam de 5 mg se utilizó con una duración adecuada 8,7 %, por su parte el de 10 mg fue utilizado en igual de ocasiones de forma correcta de acuerdo a la duración en 2 prescripciones (4,3 %) y otras dos de forma inadecuada.

Como muestra la figura 11, de las 14 prescripciones de alprazolam el 71,4 % tuvo adecuada la selección del alprazolam para indicación, y 8,6 % fue no adecuada. En el 100 % de las prescripciones de alprazolam la dosis y el intervalo fue inadecuado. Por su parte la duración tuvo 50 % de adecuación y de no adecuado.

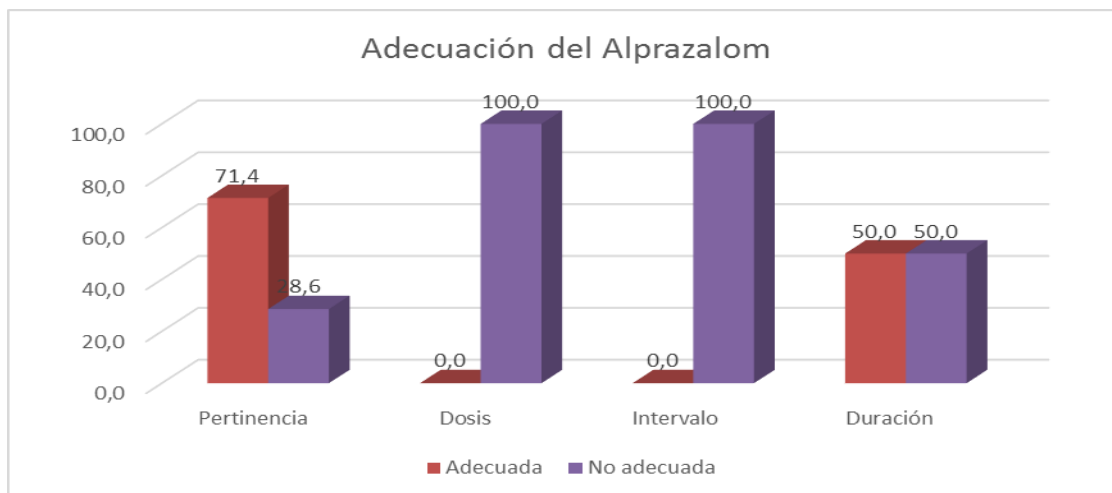


Figura 11. Distribución de prescripciones de alprazolam según la adecuación de la prescripción.

Por su parte el clonazepam tuvo todas las indicaciones incorrectas, no así las dosis y el intervalo que estuvo correcto en las 24 prescripciones. De acuerdo a la duración el 66,7 % lo prescribió de manera inadecuada y el 33,3 % acertadamente. (Figura 12)

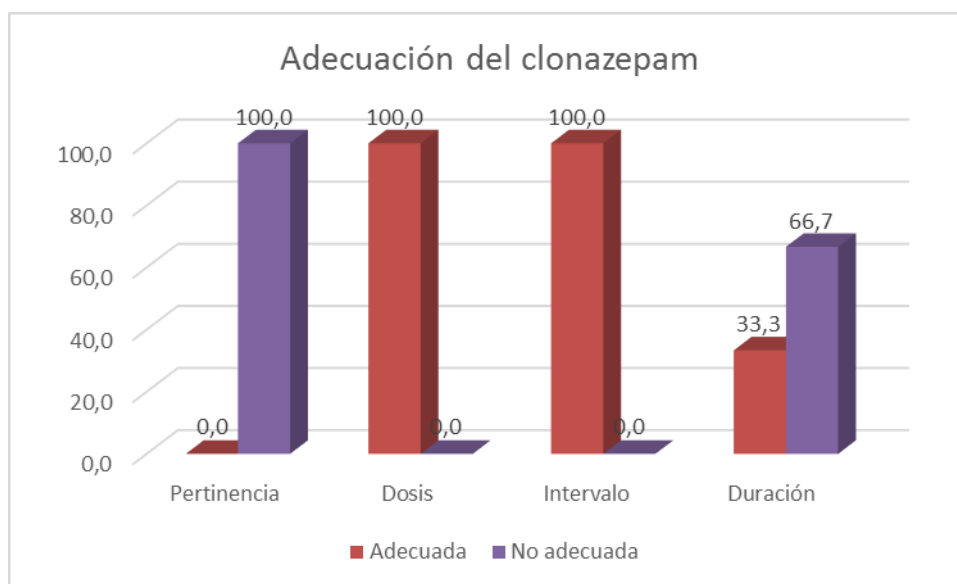
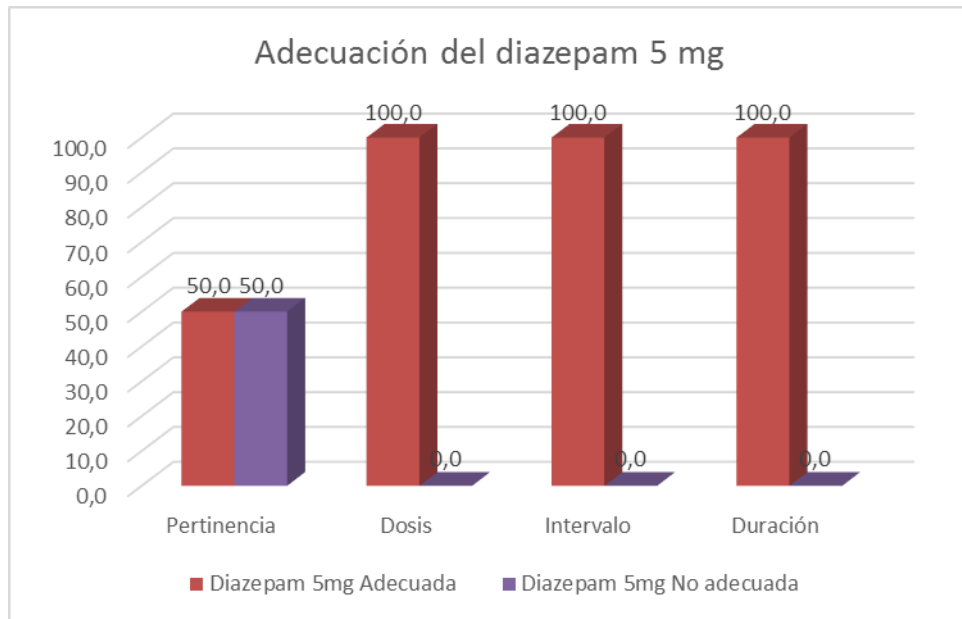


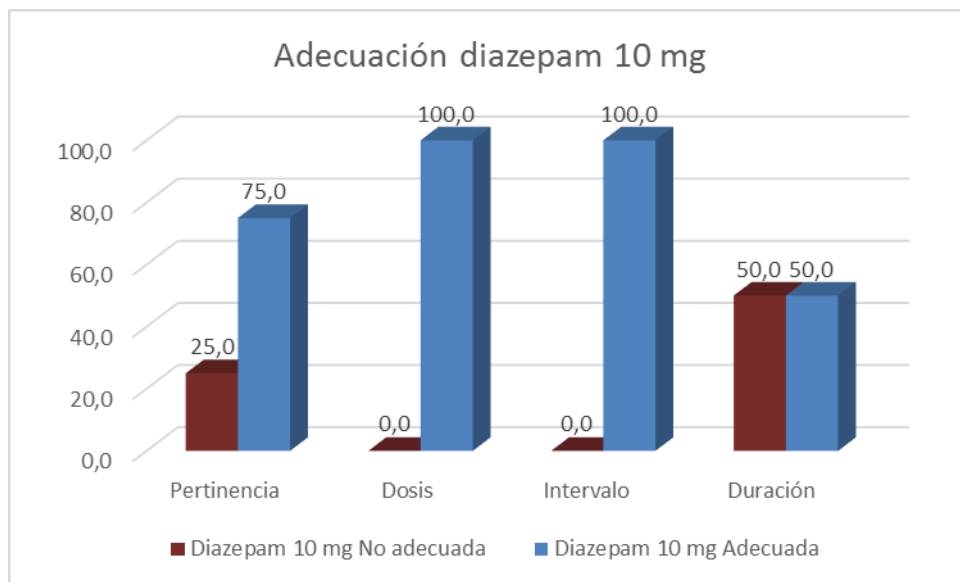
Figura 12. Distribución de prescripciones de clonazepam según la adecuación de la prescripción.

El diazepam de 5 mg el 50 % de sus prescripciones fueron adecuadas según la pertinencia y el resto de los elementos se prescribieron de forma adecuada. (Figura 13)



*Figura 13.* Distribución de prescripciones de diazepam 5mg según la adecuación de la prescripción.

El diazepam de 10 mg como muestra la figura 14, el 75 % tuvo inadecuada la pertinencia según el diagnóstico, la dosis y el intervalo fue adecuado en las 4 prescripciones y la duración fue 50 % adecuado y 50% no adecuado.



*Figura 14.* Distribución de prescripciones de diazepam 10 mg según la adecuación de la prescripción.

La tabla 14 resume la calidad de la prescripción global de las benzodiazepinas, de las 46 prescripciones el 91,3% son inadecuadas, el 52,2 % corresponde a clonazepam y el 30,4 % a alprazolam. Como se observa las prescripciones de alprazolam y clonazepam fueron todas inadecuadas de forma global.

Tabla N° 15

Distribución de benzodiazepinas orales según adecuación global en el Policonsultorio La Paz  
Caja de Salud de la Banca Privada 2015-2017.

Benzodiazepinas	Calidad de la prescripción				Total	
	Adecuada		No adecuada		No	%
	No	%	No	%		
Alprazolam	0	0,0	14	30,43	14	30,4
Clonazepam	0	0,0	24	52,17	24	52,2
Diazepam 5mg	2	4,3	2	4,35	4	8,7
Diazepam 10 mg	2	4,3	2	4,35	4	8,7
Total	4	8,7	42	91,30	46	100,0

## 5. Análisis y discusión de los resultados

El uso extendido de las benzodiazepinas tiene proporciones a nivel mundial. Es prevalente su uso en trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, agorafobia, síndrome de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada), en el insomnio primario. También pueden ser indicadas de manera menos frecuente en la depresión, epilepsia, contracturas musculares, premedicación anestésica y desintoxicación alcohólica. A pesar de sus beneficios en regímenes cortos de tratamiento, se reconoce el riesgo asociado con el uso prolongado como dependencia y abuso, además de que la eficacia terapéutica a largo plazo no ha sido establecida.

El primer objetivo de la investigación fue la determinación del consumo total de las BZD en el período de estudio. Como se observa en la valoración del comportamiento en los 3 años anteriores se puede apreciar un crecimiento en general, siendo mayor en el año 2016.

Los valores identificados se encuentran muy por encima de los hallados en otros estudios como la prevalencia en la población uruguaya de 110,28 DHD, (Dosis Diaria Definida/ 1.000 habitantes /día), y otros países europeos como España (82,9 DHD), Portugal (72 DHD). (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas, 2016). La tendencia al incremento está presente en los datos obtenidos en el estudio con una variación de 2015 a 2016 de 10 DHD/1000 habitantes/día, con una media en los 3 años de 157 DHD/1000 habitantes/día. Lo que significa que cada 1.000 pacientes 157 como promedio se han expuesto a una DDD de una benzodiazepina, valor elevado si se compara con lo evaluado y reportado en la literatura. Es decir casi un 16 % consume una dosis diaria definida de una benzodiazepina.

Estas cifras son preocupantes y determinarían la toma de decisiones para la regulación, capacitación y seguimiento del uso de las Benzodiazepinas.

La Figura 2, refleja el comportamiento de cada BZD por separado, como se observa el alprazolam es la Benzodiazepina más frecuentemente prescrita con valores por encima de 77 DHD, con un valor superior en el año 2016 (79,6 DHD). El clonazepam también con una tendencia al incremento de 12 DHD en el período de estudio. Por su lado el diazepam de 10 mg se incrementó en los tres años y de 5 mg presentó una tendencia al declive.

Al comparar los valores obtenidos con los reportados por la Junta de Fiscalización de Estupefacientes los países que notificaron valores más elevados de alprazolam presentaban valores de 54 DDD/1000 habitantes/día como Hungría, Uruguay con 23 DHD, Grecia, Estados Unidos, Serbia y Macedonia con cifras entre 11 y 13 DHD, mientras en la presente investigación se obtuvo 77 DDD/1000 habitantes/día. (Naciones Unidas, 2018.).

El clonazepam con los valores del 5 % expuesto a una dosis diaria definida también muestra cifras elevadas con cifras de DHD de 37 a 49,4. Al informe de la Junta de fiscalización informaron del consumo de clonazepam —el único antiepiléptico de las benzodiazepinas sometidas a fiscalización internacional— 63 países y territorios, 15 de los cuales comunicaron más de 2 DDD por cada 1000 habitantes por día. Los mayores niveles se registraron en el Brasil (8,6), Israel (8,5), Serbia (8,2), Chile (7,5), Hungría (6,4), México (4,6), el Perú (4,08), Lituania (4,0) y el Uruguay (3,9). Por lo que las cifras encontradas en el presente estudio exceden a las superiores reportadas por varios países al informe de las JIFE (Naciones Unidas, 2018).

Por su parte el diazepam aun cuando la presentación de 10 mg, empezó con valores bajos de DDD, en el período se incrementó a 31 DDD por 1000 habitantes día, cifras muy superiores a las reportadas en el informe de las JIFE donde los países con más consumo reportaron valores de más de 10 DHD. (Naciones Unidas, 2018).



Comparando con los resultados de la investigación de Cuellar (2017) en el Seguro universitario, el consumo en la gestión del año 2016 muestra que cada mil pacientes 10 consumen una DDD de estas benzodiazepinas, con el predominio del alprazolam con 6 pacientes cada 1000, clonazepam 3,1 y el diazepam con los valores más bajos.

Como se observa en la Figura No.3 el consumo de alprazolam predomina en los 3 años seguido del clonazepam y el diazepam que alterno del de 5 mg a 10 mg.

Diversas investigaciones muestran a los psicofármacos como el tercer grupo de medicamentos más comercializados. Los antidepresivos (35%) y los ansiolíticos (5%), son los más usados, en el último grupo alprazolam, bromazepam y lorazepam son los más consumidos. (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas, 2016).

En el estudio de Lapeira (2017) la Benzodiazepina más empleada fue lorazepam que representa el 39,5 % de todas las BZD consumidas. Una investigación de Rosario, Argentina identificó que cada diez pacientes, cinco consumían alprazolam, uno bromazepam, dos clonazepam y dos de cada diez, lorazepam. (Agostini-Zampieron, Aybar-Maino, Heit-Barbini, Arca-Fabre Mónaco-Ditieri, 2014).

La investigación tuvo como segundo objetivo la caracterización de los pacientes con relación a su sexo. En el estudio predominó al igual que en la investigación de Cuellar (2017) el sexo femenino aun cuando el Instituto Nacional de Estadística el 49,6 % de la población boliviana pertenece al sexo femenino. No obstante los datos aportados en el estudio coinciden con parámetros internacionales donde un mayor número de mujeres consumen psicofármacos y específicamente Benzodiazepinas.

En Bolivia al igual que en otros países las mujeres consumen una mayor proporción de medicamentos en mayor proporción que los hombres debido a que asumen nuevas responsabilidades en su hogar y ámbito laboral, con la generación de trastornos de ansiedad y del sueño de forma más frecuentes en ellas.

De hecho las mujeres se reporta en muchos estudios que perciben peor su salud, y tienen mayor prevalencia de dolor, y síntomas de la esfera neurológica y afectiva que los hombres como pérdida de memoria, tristeza o insomnio. Otra posible razón es la diferencia en supervivencia entre hombres y mujeres, y a que las mujeres consultan más, frecuentan más los centros de salud, somatizan más y recurren a psicofármacos para aliviar la ansiedad, el estrés y la depresión.

Este comportamiento es coincidente con en el reporte del estudio realizado en varios países a nivel internacional. Un estudio en China (You-Hong Li et al ,2013) reportó que el 67,8 de los participantes del estudio que consumían Benzodiazepinas por tiempo prolongado eran del sexo femenino.

La revisión sistemática que incluyó varios estudios de América Latina, los cuáles indicaron un mayor porcentaje de uso de BZD en mujeres, con frecuencias que van desde 61% al 92,3%; en el mismo se estableció la asociación del sexo femenino con un mayor consumo de Benzodiazepinas con OR de 1,48 a 2,2 (Gómez,León,Macuer,Alves,& Ruiz 2017). Otras asociaciones positivas entre el ser mujer y el consumo de benzodiazepina se ha evidenciado en otros estudios ( Colell , Sánchez-Niubò , Domingo-Salvany , Delclósb, &. Benavides, 2014).

En un estudio realizado en Chile se indican que factores como el sexo, la edad, el estado civil, los ingresos, la presencia de un trastorno mental común y la percepción de enfermedad estaban altamente asociados al consumo de benzodiazepinas. Donde las mujeres presentan una tasa de

consumo mayor que los hombres (5,06 frente a 1,95 %), con un riesgo 2,69 veces mayor respecto a hombres. (Fritsch Montero R. et al.,2005).

En el estudio la media de la edad fue similar a otros estudios reportados. Con mayor número de pacientes adultos mayores consumidores de Benzodiazepinas. Los pacientes de más edad presenta trastornos del sueño, la depresión, en ocasiones ansiedad que determinan su asistencia a consultas externas para solicitar este tipo de fármaco. Si se valora que es uno de los grupos con más riesgos asociados al uso prolongado, siendo de los grupos que de forma habitual se considera medicación potencialmente inapropiada. Esta tendencia lejos de disminuir, se observa un patrón al crecimiento en los últimos años.

El análisis de la pirámide poblacional en Bolivia muestra que, esta sigue la tendencia de reducir su base, mientras que continúa el crecimiento tanto en el centro como en la parte alta, situación que refleja el incremento de las personas de la tercera edad. La esperanza de vida promedio actual que llega a 72,5 años: 69,1 años para hombres y 75,9 años para mujeres es también un reflejo del comportamiento del envejecimiento poblacional.

En varias investigaciones el consumo mayor de benzodiazepinas se produce en los mayores de 60 años, por ejemplo la revisión sistemática (Gómez, 2017) de países latinoamericanos mostró que la prevalencia de uso aumento con la edad, incrementándose de 11,6% en usuarios de 60-69 años, a 13,5% en usuarios de 70-79 años, hasta 28,6% en mayores de 79 años, siendo significativa la diferencia con  $p < 0,001$ .

Otra investigación realizada en Barcelona, España, en servicios geriátricos encontró que de los 618 pacientes, con una media (DE) de edad de 82,9 (6,5) años, tomaban de forma crónica benzodiazepinas un total de 581 (35,9%) pacientes, 132 (33,6%) de los ingresos por causa médica(Formiga et al., 2012). Una investigación en Singapur (Subramaniam, 2013) la media de

edad fue de 43 años, menor que en el presente estudio. Otro estudio español, realizado en la ciudad de Albacete tuvo una edad de los encuestados de 73,4 años  $\pm$  5,9 DE. (Lapeira, 2017).

Otro estudio español que evaluó la prevalencia de uso de Benzodiazepinas de forma prolongada en 6 885 de Centros de salud del Servicio de Atención Primaria Reus-Altebrat. El 70,9% eran mujeres, el 73,4% tenía 65 años o más, y el 73% estaba adscrito a un centro urbano. La prevalencia global fue del 6,9%, mayor entre las mujeres que entre los varones (9,7% y 4%, respectivamente), y aumentó con la edad hasta un 27,3% entre los pacientes de 75 o más años.(Bejarano Romero et al., 2008).

Los diagnósticos que más motivan la prescripción son los relacionados con la ansiedad, el estrés, dorsopatías y cefaleas. El empleo en la ansiedad y como miorelajante se justifica por la frecuencia como motivo de consulta en centros de atención primaria. Hay datos que reportan una prevalencia del 25 al 30 % de la población que sufre ansiedad u otro trastorno mental en Bolivia.

A excepción de la cefalea, los otros diagnósticos fueron coincidentes en el estudio de Cuellar (2017), por ejemplo la ansiedad se reportó en un 16 %, la sacrolumbalgia y otras dorsopatías en un 9 %, aunque el no reflejar el diagnóstico fue el más frecuente con 24,4 %. Similares resultados han sido encontrados por otros autores Gómez y colaboradores (2017) en el estudio latinoamericano dentro de las patologías tratadas con BZD, en tres de ellos el control de los síntomas ansiosos fue la principal indicación, otros dos artículos uno procedente de Brasil y otro de Cuba reportaron el insomnio y dos trabajos uno efectuado en Argentina y Brasil determinaron el uso para trastornos conductuales.

La cefalea, migraña, enfermedades infecciosas fueron diagnósticos recogidos en el estudio que no se justifica la prescripción de BZD en ellos. En los estudios revisados los otros diagnósticos reportados fueron la depresión, la hipertensión y la epilepsia.

Con respecto a los trastornos de ansiedad, las BZD son eficaces en el tratamiento de este desorden, al reducir de forma rápida los síntomas somáticos y emocionales, solo en las formas intensas de la enfermedad, con limitaciones en las actividades de los pacientes, y el tratamiento ha de ser por períodos cortos de tiempo de 8 a 12 semanas, lo que incluye la retirada del fármaco. Por lo que está limitado su uso crónico en esta entidad, por lo que es útil en la fase aguda, como tratamiento sintomático, o bien al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS). (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas,2016).

En los pacientes con trastorno depresivo su uso puede ser adyuvante al tratamiento con ISRS en pacientes con un componente emocional o somático de ansiedad, al inicio del tratamiento y con un descenso programado por los plazos de 4 a 6 semanas. (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas,2016).

El estudio que incluyó pacientes de 10 ciudades chinas con depresión mayor y uso a largo plazo de benzodiazepinas, el 64,8 % reportaron usarlo para trastornos del sueño, y para la ansiedad solo el 19,7 % y la coexistencia de ambos el 9,3 %. (Hong Li et al, 2013).

Al analizar los motivos más frecuentes de prescripción en un estudio de Chile, el trastorno ansioso (26,1%) y los trastornos del sueño (21,7%) son las principales causas para la prescripción de BZD, seguidos por depresión (16,5%) y el trastorno ansioso-depresivo (14,8%). Estos valores difieren de los encontrados en el trabajo realizado en el año 2003 en Chile por Galleguillos, en donde el insomnio ocupa el primer lugar de las prescripciones, el trastorno ansioso, el segundo y el trastorno depresivo, el tercer lugar. Se debe tener en cuenta que ese estudio solamente incluye BZD ansiolíticas, es decir, su principal indicación no es el tratamiento del insomnio.

Otro estudio del Municipio de Holguín, al analizar las indicaciones y los fármacos, puede entenderse el término empleado por los pacientes como “nerviosismo” como referente a ansiedad. Esta fue la indicación más frecuente, 11 pacientes (64,7%).

El comportamiento de los diagnósticos según la edad fue similar a los datos globales de motivo que origina la prescripción de Benzodiazepinas.

Muchas investigaciones determinan factores que influyen en la prescripción de BZD como el nivel socioeconómico, origen de la prescripción, nivel estudios, situación laboral, entre otras. En la investigación se registró la especialidad que originó la prescripción. Las especialidades de Psiquiatría, Medicina interna, Neurocirugía y Neurología son las principales generadoras de prescripciones. Se justifica porque estas especialidades manejan pacientes con las indicaciones pertinentes en las cuáles se emplean las BZD.

Por su parte el estudio de 2017 realizado en Bolivia, a partir de datos del Seguro Universitario tuvo la especialidad de psiquiatría como la que más prescribió estos fármacos con 15,6 %, seguido de la especialidad de neurología con 13,3 %, medicina preventiva con 11,1 %, cardiología con 8,9 % y medicina familiar con 6,7 %. Estas 3 últimas no fueron coincidentes con la investigación actual.

Otras investigaciones muestran que el origen de la prescripción procedía en un 56% de los casos del médico de cabecera en la investigación de Escrivá Ferrairó (2000). El estudio de Subramaniam (2013), fueron los psiquiatras y los médicos generales los que generaron el mayor número de prescripciones. Un estudio realizado en Argentina, encontró que solo el 27% porcentaje de las prescripciones de psicofármacos eran procedentes del médico psiquiatra, pero el 73 % era de no psiquiatras distribuidos entre clínicos 55 %, cardiólogos 35 %, y médicos

generales 15 %. (Agostini-Zampieron, Aybar-Maino, Heit-Barbini, Arca-Fabre Mónaco-Ditieri,2014).

En la presente investigación se identificaron especialidades que no son las habituales prescriptoras de BZD, por ejemplo la prescripción por angiología de alprazolam y diazepam por diagnóstico de dorsopatías. La especialidad de medicina interna refleja la enfermedad por VIH y síntomas del sistema urinario como los diagnósticos por lo que se prescribe una benzodiazepina. Por lo que una medida a implementar podría ser, restringir la facultad de prescripción de algunos especialistas que no corresponden, mediante el sistema SAMI, previa autorización.

Con relación a la calidad de la prescripción, como parte del estudio se construyó un patrón de referencia en función de diversas fuentes bibliográficas. De acuerdo a este patrón en la investigación predominaron las prescripciones inadecuadas, y solo un 9 % fueron adecuadas de forma global. La selección para la que se emplean las benzodiazepinas como el alprazolam y clonazepam fueron la principal causa de inadecuación. El alprazolam se prescribió para indicaciones diferentes al trastorno de ansiedad y del pánico. Por su parte el clonazepam se prescribió para diagnósticos que no corresponden para los cuáles está registrado como trastorno de pánico y convulsivo, tampoco fue utilizado para otras indicaciones no registradas pero aceptadas en su uso (Anexo, cuadro 6.). En muchos casos se empleó en problemas de ansiedad e insomnio para lo cual no está licenciado su uso. Este último diagnóstico no es recomendable para ninguna de las benzodiazepinas estudiadas.

De manera general las benzodiazepinas no se consideran terapia de primera línea de los trastornos de ansiedad como sí lo son los IRSS y la terapia cognitivo conductual, habitualmente las benzodiazepinas se utilizan como terapia adyuvante en espera del tratamiento definitivo. Sólo o deben utilizarse para la gestión a corto plazo de una circunstancia específica e irrepitable, por

ejemplo, el transporte aéreo, el uso previo al procedimiento y la prescripción de la cantidad mínima adecuada.

Con relación al insomnio sólo se debe iniciar las benzodiazepinas para el insomnio a corto plazo que sea severo, con impedimento diurno discapacitante o que le causa al paciente una angustia extrema.

Las dosis administradas fue otro problema encontrado en el estudio, el empleo de dosis por debajo de lo establecido en la literatura, sobre todo para el alprazolam, cuya dosis es de 0,25–0,5 mg, 3 veces al día con una máxima de 4 mg. En los casos evaluados no se trataba de adultos mayores donde sí se recomienda el uso de menores dosis.

Otro problema estuvo relacionado con la duración, las benzodiazepinas no se recomiendan para uso a largo plazo (más de 2 semanas), excepto en circunstancias excepcionales (por ejemplo, para pacientes con enfermedades terminales). No existen pruebas para apoyar el uso a largo plazo de estos fármacos para el insomnio o cualquier indicación de salud mental al existir preocupaciones con respecto a su seguridad. En el estudio casi la mitad de los pacientes recibieron benzodiazepinas por más de 30 días. El uso prolongado se asocia en los adultos mayores con demencia, el aumento de la tasa de caídas y el aumento del riesgo de fractura de cadera, aspecto que en el presente estudio debe ser analizado pues el 31 % de la población tiene más de 65 años. Además se reconoce que a los efectos ansiolíticos e hipnóticos pueden desarrollarse tolerancia y pérdida del efecto después de unos pocos días o semanas de uso.

Además otro elemento preocupante como muestra la Tabla 9, el 54 % de los pacientes recibe más de 6 prescripciones de benzodiazepinas al año, y de ellos casi un 22 % más de 10. Por tanto son pacientes que podemos presuponer tienen problemas de farmacodependencia por el uso prolongado de estos fármacos. Como se conoce las benzodiazepinas potentes con vida media



corta o intermedia (por ejemplo, alprazolam) tienen mayor riesgo de causar problemas de dependencia. La dependencia psicológica o física puede desarrollarse durante unas pocas semanas o meses y es más probable que se desarrolle con el uso a largo plazo o en dosis altas, y en pacientes con antecedentes de problemas de ansiedad.

La valoración de este estudio con relación al realizado en el Seguro Universitario (Cuellar, 2017), a pesar que aquel estudio identificó un mal patrón de prescripción de las benzodiazepinas con sólo el 15,8 % de las prescripciones fueron adecuadas, con un predominio de las no adecuadas, la presente investigación presenta resultados aun más preocupantes.

## 6. Conclusiones

- En el estudio se observa una tendencia al incremento en el consumo y los valores de DDD/1000 habitantes días de este grupo de benzodiazepinas orales, con un mayor valor en el año 2016 con predominio del alprazolam. Los valores encontrados son superiores a cifras de referentes internacionales.
- Predomina el consumo en los pacientes mayores de 65 años y del sexo femenino, aspecto el primero de riesgo al ser este grupo poblacional el que más riesgo de sufrir los efectos adversos de las benzodiazepinas como el deterioro cognitivo, la confusión lo que origina más riesgo de caídas y fracturas.
- El motivo de la prescripción que se reporta frecuentemente fue los trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, seguido de otras dorsopatías, migrañas, cefaleas y trastornos mentales y del comportamiento.
- La calidad de la prescripción evaluada según patrón de referencia elaborado fue inadecuada sobretodo relacionado con el diagnóstico en el cuál se empleó, la infradosificación y duración por tiempo prolongado. En la actualidad el uso de las benzodiazepinas como primera línea en la ansiedad y el insomnio no es recomendado, además se observa una tendencia al uso por más de dos semanas, a partir de lo cual se incrementa el riesgo de efectos adversos, dependencia y tolerancia al efecto de las benzodiazepinas.
- Un elevado número de pacientes tienen más de 6 prescripciones, más de la mitad, con riesgo de dependencia y además posibilidad de recetas por complacencia.

- La especialidad de psiquiatría, medicina interna, neurocirugía y neurología son las principales emisoras de recetas de estos fármacos por lo que las acciones gerenciales con las mismas debe ser adoptadas para evitar errores en la prescripción. Fue evidente especialidades que no atienden problemas de salud relacionados con el uso de las benzodiazepinas, por lo que debe establecerse medidas que contribuyan al uso racional.

## 7. Recomendaciones

- Continuar con el estudio y seguimiento de las prescripciones de benzodiazepinas y la inclusión de aquellas de uso parenteral para una valoración más extensa del consumo y la detección de problemas relacionados con la prescripción.
- Realizar investigaciones que evalúen la calidad de la prescripción pues la valoración inicial de este estudio muestra problemas en el uso de este grupo de fármacos, aun cuando el objetivo principal fue la identificación del consumo para a partir de ello diseñar estudios más completos que evalúen el aspecto de la calidad y los determinantes del uso de las benzodiazepinas en la Caja de Salud de la Banca Privada.
- Diseñar e implementar intervenciones que modifiquen los errores detectados por la investigación para contribuir al uso racional de este grupo de medicamentos.
- Fortalecer los conocimientos de los profesionales con relación al uso de las benzodiazepinas y sus riesgos a partir de programas de capacitación.
- Proponer la confección un protocolo que incluya el manejo de las enfermedades mentales como la ansiedad, el insomnio y la depresión para armonizar y homogenizar la utilización de las benzodiazepinas y de los psicofármacos en general en la institución.
- Socializar los resultados de la investigación en el seno de la organización para que permita la corrección y toma de acciones que permitan un mejor uso de estos fármacos.
- Establecer programas de educación dirigidos a pacientes sobre los riesgos del uso de las benzodiazepinas para evitar la solicitud y prescripción por compulsión de los pacientes sobre el personal médico que emite en muchos casos recetas por complacencia.

## 8. Referencia bibliográficas

1. Asamblea Constituyente, 2007. Constitución Política del Estado.
2. Alvarez Luna, F. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I : Concepto y metodología. *Pharmacy Practice*, 2(3), 129-136.
3. Álvarez, T. F., Castro, M. J., Morente, C. B., & Fernández, J. M. (2002). Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de atención primaria. *Atención primaria*, 30(5), 297-303. Elsevier. doi: 10.1016/S0212-6567(02)79031-8.
4. Asnis, G., Thomas, M., & Henderson, M. (2016). Pharmacotherapy treatment options for insomnia: a primer for clinicians. *International journal of molecular sciences*, 17(1), 50.
5. Azparren Andía, A., & Romero Garcia, I. (2014). Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 22(2). Recuperado de: [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit\\_v22n2.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit_v22n2.pdf).
6. Bajo Bajo, A. A. (2007). Manejo de la intoxicación por benzodiazepinas. *InterMedia*, (1663), 29-31.
7. Barberá, T., Avellana, J. A., & Moreno, L. (2007). ¿Se hace un buen uso de las benzodiazepinas en el anciano? *Revista clínica española*, 207(3), 138-140. Elsevier. doi: 10.1157/13100229.
8. Barberá, T., Avellana, J. A., Codoñer, P., Bou, R., Sanahuja, M. A., Moreno, L., et al. (2014). Prescripción inapropiada de benzodiazepinas en la población mayor de la comunidad Valenciana. *Pharmaceutical care España* 10 (1). Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2580520>

9. Bejarano Romero, F., Piñol Moreso, J. L., Mora Gilabert, N., Claver Luque, P., Brull López, N., & Basora Gallisa, J. (2008). Elevado consumo de benzodiazepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Atención Primaria*, *40*(12), 617-621. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(08\)75695-6](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(08)75695-6)
10. Benzodiazepine and Z-Drug Safety Guideline - Trip Database. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=Benzodiazepine+and+Z-Drug+Safety+Guideline>
11. Bighelli, I., Trespidi, C., Castellazzi, M., Cipriani, A., Furukawa, T. A., Girlanda, F., Barbui, C. (2016). Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *9*, CD011567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011567.pub2>
12. Blanes Jiménez, A., & García López, J. A. (1997). Estudios de utilización de medicamentos en España. evaluación de la literatura (1977-1995). *Farm Hosp*, *21*(3), 151-156. Recuperado de: [https://www.sefh.es/revistas/vol21/n3/151\\_156.PDF](https://www.sefh.es/revistas/vol21/n3/151_156.PDF).
13. Bolufer, A. J., & Montero, T. C. (2004). Estudio de la utilización de antibióticos de un hospital comarcal. Años 1998-2002. *Farmacia Hospitalaria*, *28*(1), 410-418. Recuperado de: [https://www.sefh.es/fh/24\\_4.pdf](https://www.sefh.es/fh/24_4.pdf)
14. Buedo, P., & Giagante, C. (2015). Utilización de plantas medicinales como alternativa a las benzodiazepinas: revisión bibliográfica. *Archivos de Medicina Familiar y General*, *12*(2), 21-27.
15. Busto, U. E. (2000). Factores de riesgo en el abuso y la dependencia a benzodiazepinas. *Trastornos Adictivos*, *2*(3), 177-182.
16. Cadilhe, S. (2004). Benzodiazepinas – prevalência de prescrição e concordância com os motivos de consumo. *Rev Port Clin Geral*, *(20)*, 193-202.

17. Cámara, R., Cosín, A., Dago, A., Gutierrez, P., Salar, L., Solá, N., et al. (2013). Programa D-VALOR , análisis de registros de dispensación . Benzodiazepinas. Pharm Care Esp, 15(4), 140-146.
18. Cañas, M. A., Cañas, J., Torre, M. A., & León, C. P. (2001). Estudio de utilización de psicofármacos en el Centro Penitenciario de León. Análisis comparativo. Drugs, 106-110.
19. Cañasa, E. P., & Lunab, J. D. (2006). Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. Revista clínica española, 206(7), 336-339. Elsevier. doi: 10.1157/13090482.
20. Capell, D., & Laporte, J. (2015). Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos.
21. Carrera, Á. A., Cantarero, M. C., Oliveras, V. A., Vílchez, S. M., Niubo, I. A., Forga, V. X., et al. (2002). Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. Atención primaria, 30(8), 490-495. Elsevier. doi: 10.1016/S0212-6567(02)79085-9.
22. Carrión Bolaños, J., Perea Pérez, B., Martín Cerrato, A., & Labajo González, E. (2007). Actualización en el empleo de Benzodiazepinas en Odontología. Cient Dent, 4, 115-120.
23. Cuellar Chavez, B. Y. (2017). Estudio de utilización de benzodiazepinas en consulta externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016. Tesis para optar por el grado de Magister en Farmacia clínica y gestión farmacéutica. 2017
24. Danza, Á., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. Arch Med interna, (4), 103-107. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>.
25. Diaz-Peñaloza, M. (2017). Las benzodiazepinas y sus efectos sobre la ansiedad. Cultura, 180, 169-180.

26. Domínguez, V., Collares, M., Ormaechea, G., & Tamosiunas, G. (2016). Uso racional de benzodiazepinas : hacia una mejor prescripción. *Rev. Urug. Med. Interna.*, (3), 14-24.  
Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v1n3a02.pdf>.
27. Escrivá Ferrairó, R., Pérez Díez, A., Lumbreras García, C., Molina París, J., Sanz Cuesta, T., & Corral Sánchez, M. A. (2000). Prescripción de benzodiazepinas en un centro de salud: Prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. *Atención Primaria*, 25(2), 107-110. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(00\)78472-1](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(00)78472-1)
28. Ferran Bejarano Romero, Josep Lluís Piñol Moreso, Núria Mora Gilabert, Pere Claver Luque, Núria Brull López y Josep Basora Gallisa (2008). *Aten Primaria*. 40(12):617-21
29. *Final Guidelines for the prescribing of Benzodiazepine and Z-Drug Update Dec16.pdf*.  
(s. f.). Recuperado de  
<http://www.ipswichandeastsoffolkccg.nhs.uk/Portals/1/Content/Members%20Area/Clinical%20Area/Medicine%20managment/Medical%20conditions/Mental%20Health/Final%20Guidelines%20for%20the%20prescribing%20of%20Benzodiazepine%20and%20Z-Drug%20Update%20Dec16.pdf>
30. Formiga, F., Duaso, E., Ruiz, D., San José, A., Urrutia, A., & López-Soto, A. (2012). Utilización de benzodiazepinas según el motivo de ingreso. *Medicina Clínica*, 139(12), 531-534. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.037>
31. Fritsch Montero R., Rojas Castillo G., Jaete Olivares J., Araya Baltra R., González Rubio I.(2005). Consumo de benzodiazepinas en la población general del Gran Santiago de Chile. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(5):286-291.
32. Gámez Lechuga, M., & Irala Indart, C. (1996). Selección de benzodiazepinas. Bases para su utilización en el Hospital. *Farm Hosp*, 21(2), 117-122. Recuperado de:  
[https://www.sefh.es/revistas/vol21/n2/117\\_122.PDF](https://www.sefh.es/revistas/vol21/n2/117_122.PDF).



33. Generalized anxiety disorder | DynaMed Plus. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114697/Generalized-anxiety-disorder#References>
34. Gutiérrez, J. A., Aldecoa Bilbao, V., Alonso Salas, M. T., Baraibar Castelló, R., Bartoli, D., Benito Fernández, F. J., et al. (2009). Manual de ANALGESIA Y SEDACIÓN en Urgencias de Pediatría. Madrid: Ergon.
35. Heineck, I., Schenkel, E. P., & Idal, X. (1998). Medicamentos de venta libre en el Brasil. *American Journal of Public Health*, 3(6), 385-391.
36. Hermosilla Nájera, L., Canut Blasco, A., Ulibarrena Sanz, M., Abásolo Osinaga, E., & Abecia Inchaurregui, L. C. (2003). Evolución de la utilización de antimicrobianos durante los años 1996-2000 en un hospital general. Estudio pormenorizado de la UCI. *Farmacia Hospitalaria*, 27(1), 31-37. Recuperado de: <https://medes.com/publication/8355>
37. Herrera Silva, L., Fabián Vergara, E., Alós Isis, Y., & Freijoso, E. (2002). Utilización de benzodiazepinas en la Atención Primaria de Salud. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 18(3). Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252002000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000300003).
38. Hirst A, Sloan R. Benzodiazepinas y fármacos relacionados para el insomnio en cuidados paliativos <http://www2.cochrane.org/wiki/reviews/es/ab003346.html>
39. Ibáñez, A., Alcalá, M., García, J., & Puche, E. (2008). Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farmacia Hospitalaria*, 32(5), 293-297. Elsevier. doi: 10.1016/S1130-6343(08)75950-6.
40. Ministerio de Salud y Deportes, (2003) Manual para la Administración de Psicotrópicos y Estupefacientes.

41. Ministerio de Salud y Previsión Social, (1996) Ley del Medicamento 1737.
42. Lenander, C., Bondesson, Å., Viberg, N., Beckman, A., & Midlöv, P. (2018). Effects of medication reviews on use of potentially inappropriate medications in elderly patients; a cross-sectional study in Swedish primary care. *BMC Health Services Research*, 18(1), 616. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3425-y>
43. Lim, L., Chan, H. N., Chew, P. H., Chua, S. M., Ho, C., Kwek, S. K. D., Yap, H. L. (2015). Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Anxiety Disorders. *Singapore Medical Journal*, 56(6), 310-315; quiz 316. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015088>
44. López-valcárcel, B. G., Mora Cabeza, A., Lopez Cabañas, A., Diaz Bereguer, J. A., Álamo Santana, F., Ortún Rubio, V., et al. (n.d.). Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos : del consumo a la calidad. *Cuadernos Economicos*, (67), 161-187.
45. Management of Insomnia Disorder in Adults: Current State of the Evidence | Effective Health Care Program. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/insomnia/clinician>.
46. Machado-Alba, JE, Alzate-Carvajal, V & Jimenez-Canizales, C. Tendencias de consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en una población colombiana, 2008-2013. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 44( 2) 2015. pp. 93-99. Disponible: <https://www.redalyc.org/pdf/806/80641383005.pdf>.
47. Miñana, J. S. (2012). Atención Primaria Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*, 44(6), 335-347. doi: 10.1016/j.aprim.2011.06.009.
48. Montes Gómez, E., Plasencia Núñez, M., Amela Peris, R., Pérez Mendoza, M., Bañón Moron, N., & Lobato González, J. (2014). Uso adecuado de benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. *Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS (Servicio Canario de Salud)*, 6.

49. Mourelle Furones, A. J., Gómez Mederos, A., Cordero Eíriz, A., Cruz Barrios, A. M., & López Aguilera, Á. F. (2006). Caracterización de los estudios de utilización de medicamentos publicados en revistas médicas cubanas, 1990-2003. *Rev Cubana Farm*, 40(1), 1-5.
50. Naciones Unidas 2011. Informe de Junta Internacional de Fiscalización de Estupefaciente. Disponible en:  
[https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2011/AR\\_2011\\_Spanish.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2011/AR_2011_Spanish.pdf).
51. Naciones Unidas 2014. Informe de Junta Internacional de Fiscalización de Estupefaciente. Disponible en:  
[https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/Spanish/AR\\_2014\\_ESP.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/Spanish/AR_2014_ESP.pdf)
52. Naciones Unidas 2018. Informe de Junta Internacional de Fiscalización de Estupefaciente. Disponible en:  
[https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual\\_Report/Annual\\_Report\\_2018\\_S.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf)
53. Niedrig, D. F., Hoppe, L., Machler, S., Russmann, H., & Russmann, S. (2016). Benzodiazepine Use During Hospitalization : Automated Identification of Potential Medication Errors and Systematic Assessment of Preventable Adverse Events. *PLoS ONE* 11, 10, 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0163224.
54. Pastor García, E., Eiros Bouza, J. M., & Mayo Iscar, A. (2002). Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. *MediFarm*, 12, 7-12.
55. Pérez Fornos, J. A., Cordeiro Fernández, M., Rodríguez García, P., Añón García, D., Iglesias Andrés, J. C., Rodríguez Andrés, N. F., et al. (2010). Análisis de la utilización de

- medicamentos por pacientes diabéticos en la provincia de Pontevedra. *Avances en Diabetología*, 26(1), 47-52. Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/S1134-3230(10)61010-1.
56. Pérez Hernández BG. Reacciones Adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias, En: Morón Rodríguez FG, Levy Rodríguez M. *Farmacología General*. La Habana: editorial Ciencias Médicas, 2002: 70-89.
57. Organización Mundial de la Salud (2004). Comité Farmacoterapéutico. Recuperado de :<https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>.
58. Recomendaciones para el uso de benzodiazepinas en Uruguay. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XxYduNZyE3QJ:www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones\\_uso\\_benzodiazepinas.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=bo](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XxYduNZyE3QJ:www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones_uso_benzodiazepinas.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=bo)
59. Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
60. Rosas-gutiérrez, I., Simón-arceo, K., & Mercado, F. (2013). Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Menta*, 36(4), 325-329.
61. Salcedo, G. P., Ambrosio, H. A., & Ramón, M. J. (2009). Estudio de utilización de analgésicos opiáceos en un hospital general universitario. *Rev Soc Esp Dolor*, 16(7), 373-380. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462009000700002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462009000700002).

62. Santos Guedes, J. M., & Dias De Carvalho, M. C. (2009). Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal continental entre 2000 e 2007. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 6, 284-295.
63. *Short- and Long-Term Use of Benzodiazepines in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Review of Guidelines*. (2014). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254091/>
64. Sundseth, A. C., Gjelstad, S., Straand, J., & Rosvold, E. O. (2018). General practitioners' prescriptions of benzodiazepines, Z-hypnotics and opioid analgesics for elderly patients during direct and indirect contacts. A cross-sectional, observational study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 36(2), 115-122.  
<https://doi.org/10.1080/02813432.2018.1459164>
65. Treatment of Older Adults with Insomnia, Agitation, or Delirium with Benzodiazepines: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. (2016). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343886/>
66. Van de Ven, L. I., Klop, C., Overbeek, J. A., de Vries, F., Burden, A. M., & Janssen, P. K. (2018). Association between use of antidepressants or benzodiazepines and the risk of subsequent fracture among those aged 65+ in the Netherlands. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29(11), 2477-2485.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-018-4632-4>
67. Vila, J. V., Royo, L. M., & Vila, M. M. (2012). Se puede mejorar el uso de las benzodiazepinas desde la farmacia Pharmacist can improve the use of benzodiazepines. *Pharm Care Esp*, 14(3), 94-101.

68. Zandstra, S., Furer, J., Van De Lisdonk, E., Van't, H., Bor, J., van Weel, C., et al. (2002).  
Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Soc Psychiatry  
Psychiatr Epidemiology*, 37, 139-44.

## Anexos

### Anexo 1

#### Cuadro N° 1

#### Medicamentos prescritos y dispensados según las gestiones 2015 – 2017

	GESTION		
	2015	2016	2017
Medicamentos Prescritos	157.173	171.462	161.664
Medicamentos Dispensados	386.039	525.404	513.993

El cuadro representa el número total de prescripciones en las tres gestiones, además del número total de prescripciones específicamente de Benzodiazepinas. Se estimó que la proporción de prescripción del total de BZD es 0.03, lo que fue empleado para el cálculo del tamaño muestral.

## Anexo 2

### Cuadro N° 2

#### Datos para el cálculo de los valores de DHD según BZD.

Año	Medicamentos	FF	No. Unidades dispensadas	Unidades por presentación	mg dispensados	DHD
2015	Alprazolam 0.50 mg comp	0.5	68775	30	1031625	77,1
	Clonazepam 2 mg comp	2	66220	30	3973200	37,1
	Diazepam 5 mg comp	5	28670	30	4300500	32,1
	Diazepam 10 mg comp	10	1	30	300	0,002
2016	Alprazolam 0.50 mg comp	0.5	71623	30	1074345	79,7
	Clonazepam 2 mg comp	2	88847	30	5330820	49,4
	Diazepam 5 mg comp	5	20668	30	3100200	23,0
	Diazepam 10mg comp	10	6161	30	1848300	13,7
2017	Alprazolam 0,50 mg comp	0,5	72590	30	1088850	78,7
	Clonazepam 2 mg comp	2	90763	30	5445780	49,2
	Diazepam 5 mg comp	5	86	30	12900	0,09
	Diazepam 10mg comp	10	14233	30	4269900	30,9



### Anexo 3

#### Cuadro N° 3

#### Resumen de las indicaciones y esquema de tratamiento de las Benzodiazepinas empleadas como patrón de referencia

Aspectos	Benzodiazepinas de acción intermedia		Benzodiazepinas de larga acción
	Alprazolam	Clonazepam	Diazepam
Indicaciones aprobadas por FDA y EMEA	Trastorno de ansiedad  Trastorno de pánico	Trastorno de pánico  Trastornos convulsivos  No licenciado para ansiedad e insomnio	Retirada aguda de etanol  Ansiedad e insomnio (corto período de tiempos)  Espasmo muscular  Ansiedad preoperatoria  Convulsiones  Estado epiléptico
Indicaciones no registradas	Ansiedad preoperatoria	Trastorno bipolar (manía o mixto)  Síndrome de boca ardiente	Sedación en la UCI  Espasticidad con parálisis cerebral (a corto plazo) (niños)

		<p>Temblor esencial</p> <p>Síndrome de piernas inquietas</p> <p>Discinecia Tardía</p> <p>Tics</p> <p>Trastorno de conducta y del sueño REM</p>	
Ansiedad	0,25–0,5 mg, 3 veces al día	<p>Trastorno del pánico</p> <p>0,25 g 2 veces/día, con aumentos cada 3 días a una dosis de 1 mg/día.</p> <p>Dosis máxima: 4 mg</p>	<p>Adultos &lt; 65 años</p> <p>2-10 mg, 2-4 veces al día si es necesario Pacientes debilitados 2,0-2,5 mg, 1-2 veces al día inicialmente; aumentar gradualmente según sea necesario y tolerado</p>
Insomnio	No aprobado su uso	<p>Trastorno de conducta y del sueño REM</p> <p>0,25 -2 mg, 30 minutos antes de dormir. Dosis máxima: 4 mg</p>	No aprobado su uso

Dosis máxima	4mg/día	4mg/día	Depende del paciente
Comentarios	<p>Productores:</p> <p>Trastorno del pánico 0,5 mg 3 veces/día, dosis efectiva media 5-6 mg /día en 3 a 4 dosis divididas.</p> <p>Algunos pacientes pueden requerir 10 mg/día</p>	<p>Síndrome de piernas inquietas (uso no registrado) 1 mg 30 min antes de acostarse.</p> <p>Incrementar dosis en intervalos semanales de 0.5–1.0 mg. Dosis máxima:2 mg.</p>	
Monitorear			
Vida media (h)	6-27	17-60	<p>Diazepam: 44–48</p> <p>Metabolito activo: 100</p>

Indicación	Benzodiacepinas	Consideraciones
Ansiedad	Lorazepam Alprazolam Clonazepam Diazepam	<p>No es terapia de primera línea pero se emplea como adyuvante de los de 1era línea (como IRSS o terapia cognitiva conductual) mientras esperan por el tratamiento definitivo.</p> <p>Continuar más allá de 2 semanas resultará en pérdida de efectividad, desarrollo de tolerancia o dependencia, de síntomas potenciales de abstinencia, efectos secundarios adversos persistentes, e interferencia con la efectividad de los medicamentos definitivos y la consejería.</p> <p>Se recomienda encarecidamente la derivación a un especialista en consejería.</p>

Indicaciones aprobadas por la FDA y la AEMPS de algunas BZD

	<b>Indicaciones FDA</b>	<b>Indicaciones AEMPS</b>
<b>Alprazolam</b>	Tratamiento de trastornos de ansiedad (TAG, y trastorno de pánico) y alivio en el corto plazo de síntomas de ansiedad.	TAG y trastornos por angustia con o sin agorafobia.
<b>Clonazepam</b>	Crisis convulsivas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, mioclonias y crisis de ausencia. Trastornos de pánico con o sin agorafobia.	Epilepsia del lactante y niño, epilepsia del adulto, "status epiléptico".
<b>Diazepam</b>	Tratamiento de trastornos de ansiedad y alivio en el corto plazo de síntomas de ansiedad.  Abstinencia alcohólica aguda.  Alivio del dolor músculo-esquelético. Tratamiento coadyuvante de los	Trastornos de ansiedad. Abstinencia alcohólica aguda.  Alivio del dolor músculo-esquelético. Tratamiento coadyuvante de los trastornos convulsivos.
<b>Lorazepam</b>	Tratamiento de trastornos de ansiedad y alivio en el corto plazo de síntomas de ansiedad.	Todos los estados de ansiedad, incluyendo la ansiedad ligada a procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en pre-anestesia. Trastornos del sueño. Trastornos psicósomáticos.

Dosis equivalentes, inicio de acción, t1/2 y potencia de las BZD<sup>2</sup>

	<b>Dosis equivalente a 5 mg de diazepam (mg)</b>	<b>Inicio de acción**</b>	<b>Vida media</b>	<b>Potencia</b>
<b>Alprazolam</b>	0,5* - 1	Intermedio	Corta	Alta
<b>Bromazepam</b>	3* - 6	Rápido	Intermedia	Intermedia
<b>Clobazam</b>	10* - 15	Intermedio	Prolongada	Baja
<b>Clonazepam</b>	0,25* - 0,5	Intermedio	Prolongada	Alta
<b>Diazepam</b>	5*	Rápido	Prolongada	Baja
<b>Flunitrazepam</b>	1* - 2	Rápido	Prolongada	Alta
<b>Lorazepam</b>	0,5 - 1*	Intermedio	Intermedia.	Alta

## Ansiedad

- Las benzodiazepinas sólo deben utilizarse para la gestión a corto plazo de una circunstancia específica e irrepetible, por ejemplo, el transporte aéreo, el uso previo al procedimiento y la prescripción de la cantidad mínima adecuada.
- Las benzodiazepinas no deben utilizarse para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en la atención primaria o secundaria, excepto como medida a corto plazo durante las crisis, y nunca deben utilizarse para tratar la ansiedad a largo plazo.
- Formas leves y moderadas de la enfermedad derivar a servicios de salud mental en la comunidad
- El tratamiento farmacológico puede considerarse si el tratamiento psicológico fracasa o si el paciente tiene una discapacidad funcional grave durante el día.

## Insomnio a corto plazo (<4 semanas)

- Identificar y tratar cualquier causa subyacente de insomnio o comorbilidades asociadas<sup>1</sup>.
- Revise las expectativas de sueño del paciente; de cinco a seis horas de sueño por noche es normal para las personas mayores, especialmente si el paciente duerme la siesta durante el día.
- Aconseje una buena higiene del sueño.
- Sólo inicie las benzodiazepinas para el insomnio a corto plazo que sea severo, con impedimento diurno discapacitante o que le esté causando al paciente una angustia extrema.
- Revisar después de 2 semanas y considerar la remisión para terapia cognitivo-conductual si los síntomas persistente.

## Insomnio prolongado (> 4 semanas)

- Controlar cualquier causa subyacente de insomnio o comorbilidades asociadas.
- Revise las expectativas de sueño del paciente; de cinco a seis horas de sueño por noche es normal para las personas mayores, especialmente si el paciente duerme la siesta durante el día.

- Aconseje una buena higiene del sueño (ver guía del sueño en la página cinco) y ejercicio regular además de intervenciones cognitivas y conductuales (p.ej. entrenamiento de relajación). -

- Los hipnóticos generalmente no se recomiendan para el tratamiento del insomnio prolongado.

Un curso corto (hasta 2 semanas) de un medicamento hipnótico puede ser considerado para el alivio inmediato o para manejar una afección aguda o exacerbación del insomnio persistente.

Derivar a una clínica de sueño o a un especialista si el insomnio persiste

Otras indicaciones a corto plazo sólo para las benzodiazepinas

- Como parte de un protocolo para el tratamiento de la abstinencia alcohólica

- Tratamiento urgente de la psicosis aguda con agitación o manía aguda

- Tratamiento con una sola dosis de fobias, como la fobia a volar

- Convulsiones y un número limitado de trastornos neurológicos

- Sedación para procedimientos de oficina

- Tratamiento de la espasticidad

Uso a largo plazo

Las benzodiazepinas y los medicamentos Z no se recomiendan para uso a largo plazo (más de 2 semanas), excepto en circunstancias excepcionales (por ejemplo, para pacientes con enfermedades terminales). No existen pruebas para apoyar el uso a largo plazo de estos fármacos para el insomnio o cualquier indicación de salud mental. Hay preocupaciones con respecto a su seguridad.

Contraindicaciones

- Uso simultáneo de otra benzodiazepina, medicamento Z, relajante muscular u opiáceo

- Antecedentes de trastornos por uso de sustancias activas o en desarrollo

- Embarazo o riesgo de embarazo
- Tratamiento con opiáceos para el dolor crónico o tratamiento con agonistas para el trastorno por uso de opiáceos
- Problemas médicos y de salud mental que pueden agravarse con las benzodiazepinas, como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, trastornos de somatización, depresión, trastornos bipolares (excepto por la sedación urgente en la manía aguda), trastorno por déficit de atención e hiperactividad, cleptomanía y otros trastornos de impulso.
- Trastornos cardiopulmonares como asma, apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca congestiva, ya que las benzodiazepinas pueden empeorar la hipoxia y la hipoventilación.

#### Efectos adversos de las benzodiazepinas

- Existe una asociación entre el uso de benzodiazepinas y la demencia, el aumento de la tasa de caídas y el aumento del riesgo de fractura de cadera.
- Tolerancia a los efectos ansiolíticos, que pueden desarrollarse después de unas pocas semanas de uso. (Esto no se aplica a los medicamentos Z porque no son ansiolíticos).

#### Efectos adversos de las benzodiazepinas

- Dependencia: Las benzodiazepinas potentes con vida media corta o intermedia (por ejemplo, alprazolam, lorazepam) parecen tener el mayor riesgo de causar problemas de dependencia. La dependencia psicológica o física puede desarrollarse durante unas pocas semanas o meses y es más probable que se desarrolle con el uso a largo plazo o en dosis altas, y en pacientes con antecedentes de problemas de ansiedad.
- Tolerancia a los efectos hipnóticos, que pueden desarrollarse después de sólo unos pocos días de uso regular.
- Somnolencia diurna



- Mareos
- Deterioro del rendimiento al volante, lo que aumenta el riesgo de accidentes de tráfico.
- Depresión y aumento de la ansiedad
- Lentitud de los procesos mentales y de los movimientos del cuerpo
- Particularmente alto riesgo de sobredosis cuando se combina con medicamentos sedantes, como opioides o alcohol.
- Aumento del riesgo de mortalidad
- Aumento del riesgo de deterioro cognitivo y delirio
- Aumento del riesgo de caídas y fracturas, especialmente entre los adultos mayores

#### Precauciones y contraindicaciones de las benzodiazepinas

- Es probable que la tolerancia y la dependencia a los efectos de los hipnóticos se desarrollen después de no más de unas pocas semanas de tratamiento.
- El uso prolongado de benzodiazepinas puede estar asociado con efectos adversos (ver usos a largo plazo).
- Evite todas las benzodiazepinas en pacientes con insuficiencia pulmonar, depresión respiratoria significativa, apnea obstructiva del sueño o insuficiencia hepática grave.
- En los pacientes que toman benzodiazepinas puede producirse un aumento paradójico de la ansiedad, la hostilidad y la agresividad.
- Las benzodiazepinas deben evitarse en personas con antecedentes de abuso de sustancias o con trastornos de personalidad.
- Los hipnóticos y ansiolíticos pueden perjudicar el juicio y aumentar el tiempo de reacción, afectando así a la capacidad de conducir o manejar maquinaria. Este efecto aumenta cuando se toma con alcohol. Los efectos de la resaca de una dosis nocturna pueden perjudicar la conducción al día siguiente.

- En la actualidad, las benzodiazepinas también están sujetas a leyes sobre la conducción de drogas que pueden dictaminar que son inapropiadas para algunos pacientes.
- Evitar en mujeres embarazadas y lactantes.
- Evitar la prescripción simultánea con: otros hipnóticos, antidepresivos sedantes tricíclicos, antihistamínicos, opiáceos y algunos antifúngicos (p.ej. fluconazol)1.
- No prescribir a pacientes desconocidos (por ejemplo, residentes temporales).

#### Recomendaciones generales de uso de Benzodiazepina

- No prescribir benzodiazepinas a pacientes que ya estén tomando opiáceos, ya que esto se asocia con un mayor riesgo de sobredosis mortal.
- No se recomienda el uso simultáneo de marihuana y benzodiazepinas.
- Aconsejar explícitamente al paciente sobre la duración del tratamiento. No se recomienda el uso de benzodiazepinas más allá de las dos semanas.
- Utilice la dosis más baja durante el menor tiempo posible.
- Revise con el paciente los riesgos y efectos adversos, incluyendo el riesgo de dependencia. Tenga en cuenta que algunos pacientes tendrán dificultad para discontinuar el medicamento al final del tratamiento agudo.
- Discuta las estrategias de salida, como la disminución y/o transición a tratamientos alternativos.
- Discutir tratamientos alternativos, que pueden incluir:
  - o Medicamentos antidepresivos (por ejemplo, ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos).
  - o Psicoterapia (por ejemplo, terapia cognitiva conductual)
  - o Agentes serotoninérgicos para la ansiedad (por ejemplo, buspirona)

o Medicamentos anticonvulsivos para el síndrome de las piernas inquietas (por ejemplo, pramipexole, ropinirol, gabapentina).

- El paciente y el proveedor de atención de la salud deben ponerse de acuerdo en que un proveedor sea el que recete la benzodiazepina para ese paciente. Este prescriptor designado también debe ser responsable de recetar otros medicamentos con potencial de abuso, específicamente estimulantes del sistema nervioso central (SNC).

Nota para pacientes de 65 años o más

- Si receta para pacientes frágiles o mayores de 65 años, considere iniciar el medicamento a la mitad de la dosis para adultos.

- Las personas de 65 años o más son especialmente vulnerables a los efectos adversos de los fármacos hipnóticos, ya que la capacidad y las tasas metabólicas disminuyen con la edad. Los pacientes en este grupo de edad lo son:

o Más susceptible a la depresión del SNC y al deterioro cognitivo, y puede desarrollar estados de confusión y ataxia, lo que lleva a caídas y fracturas de cadera.

o En riesgo de interacción con otros medicamentos.

o Riesgo de deterioro cognitivo permanente cuando se utilizan altas dosis de benzodiazepinas (p. ej., diazepam 30 mg o equivalente) de forma regular.

## Referencia Bibliográfica

Asnis, G., Thomas, M., & Henderson, M. (2016). Pharmacotherapy treatment options for insomnia: a primer for clinicians. *International journal of molecular sciences*, 17(1), 50.

Benzodiazepine and Z-Drug Safety Guideline - Trip Database. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de <https://www.tripdatabase.com/search?criteria=Benzodiazepine+and+Z-Drug+Safety+Guideline>

Bighelli, I., Trespidi, C., Castellazzi, M., Cipriani, A., Furukawa, T. A., Girlanda, F., ... Barbui, C. (2016). Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD011567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011567.pub2>

Generalized anxiety disorder | DynaMed Plus. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114697/Generalized-anxiety-disorder#References>

Lim, L., Chan, H. N., Chew, P. H., Chua, S. M., Ho, C., Kwek, S. K. D., ... Yap, H. L. (2015). Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Anxiety Disorders. *Singapore Medical Journal*, 56(6), 310-315; quiz 316. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015088>

Management of Insomnia Disorder in Adults: Current State of the Evidence | Effective Health Care Program. (s. f.). Recuperado 6 de julio de 2019, de <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/insomnia/clinician>.

Montes Gómez, E., Plasencia Núñez, M., Amela Peris, R., Pérez Mendoza, M., Bañón Moron, N., & Lobato González, J. (2014). Uso adecuado de benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. *Boletín canario de uso racional del medicamento del SCS (Servicio Canario de Salud)*, 6.

Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., ...

Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>

*Short- and Long-Term Use of Benzodiazepines in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Review of Guidelines.* (2014). Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254091/>

Treatment of Older Adults with Insomnia, Agitation, or Delirium with Benzodiazepines: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. (2016).

Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343886/>

van de Ven, L. I., Klop, C., Overbeek, J. A., de Vries, F., Burden, A. M., & Janssen, P. K. (2018). Association between use of antidepressants or benzodiazepines and the risk of subsequent fracture among those aged 65+ in the Netherlands. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29(11), 2477-2485. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4632-4>

## Anexo 4

### Cuadro N° 4

#### DHD según tipo de Benzodiazepinas y años.

(Figuras N° 1 y N° 2)

Medicamentos	2015	2016	2017
Alprazolam 0,50 mg comp	77,1	79,7	78,7
Clonazepamn 2 mg comp	37,1	49,4	49,2
Diazepam 5 mg comp	32,2	23,0	0,1
Diazepam 10 mg comp	0,0	13,7	30,9
Consumo total	146,4	165,8	158,9

## **Anexo 5**

### **GLOSARIO O ABREVIACIONES:**

ATC – Clasificación Anatómico Terapéutica

BZD – Benzodiazepinas

CSBP – Caja de Salud de la Banca Privada

DDD – Dosis Diaria Definida

DHD – Dosis habitante Día

EUM – Estudios de Utilización de Medicamentos

OMS – Organización Mundial de la Salud

SAMI – Sistema Administrativo Médico Integrado