

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN FARMACIA CLÍNICA Y GESTIÓN
FARMACÉUTICA



CARACTERIZACIÓN DEL USO DE BENZODIACEPINAS
EN CONSULTA EXTERNA DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSITARIO, DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2016

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

POR: BEATRIZ YGNACIA CUELLAR CHAVEZ

TUTOR: Msc. DULCE MARIA CALVO BARBADO

LA PAZ – BOLIVIA
Diciembre, 2018

A Dios por la vida,
A mi esposo por su apoyo,
A mis hijos por ceder su tiempo,
A mi familia por el constante aliento.

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como la oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”

Albert Einstein.

AGRADECIMIENTO

Agradecer a la unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, por impartirnos conocimientos útiles para nuestra vida profesional.

Al Seguro Social Universitario por la información brindada para el desarrollo de la presente investigación.

Agradecer a mi tutora Dra. Dulce María Calvo por haberme guiado y brindado su capacidad y conocimiento científico para la elaboración del presente trabajo.

Y agradecer a todas aquellas personas que me colaboraron de alguna manera para la realización de la presente investigación.

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
Pregunta de investigación.....	7
Justificación.....	7
OBJETIVOS	8
MARCO TEORICO	8
Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos.....	8
Conceptos de epidemiología.....	10
Objetivos de la epidemiología.....	10
Farmacoepidemiología.....	11
Estudios de Utilización de Medicamentos.....	11
Psicotrópicos.....	15
Clasificación de los ansiolíticos.....	20
Benzodiazepinas y derivados.....	20
Reacciones adversas e interacciones.....	30
Tolerancia y dependencia.....	32
Antagonistas de las benzodiazepinas.....	39
Normativa vigente sobre el uso de estos fármacos en el país	40
DISEÑO METODOLÓGICO	43
Tipo de diseño.....	43
Lugar y periodo.....	43
Universo y muestra.....	43
Criterios de inclusión.....	46

Criterios de exclusión.....	46
Operacionalización de las variables.....	46
Técnicas y procedimientos.....	49
Procesamiento y análisis de la información.....	51
Ética.....	52
RESULTADOS	52
DISCUSIÓN	68
CONCLUSIONES	77
RECOMENDACIONES	78
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	79
ANEXOS	87

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico N° 1. Consumo de benzodiazepinas vía oral (alprazolam, diazepam y clonazepam) expresado de DHD por 1000/ habitantes/día. Consulta Externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016.....	54
Gráfico N° 2. Distribución de pacientes según rango de edad y sexo.....	57
Gráfico N° 3. Distribución de pacientes según diagnóstico y rango de edad.....	59
Gráfico N° 4. Distribución de pacientes según diagnóstico y especialidad.....	62
Gráfico N° 5. Distribución de pacientes según benzodiazepina y adecuación de la selección.....	64
Gráfico N° 6. Distribución de pacientes según benzodiazepina y la adecuación de la dosis.....	67

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1. Distribución de pacientes según rango de edad Consulta Externa del Seguro Social Universitario, enero a diciembre 2016.....	55
Tabla N°.2. Distribución de pacientes según rango de edad y sexo Consulta Externa del Seguro Social Universitario, enero a diciembre 2016.....	56
Tabla N° 3. Distribución de pacientes según diagnósticos.....	58
Tabla N° 4. Distribución de pacientes según especialidad que prescribió la benzodiazepinas.....	60
Tabla N° 5. Distribución de pacientes según especialidad y benzodiazepina prescrita...61	
Tabla N° 6. Distribución de pacientes según benzodiazepinas y adecuación de la selección.....	63
Tabla N° 7. Distribución de pacientes según dosis empleada para cada benzodiazepina.....	65
Tabla N° 8. Distribución de pacientes según la benzodiazepina prescrita y la adecuación de la dosis.....	66
Tabla N° 9. Distribución de pacientes según la benzodiazepina prescrita y adecuación global.....	67

RESUMEN

El consumo de benzodiacepinas tiene una tendencia al incremento a nivel mundial, es una preocupación los problemas relacionados con su prescripción, específicamente en adultos mayores. Patrones de prescripción incorrectos con dosis superiores a las recomendadas en esta población, duraciones excesivas de los tratamientos y usos en indicaciones no recomendadas. **Objetivo:** Caracterizar la prescripción de benzodiacepinas por vía oral del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se incluyeron la totalidad de todas las prescripciones de las benzodiacepinas seleccionadas en el período de enero a diciembre del 2016. Para dar salida a otros objetivos se estudió una muestra de pacientes que acudió y se les dispensó benzodiacepinas. Los datos de consumo se expresaron en DDD y la información obtenida fue analizada descriptivamente mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas (proporción y %). Que a su vez son descritos en tablas y gráficos. **Resultados:** En la gestión 2016 el alprazolam tuvo un consumo de 6,43 DDD/ 1000 hab. / día, el clonazepam 3,14 DDD/ 1000 hab. /día, y el diazepam 2.53 DDD/ 1000 hab./ día. El consumo total de ellas se comportó con un 12,10 DDD/1000 hab. / día. Los pacientes que la consumen son adultos mayores (51 %) y del sexo femenino (66,7 %), fundamentalmente. Se detectaron errores en la prescripción con el 33,3% de las prescripciones inadecuadas de acuerdo a la selección y 64,4 % con relación a la

dosificación. Sólo el 15,8 % de las prescripciones fueron adecuadas. **Conclusión:** Se aprecia una tendencia al incremento en el consumo de las benzodicepinas orales con predominio del alprazolam. Predominó el consumo en los pacientes mayores de 65 años y del sexo femenino. El motivo de la prescripción que se reportó frecuentemente fue el trastorno ansioso asociado a depresión en ocasiones e insomnio, seguido de los problemas osteomioarticulares. La especialidad de psiquiatría, neurología y medicina preventiva son las principales emisoras de recetas de estos fármacos

Palabras clave: consumo, dosis diaria definida, benzodicepinas, prescripción.

Summary

The use of benzodiazepines has a tendency to increase at the global level, it is a concern the problems related to your prescription, specifically in older adults. Incorrect prescription patterns with doses higher than those recommended in this population, excessive duration of the treatments and recommended uses in. **Objective:** Characterize the prescription of benzodiazepines orally from University Social Security, from January to December 2016. **Methodology:** An observational, descriptive, transversal and retrospective study was carried out. All of the prescriptions of the benzodiazepines selected in the period from January to December 2016 were included. To provide an outlet for other objectives, a sample of patients who attended and received benzodiazepines was studied. The consumption data were expressed in DHD and the information obtained was analyzed descriptively by determining absolute and relative

frequencies (proportion and %). Which in turn are described in tables and graphs.

Results: In the 2016 management alprazolam had a consumption of 6.43 DDD/ 1000 inhab./ day, clonazepam 3.14 DDD/ 1000 inhab./ day, and diazepam 2.53 DDD/ 1000 inhab./ day. The total consumption of them behaved with a 12,10 DDD/ 1000 inhab./day. Patients who consume it are older adults (51 %) and female (66.7 %), mainly. Errors detected in the prescription with the 33.3% of the inappropriate prescriptions according to the selection and 64.4 % with respect to the dosificación. Only 15.8% of prescriptions were adequate. **Conclusion:** There is a tendency to the increase in the consumption of oral benzodiazepines with predominance of alprazolam. There was a predominance of the consumption in patients older than 65 years and the female sex. The reason for the prescription that was reported was often the disorder anxiety associated with depression and insomnia, sometimes followed by the osteomyoarticular problems. The specialty of psychiatry, neurology, and preventive medicine are the main stations of prescriptions for these drugs

Keywords: Consumption, defined daily doses, benzodiazepines, prescription.

INTRODUCCIÓN

El uso irracional es uno de los problemas que afecta en la actualidad a unas de las tecnologías de mayor uso: el medicamento. Los antimicrobianos, los analgésicos y los ansiolíticos son de los grupos que más sufren de esta práctica. El impacto del uso inapropiado de medicamentos conduce al aumento de la morbilidad, mortalidad y del riesgo de efectos no deseados como reacciones adversas al medicamento, interacciones medicamentosas y resistencia al medicamento. Implica además un gasto innecesario de recursos, que implica reducción en la disponibilidad de otros medicamentos e incremento de los costos. En todo el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada. (Organización Mundial de la Salud, 2002)

Las benzodiacepinas (BZD), constituyen un grupo farmacológico conocido y de amplia prescripción tanto a nivel mundial como a nivel nacional desde su aparición en la década de los 60 como sucesores de los barbitúricos. Se trata de un grupo de fármacos que comparte sus efectos farmacológicos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorelajantes así como de inducir amnesia anterógrada. También comparten sus potenciales efectos adversos y tóxicos, los cuales se vinculan con la posología y duración de tratamiento. (Charney, Mihic, Harris, 2007).

A pesar de sus virtudes terapéuticas, su prescripción irracional es una realidad creciente, llevando a su uso indiscriminado, con desconocimiento de sus múltiples

efectos adversos e interacciones farmacológicas, existiendo asimismo poblaciones de mayor vulnerabilidad a sus efectos deletéreos.

Durante años, los medicamentos ansiolíticos y los hipnóticos han sido uno de los grupos farmacológicos más prescritos en la mayoría de países desarrollados. De hecho, diversos estudios han mostrado que el consumo de estos medicamentos aumentó considerablemente y de manera sostenida en España durante los años 90. Aunque estos medicamentos tienen indicaciones terapéuticas diversas, como son el tratamiento de las contracturas musculares, las distonías neurovegetativas o el tratamiento de las convulsiones en epilepsia, su uso principal es el tratamiento a corto plazo del insomnio y de los trastornos de ansiedad. Además, el consumo a largo plazo de estos psicofármacos está asociado a una serie de riesgos para la salud de la población. (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas, 2016).

Otra investigación española con el propósito de determinar la prevalencia, las características de los consumidores y del consumo. Este halló que la prevalencia de prescripción de Benzodiacepinas (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. (Escrivá Ferrairó, 2005)

Ferrán Bejerano y col., en un estudio del año 2008, realizado en mujeres ancianas de centros urbanos en la atención primaria, tuvo como objetivo determinar la prevalencia

global del consumo crónico de benzodiazepinas y sus análogos en atención primaria. Los resultados de este estudio fueron que habían utilizado una benzodiazepina o un análogo de forma prolongada 6,885 pacientes. El 70,9% eran mujeres, el 73,4% tenía 65 años o más. 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. 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%. (Ferrán Bejerano, 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 ansiedad, el 56,52% para el insomnio crónico y el 87,5% de los tratamientos con alprazolam para tratar la ansiedad con depresión. (Arquúa, Rodilla & Roy, 2007).

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 (6,5%) 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).

Países, como Portugal reportan consumos de 96 DHD y España 89,3 DHD. Análisis más recientes sugieren que España estaría situada por encima de la media europea en consumo de ansiolíticos. En una encuesta reciente sobre abuso de drogas se estima que la prevalencia de uso de hipnóticos sedantes en España durante el año 2011 fue del 11,4% en población general. Otros países de la propia Europa reportan consumos más discretos como Italia (53 DHD) y Dinamarca (31 DHD).

Otro ejemplo internacional es en Canadá, donde 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 más de un 10% lo han hecho por un período de tiempo mayor a 1 año. (Junta Nacional de Drogas, 2014).

Según un Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de estupefacientes el consumo calculado mundial de benzodiazepinas aumentó ligeramente en el último decenio. El alprazolam y el diazepam, entre los ansiolíticos, y el triazolam, entre los hipnóticos sedantes, fueron las sustancias más frecuentemente utilizadas. (Naciones Unidas, 2011).

Según este informe 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).

En Latinoamérica, los psicofármacos son el tercer grupo de medicamentos más comercializados, especialmente antidepresivos (35%) y ansiolíticos (5%). 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. (Domínguez, 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. (Junta Nacional de Drogas, 2014,2015).

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).

El alcance de la revisión de la literatura revisada no se dispone de estudios de consumo realizados a este grupo de medicamentos en el país.

El uso de las benzodicepinas no solo trae consigo el efecto farmacológico deseado, también implica que sus consumidores se exponen a todos sus efectos secundarios. Entre estos se han descrito riesgo de dependencia, riesgo de aumento de caídas y recientemente, se han descrito algunos déficits cognitivos .A pesar de esto, las benzodicepinas en general son consideradas como fármacos con un amplio perfil de seguridad por lo cual sigue siendo su uso amplio en la práctica clínica cotidiana

En el área local no se obtuvo información sobre trabajos similares y de igual manera en la institución no se cuenta con ese tipo de información, información una vez obtenida será de mucha utilidad para tomar acciones pertinentes en beneficio de los pacientes y la institución.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características de utilización de benzodiazepinas en pacientes de consulta externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016?

Justificación

En el Seguro Social Universitario se observa un incremento en la dispensación en el Servicio de Consulta externa de benzodiazepinas sobretodo en grupos poblacionales donde constituye un riesgo para la salud. No obstante se desconoce el comportamiento del consumo, además de factores que pueden incidir en una mayor prescripción de estos medicamentos.

Se reconocen los riesgos del uso indiscriminado de las benzodiazepinas como la dependencia, abuso, riesgo de caídas en adultos mayores, y deterioro cognitivo.

La realización de esta investigación aportará información sobre la exposición de la población atendida por el Seguro Social Universitario a las benzodiazepinas, además de identificar patrones de prescripción según servicios o tipo de pacientes, que permiten establecer intervenciones para lograr un uso racional de estos fármacos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Caracterizar la prescripción de benzodiacepinas por vía oral del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016.

Objetivos Específicos

1. Determinar el consumo de alprazolam, clonazepam y diazepam.
2. Caracterizar a los pacientes de consulta externa a los que se le prescribe alprazolam, clonazepam y diazepam según sus elementos sociodemográficos y clínicos.
3. Evaluar las prescripciones de alprazolam, clonazepam y diazepam.
4. Identificar los factores que inciden en la prescripción de alprazolam, clonazepam y diazepam.

MARCO TEORICO

Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos

La toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información y aplicar unos conocimientos técnicos. Los conceptos y las herramientas metodológicas provenientes del campo de la epidemiología han mostrado su gran utilidad, de forma que en los últimos años se han

incorporado de una forma masiva a disciplinas como la farmacoeconomía, la evaluación de tecnologías médicas o la medicina basada en la evidencia.

En el campo del medicamento, la aplicación de métodos epidemiológicos poblacionales ofrece una alternativa para aumentar el grado de información disponible. Por una parte se trata de integrar al máximo la información proveniente de la experiencia de uso cuando los fármacos se utilizan en condiciones habituales de la práctica clínica, y por otra parte conocer los determinantes de su utilización.

La Epidemiología Clínica, que Spitzer define como “el estudio de los determinantes y de los efectos de las decisiones clínicas” consiste en una forma de aplicar el método epidemiológico a la población “pacientes” y centrar el punto de observación en la atención clínica. (Spitzer, 1987, citado Altamira, 1999).

También para dar respuesta a cuestiones muy similares, la Farmacoepidemiología centra la observación en los fármacos, aplicando el método epidemiológico a la población en general o a la población “pacientes”. Porta y Hartzema han definido esta disciplina como “La aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento de la epidemiología al estudio de los efectos positivos y negativos y usos de los fármacos en grupos de poblaciones”. (Porta &Hartzema, 1987, citado Altamira, 1999).

Para el farmacéutico, los conocimientos de farmacoepidemiología son necesarios para ayudar en la interpretación crítica de la literatura científica sobre fármacos y a su

conversión en parámetros aplicables a la toma de decisiones. Los criterios y métodos de la farmacoepidemiología son útiles para desarrollar sus actividades en áreas como la evaluación de medicamentos, la farmacovigilancia y en el diseño de estudios y programas. (Altamira, 1999).

Conceptos de epidemiología

Tradicionalmente se ha definido la Epidemiología como el estudio de la distribución y determinantes de la salud y de las enfermedades en las poblaciones humanas. En la actualidad, este concepto se ha ampliado también al estudio de la intervención de los propios servicios sanitarios. Así mismo, el cambio en las patologías más prevalentes y en las características demográficas de muchas poblaciones, así como los avances que se han producido en el campo biomédico han contribuido a cambiar los centros de interés y a evolucionar los métodos propios de esta disciplina.

Objetivos de la epidemiología

Los objetivos básicos de la epidemiología actual son:

- El análisis de la información sobre el estado de salud de la población (entendiendo el concepto estado de salud en una forma amplia), su distribución y tendencias, para que sea útil en la planificación y gestión de los programas de salud.
- El análisis de la causalidad, con el fin de hacer posibles las intervenciones de prevención, control y/o erradicación.

- La evaluación de las intervenciones, cuyo fin es el de mejorar el estado de salud de la comunidad.

En base a estos tres objetivos, se acostumbra a dividirla en epidemiología descriptiva y epidemiología analítica, epidemiología evaluativa o de intervención.

Farmacoepidemiología

En la farmacoepidemiología en realidad, se trata de considerar las tres categorías de la investigación epidemiológica, descriptiva, analítica y evaluativa, tomando como punto de referencia al medicamento, sea para poner el punto de observación en su utilización, sea para ponerlo en sus efectos. El medicamento, dentro de un contexto socio-cultural y sanitario es un recurso terapéutico, un agente capaz de producir iatrogenia y un indicador socio-sanitario.

Estudios de Utilización de Medicamentos

La investigación sobre la eficacia de los medicamentos, mediante los ensayos clínicos, ha crecido mucho en los últimos años. Sin embargo, las condiciones de los ensayos clínicos no corresponden exactamente a las de la práctica habitual, porque las poblaciones incluidas en los primeros no son necesariamente representativas de la población que recibe el fármaco una vez comercializado, y porque las condiciones en las que se realizan estos estudios no son las mismas que las habituales.

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) 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 auditoria 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. Podemos definir los EUM como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional. La OMS los definió como el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. (Alvarez, 2004).

No obstante, a pesar de esta amplia definición, la farmacovigilancia y los ensayos clínicos no se suelen considerar como EUM. El objetivo final de este tipo de estudios es contribuir al uso racional de los medicamentos, y con este objetivo, se han clasificado en 7 categorías:

1. Estudios de consumo: Describen qué medicamentos se utilizan y sus cantidades.
2. Estudios de prescripción – indicación: Describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
3. Estudios de indicación – prescripción: Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.

4. Estudios sobre el esquema terapéutico: Describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.)
5. Estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización (prescripción, dispensación, automedicación, etc.): Describen las características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
6. Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos: Describen beneficios, efectos indeseables o costos reales del tratamiento farmacológico; así mismo pueden describir su relación con las características de utilización de los medicamentos.
7. Estudios de intervención: Describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre su uso". (Fletscher, 2012).

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.

La OMS propuso una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos denominada dosis diaria definida (DDD), que es independiente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas del medicamento. La DDD es la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal. La DDD se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante, y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis utilizada por los pacientes.

En general, la DDD se expresa en forma de peso del principio activo (por ejemplo, la DDD de la amoxicilina son 1.000 mg; la de diazepam, son 10 mg y la de ibuprofeno, 1.200 mg). El número de DDD consumidas en un área geográfica se expresa por 1.000 habitantes y por día. Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco (siempre que sean tratamientos crónicos). El consumo en hospitales puede expresarse en DDD por 100 camas y por día, y corresponde a una estimación del número de pacientes hospitalizados tratados diariamente con un determinado fármaco.

$$\text{N}^\circ \text{ DDD} = \frac{\text{N}^\circ \text{ tabletas prescritas} \times \text{N}^\circ \text{ mg por tableta}}{\text{DDD (mg)} \times \text{Período analizado (días)}}$$

$$\text{N}^\circ \text{ DHD} = \frac{\text{No. DDD} \times 1000 \text{ Habitantes}}{\text{No. Habitantes en la población}}$$

Los valores de las DDD propuestos por la OMS son los siguientes: diazepam vía oral= 10 mg, clonazepam vía oral= 8 mg y alprazolam via oral = 1 mg. La DHD corresponde a la dosis diaria definida (DDD) por mil habitantes/día. La Dosis Diaria Definida (DDD), es “una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos, que corresponde a la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal”

Psicotrópicos

Fármacos ansiolíticos y sedantes:

Ansiedad

La ansiedad puede ser una emoción normal y un trastorno psiquiátrico, que depende de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona. En condiciones normales constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse a situaciones nuevas. La ansiedad se convierte en patológica cuando adquiere tal categoría que, en lugar de favorecer el comportamiento, interfiere en él, y cuando alcanza tal protagonismo que el individuo desplaza hacia ella toda su atención.

En términos patológicos, la ansiedad puede describirse como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicossomático en ausencia de un peligro real o, por lo menos, desproporcionada en relación con el estímulo desencadenante. En ella coexisten, en

proporción diversa, varios componentes: *a)* un sentimiento penetrante de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante; *b)* un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida de la capacidad de concentración, y un conjunto de síntomas somáticos variables: sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefalea, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc.

Se considera que en los trastornos de ansiedad interviene cierta predisposición biológica o vulnerabilidad, que puede tener una base genética o haber sido adquirida en las experiencias de los primeros años de vida. La manera en que los acontecimientos y el medio ambiente impacten en un cerebro bien o mal configurado podría conducir a la aparición de la ansiedad patológica.

Existe un grupo de trastornos mentales que, aunque poco homogéneos en términos neuropsicobiológicos, tienen en común que su síntoma principal es la ansiedad. En la actualidad, el grupo de trastornos por ansiedad incluye el trastorno por ansiedad generalizada, los ataques de pánico, la ansiedad social, las fobias específicas, los trastornos por estrés traumático y otros trastornos poco relacionados neurobiológicamente, como los trastornos del espectro obsesivo-compulsivo.

La ansiedad también se inserta como síntoma en una gran variedad de cuadros patológicos como los estados esquizofrénicos, los maníacos y los depresivos. En las demencias de grado incipiente o moderado, el deterioro cognitivo implica un control

menos fino de las reacciones ansiosas ante cualquier tipo de factor estresante, lo que facilita que se desencadenen situaciones de ansiedad que pueden llegar a ser muy graves.

Mecanismos neuropsicofisiológicos

Son muchos los modelos que, desde distintas perspectivas teóricas, tratan de explicar la génesis y el establecimiento de las modificaciones afectivas que definen la ansiedad y la organización de los mecanismos neurofisiológicos responsables de las manifestaciones vegetativas, somáticas y conductuales.

La ansiedad y el miedo conforman respuestas de adaptación a la amenaza y al estrés. Ambos surgen en respuesta a estímulos exteroceptivos visuales, auditivos u olfatorios, a estímulos somato sensoriales o a la influencia interoceptiva que proviene de las vísceras, del sistema endocrino y del sistema vegetativo. Pero, además, la ansiedad puede ser provocada por procesos cognitivos capaces de anticipar, interpretar o recordar acontecimientos que se perciben como estresantes o amenazantes.

En este proceso emocional conviene distinguir los siguientes componentes: a) la evaluación por la que se valora lo que de resaltable tiene un estímulo y su relación con condicionamientos y experiencias previas; b) la expresión o respuesta emocional con sus manifestaciones conductuales (incluidas las motóricas de aproximación o evitación), endocrinas y vegetativas, y c) la experiencia emocional que describe el sentimiento íntimo subjetivo que acompaña a la respuesta.

Con el fin de asegurar su capacidad para guiar adecuadamente a la conducta, todos estos componentes del proceso emocional han de ser modulados por complejos sistemas neurobiológicos que sean capaces de evitar que se hagan persistentes, excesivos, inapropiados o capaces de conformar una mala adaptación.

Los complejos circuitos neuroanatómicos responsables de la conducta ansiosa están modulados por muy variados sistemas de neurotransmisión. Los más estudiados han sido los mediados por las monoaminas noradrenalina, dopamina y serotonina, los aminoácidos GABA (ácido γ -aminobutírico) y glutamato. Entre los numerosos neuropéptidos que modifican la respuesta ansiosa cabe destacar el factor liberador de corticotropina (CRF), la colecistocinina, el neuropéptido Y, la sustancia P, la vasopresina, etc.

Ansiolíticos

Se considera que un fármaco ansiolítico es aquel que alivia o suprime el síntoma de ansiedad, sin producir sedación o sueño.

Durante mucho tiempo, existió una clara tendencia a considerar el efecto ansiolítico como el primer paso de una línea continua de efectos progresivos: el de los ansiolíticos -sedantes - hipnóticos.

Según ello, dosis crecientes de cualquiera de los componentes producirán ansiolisis, sedación, sueño, anestesia, coma y muerte.

Este concepto se fundamentaba en los efectos provocados por los fármacos barbitúricos, meprobamato y benzodiazepinas. Con los barbitúricos era difícil diferenciar en la práctica la acción ansiolítica de la sedante e hipnótica. El meprobamato significó un avance en la diferenciación entre ansiolisis y sedación. Las benzodiazepinas se acercaron al ansiolítico ideal porque, aunque a dosis elevadas producen sedación y sueño, es posible manejarlas con mayor eficacia y menor riesgo. Un enorme paso adelante en la definición de la acción ansiolítica fue el de diferenciar subtipos de receptores GABA responsables de las acciones ansiolítica e hipnótica de las benzodiazepinas que, además, está permitiendo el diseño de nuevas moléculas con acción ansiolítica mucho más selectiva. Por otro lado, es de destacar el hecho de que la mayoría de los trastornos por ansiedad responden al tratamiento con fármacos de naturaleza antidepressiva, lo que sugiere un solapamiento fisiopatológico-terapéutico entre los trastornos por ansiedad y la depresión. El análisis de la acción molecular de los fármacos está contribuyendo a revelar las anomalías neuroquímicas que acompañan los diversos cuadros de ansiedad y a establecer nuevas dianas terapéuticas para conseguir su normalización.

Lo que antecede no excluye, en modo alguno, el inmenso valor de otras formas de terapia no farmacológica para afrontar el tratamiento de las diversas formas de trastornos por ansiedad. Más aún, debe prevalecer el criterio de que el fármaco ansiolítico es, en muchas ocasiones, un complemento y no el protagonista de la terapéutica ansiolítica

Clasificación de los ansiolíticos

Desde un punto de vista funcional, los ansiolíticos se clasifican de la siguiente manera:

- a) Fármacos moduladores del receptor GABA: benzodiazepinas.
- b) Fármacos agonistas parciales de receptores 5-HT: la azaspirodecanodiona buspirona.
- c) Fármacos con acción antidepresiva.
- d) Otros fármacos: antihistamínicos, neurolépticos, bloqueantes (-adrenérgicos, anticonvulsivantes).

Benzodiazepinas y derivados

Características químicas

El núcleo común es el anillo benzodiazepínico (Figura 1). La mayoría posee los N del anillo benzodiazepínico en posición 1 y 4, pero algunas los tienen en posición 1 y 5, como el clobazam. Todas poseen un radical en posición 7, generalmente Cl (diazepam, flurazepam, oxazepam, temazepam, etc.) o NO₂ (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam). En posición 1, algunas incluyen un radical metilo (diazepam y temazepam); con frecuencia existe un grupo carbonilo en posición 2. Pueden estar hidroxiladas en posición 3 (oxazepam y lorazepam). Mediante la introducción de anillos adicionales se han obtenido series derivadas como las triazolobenzodiazepinas (alprazolam).

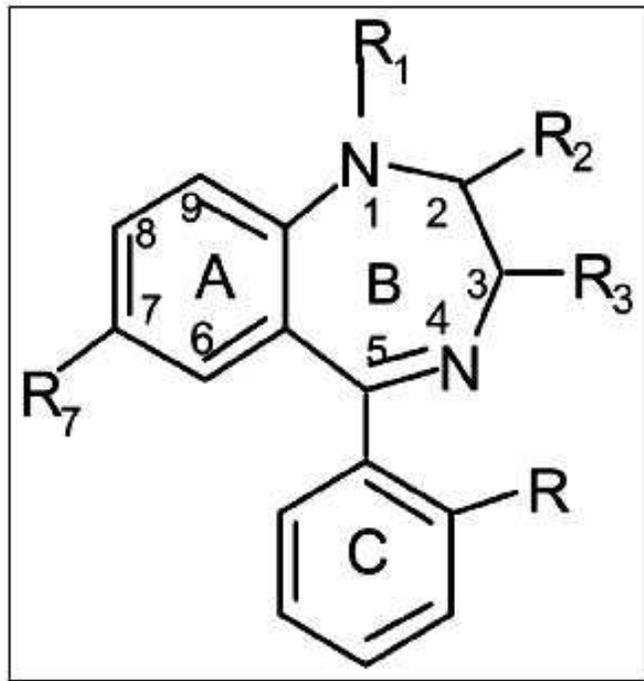


Figura 1. Estructura química de las benzodiazepinas.

Fuente:(Yates, 2009)

Las diversas sustituciones provocan cambios en el espectro farmacológico relativo, en la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del producto y en la duración de su efecto.

Acciones farmacológicas

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiolisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorelajación central.

Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades cinéticas, algunas pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica. De todos

modos, el excesivo número de productos existentes en el mercado invita a exagerar propiedades y extremar conveniencias clínicas con fines meramente publicitarios.

Acción ansiolítica

En personas sanas y a dosis terapéuticas, no alteran la realización de ejercicios físicos o mentales, pero a dosis mayores y en función del ambiente y del producto empleado causan sopor, letargia, sueño, ataxia y debilidad muscular. En los pacientes con ansiedad alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas, etc.; su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa. En ciertas personas, a la vez que alivian la ansiedad, pueden aumentar los signos objetivos de irritabilidad y hostilidad.

Las benzodiazepinas son los fármacos de elección para el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad generalizada. Aunque los trastornos de pánico son menos sensibles a la acción ansiolítica de este grupo de fármacos, el alprazolam y otras benzodiazepinas con una elevada potencia (clonazepam, lorazepam) también se han mostrado eficaces en estos trastornos. La ansiedad asociada a las fobias, los trastornos obsesivo-compulsivos y el trastorno de estrés postraumático responde mal a las benzodiazepinas, incluidas alprazolam y clonazepam. La ansiedad asociada a cuadros de tipo no neurótico (depresión, esquizofrenia) no responde en absoluto a las benzodiazepinas.

Mecanismos y sitios de la acción ansiolítica

Los estudios experimentales que analizan la actividad de los ansiolíticos sobre la conducta en animales demuestran de manera constante la capacidad de las benzodiazepinas para liberar una respuesta que previamente había sido suprimida mediante la presentación de un estímulo desagradable (castigo). Esto se consigue estableciendo inicialmente una respuesta frente a un premio (comida) e introduciendo después de forma periódica, pero imprevisible, un estímulo aversivo junto con el premio; esto desencadena un estado de conflicto que genera ansiedad y hace que el animal evite o retrase la respuesta al premio. Las benzodiazepinas restablecen la prontitud de esta respuesta, sin afectar a la actividad motora o el estado de vigilia o atención del animal.

Los estudios electrofarmacológicos demuestran que la región más sensible a la acción de las benzodiazepinas es el sistema límbico y dentro de él, el hipocampo y la amígdala. Deprimen tanto la actividad neuronal basal como su capacidad de respuesta frente a la estimulación eléctrica. Esta acción se diferencia de la ejercida por barbitúricos y otros hipnóticos, los cuales ejercen su acción más generalizada en la formación reticular. Dado el papel que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en la ansiedad, se puede relacionar la actividad ansiolítica con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel, tal acción farmacológica se debe a su capacidad de incrementar la actividad inhibitoria del GABA.

Acción miorrelajante

El diazepam y otras benzodiacepinas producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos. La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC (no en la placa motriz ni en el músculo) a varios niveles: a) en la propia médula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica; en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo; c) en los ganglios basales, y d) en el cerebelo. En la práctica, la acción miorrelajante se observa con dosis que también producen sedación, lo que puede limitar su utilidad.

Acción anticonvulsivante y antiepiléptica

Ejercen una acción anticonvulsivante generalizada que se aprecia tanto frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos (toxinas bacterianas y fármacos proconvulsivantes tipo cardiazol), como en las convulsiones febriles, el síndrome de abstinencia a alcohol y barbitúricos. Algunas son eficaces en determinados tipos de epilepsia y para revertir el status epiléptico. La acción anticonvulsivante requiere por lo general altas concentraciones cerebrales.

Acción hipnótica

El hipnótico ideal es un fármaco que acorta la latencia del sueño de forma rápida y predecible, mantiene el sueño por un período de 7 a 8 h, evita los despertares frecuentes, preserva la arquitectura del sueño (mantiene todas las etapas del sueño no REM y REM en sus porcentajes correctos). No genera efectos adversos inmediatos (horas de la mañana) o tardíos (semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento), no

produce abuso, tolerancia ni dependencia física tras administración prolongada. El análisis de la clasificación de los trastornos del sueño permite señalar que un fármaco hipnótico no está indicado en todas las formas de insomnio. Así, se ha observado una importante mejoría del insomnio vinculado al síndrome depresivo mayor, el síndrome esquizofrénico o la ansiedad crónica generalizada cuando el paciente recibe la medicación específica (antidepresiva, antipsicótica y ansiolítica) para ese tipo de afección psiquiátrica. Además, existen algunas formas de insomnio en las que los hipnóticos están contraindicados.

En las situaciones clínicas en las que esté indicado administrar un hipnótico, el tratamiento se complementará con una buena «higiene» o «educación» del sueño y con terapias conductuales. (Flórez, 2014)

Teniendo en cuenta sus fuertes efectos sedativos, las benzodiazepinas se usan 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 BDZ 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.

En los pacientes con insomnio de inicio reciente las BDZ de acción corta son los fármacos de elección en estos casos. En el tratamiento del insomnio a corto plazo, un agente hipnótico perfecto 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. Actualmente, tiende a utilizarse en estos casos una nueva clase de drogas hipnóticas, relacionadas funcionalmente con las benzodiazepinas, que incluyen al zolpidem, la zopiclona y el zaleplón. (López, Aroche, Bestard & Ocaña 2010).

Otras acciones

Las benzodiazepinas tienen efecto en las diferentes fases del sueño provocando un efecto hipnótico. Las dosis terapéuticas, incluidas las que se administran por vía intravenosa en anestesia, no afectan el aparato circulatorio en personas sanas, pero en pacientes cardíacos pueden producir hipotensión y reducción del gasto cardíaco. Dosis altas llegan a deprimir ligeramente el centro respiratorio y en administración intravenosa rápida pueden provocar depresión respiratoria aguda y apnea; sin embargo, a dosis equiactivas, las benzodiazepinas causan mucha menor depresión respiratoria que los barbitúricos y otros sedantes

Mecanismo de acción molecular

Las benzodiazepinas se fijan de manera específica a un sitio específico localizado en el complejo molecular del receptor GABA; como resultado de esta interacción sobreviene una modulación alostérica en el complejo que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl en respuesta al GABA. A este receptor no solo se fijan las benzodiazepinas clásicas, también lo hacen moléculas no benzodiazepínicas como

ciclopirrolonas (zopiclona, eszopiclona), imidazopiridinas (zolpidem), pirazolopiridinas (zaleplón), p-carbolinas (abecamilo), etc.

El receptor GABA es miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos. Es una proteína pentamérica transmembranal, en la que las cinco subunidades se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable al Cl. Hasta hoy se han clonado siete tipos de subunidades, de cada una de las cuales existen varios subtipos, lo que confiere al receptor GABA una extraordinaria diversidad estructural. El significado fisiológico de este fenómeno es la provisión de receptores que se diferencian en la cinética de apertura del canal, en la afinidad por el GABA, en la localización subcelular y regional, etc. Además, desde el punto de vista farmacológico, esta diversidad de receptores brinda la posibilidad de diseñar moléculas con afinidad diferencial por los diferentes subtipos de receptores, lo que les conferiría un perfil farmacológico particular. In vivo, la mayoría de los receptores están compuestos por la combinación de 2 subunidades alfa, 2 beta y 1 gama.

Características farmacocinéticas

Las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, con diferencias en la rapidez según el grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente debido a su liposolubilidad y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el tiempo de vida media dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. Por vía intramuscular, la mayoría de las benzodiazepinas, y en particular el clordiazepóxido y el diazepam, presentan una

absorción errática y lenta, probablemente por concentrarse en el tejido adiposo; las que mejor se absorben son el lorazepam y el midazolam. Se unen en elevada proporción al sitio II de la albúmina humana, y la fracción libre es independiente de la concentración plasmática total. La unión a proteínas no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados.

Las benzodiazepinas sufren un proceso de distribución desde el compartimento central hacia compartimentos periféricos (músculo o grasa), siguiendo un modelo bicompartimental. Aquellas con elevada liposolubilidad, como el midazolam o el diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única intravenosa, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta 10 veces durante los primeros 30 min. No es de extrañar, pues, que en el caso de benzodiazepinas muy liposolubles, y en particular por vía intravenosa, la eliminación no se relacione necesariamente con la duración del efecto tras una dosis única. Se puede dar incluso la paradoja de que la duración de un determinado efecto sea menor para una con semivida más larga que otra.

El metabolismo es muy complejo. Las reacciones metabólicas principales son inicialmente las de oxidación por oxidasas mixtas microsómicas hepáticas (N-desalquilación e hidroxilación); unas pocas (nitrazepam, flunitrazepam y clonazepam) son metabolizadas por un tercer mecanismo, la nitrorreducción. Estos procesos son dependientes del CYP3A4. Los productos derivados de esta primera fase metabólica, así como directamente aquellas benzodiazepinas que carecen de grupos alquilo y que ya están hidroxiladas, sufren conjugación con el ácido glucurónico o con sulfato.

Las vías oxidativas provocan cambios moleculares relativamente pequeños, originando metabolitos intermedios activos, de los que cabe destacar el N-desmetildiazepam o nordiazepam por tres razones: la frecuencia con que aparece como metabolito de otras benzodiazepinas a concentraciones elevadas, su larga semivida (36-96 h) y su elevada afinidad y actividad biológica. Por el contrario, los derivados conjugados son inactivos y se excretan por orina como tales. La oxidación es una vía denominada «susceptible», ya que puede ser alterada por factores como la edad, la enfermedad hepática o los inhibidores metabólicos (cimetidina, estrógenos, disulfiram, omeprazol, etc.), entre otros. Por el contrario, estos factores ejercen efectos mínimos sobre la conjugación. En estas situaciones es preferible utilizar las benzodiazepinas que se metabolizan directamente mediante conjugación (lorazepam, oxazepam y temazepam). La enfermedad renal es irrelevante en lo que a la disponibilidad de las benzodiazepinas se refiere.

De acuerdo con todo ello, se ha establecido una división clásica entre benzodiazepinas de acción corta, intermedia y prolongada. En principio, esta clasificación se ha establecido según el valor de la semivida de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo, no debe ser este el único criterio que debe tenerse en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima de un valor umbral, y este se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución.

La clasificación propuesta sirve más para diferenciar los efectos agudos inducidos por una dosis única por vía oral y a tiempo fijo, como sucede con la actividad hipnótica, que para valorar una acción crónica como es la ansiolítica.

En tratamientos continuados, el tiempo de vida media condiciona el ritmo de administración y el tiempo que debe transcurrir hasta que se obtienen los niveles estables. En el caso de benzodiazepinas la vida media prolongada, como el diazepam, la actividad ansiolítica será creciente hasta que se alcance el nivel máximo estable tras varios días de administración. Existe el peligro de acumulación y si el aumento de niveles es excesivo, aparecerán otros fenómenos como sedación, miorelajación y sueño.

Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparecen sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de coordinar movimientos finos o de responder verbal o motóricamente a estímulos que requieren una respuesta rápida; alteran la capacidad para conducir vehículos. Pueden producir amnesia anterógrada, es decir, limitada a hechos que suceden después de la inyección.

Las benzodiazepinas más potentes, como el lorazepam, tienen un potencial más elevado de producir amnesia. Pueden producir conducta agresiva u hostil, por desinhibición, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Con preparados de acción corta pueden aparecer a veces

fenómenos ansiosos de rebote al cesar el efecto del fármaco; en estos casos se emplearán productos de acción larga.

Por vía intravenosa rápida pueden desencadenar hipotensión y depresión respiratoria, pero su capacidad letal es muy pequeña. El peligro aumenta si se asocian a otros depresores del SNC: alcohol, anestésicos u opiáceos.

En caso de intoxicación aguda está indicada la administración del antagonista flumazenilo, a la dosis de 0,2-4 mg.

No está suficientemente aclarado si el diazepam presenta cierta acción teratógena en forma de labio leporino, pero es prudente evitar su administración en el primer trimestre del embarazo. En raros casos pueden producir reacciones dérmicas, hematológicas y hepáticas.

Las interacciones de carácter farmacodinámico son frecuentes cuando se asocia benzodiazepinas a otros psicofármacos y son objeto de abuso. Los fenómenos de desinhibición con sensación de euforia, así como los de depresión pueden ser potenciados por el alcohol, los barbitúricos, los opioides, los antihistamínicos sedantes, etc. Desde un punto de vista farmacocinético, la cimetidina, el disulfiram y el alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, pero no el de conjugación. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. En general no se han demostrado fenómenos de autoinducción.

Tolerancia y dependencia

Se produce tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes, lo que se aprecia mejor cuando se administran dosis altas durante un tiempo prolongado. La tolerancia es cruzada con la del alcohol y otros sedantes. Pueden provocar también dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia que se instaura lentamente tras la supresión del fármaco. La sintomatología del cuadro es tal que en muchos casos resulta difícil diferenciar si se trata de una recaída del cuadro ansioso original o de la reacción por retirada. El síndrome mayor consiste en un cuadro de delirio, alucinaciones, confusión y convulsiones. El síndrome menor cursa con ansiedad, insomnio, despersonalización, alteraciones sensoriales y sintomatología somática: palpitaciones, hiperventilación, intestino irritable, etc.

El cuadro es tanto más intenso cuantos mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongadas el tratamiento. Aproximadamente, el 35% de los pacientes tratados con benzodiazepinas durante más de 4 semanas desarrollan dependencia física. Las benzodiazepinas que presentan mayor potencial de dependencia (en términos de gravedad y latencia del síndrome de abstinencia) son las de mayor potencia y menor tiempo de eliminación.

La prescripción de dosis bajas y en administración intermitente minimiza considerablemente el problema de la tolerancia y la dependencia. En todo caso, se recomienda no prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas. Estudios clínicos

sugieren que el uso prolongado durante años de benzodiazepinas no solo no controla sino que incluso puede agravar el estado ansioso.

Aplicaciones terapéuticas

Actividad ansiolítica

Las benzodiazepinas son el tratamiento de elección para los trastornos de ansiedad generalizada que requieren tratamiento inmediato de los síntomas o mientras se espera a la respuesta del tratamiento con antidepresivos o terapia cognitivo-conductual.

También son de utilidad como tratamiento agudo de las crisis de angustia, pero no deben ofrecerse como tratamiento a largo plazo en ningún caso. El trastorno de ansiedad social o fobia social puede responder a benzodiazepinas como clonazepam o alprazolam, que son de utilidad para el tratamiento agudo de las crisis, pero la terapia de primera línea son los antidepresivos. Los estados de pánico no responden bien a benzodiazepinas y el tratamiento de elección lo constituyen los antidepresivos. Las fobias específicas no responden al tratamiento farmacológico. En el trastorno de estrés postraumático son poco eficaces; lo mismo sucede en el trastorno obsesivo-compulsivo, aunque algunos ensayos indican que el clonazepam podrá constituir una alternativa para los casos resistentes a antidepresivos.

El consumo de benzodiazepinas como ansiolíticos es muy elevado. La identificación de términos como «tensión» o «estrés» y su implicación no siempre justificada en la patogenia o en la expresión de enfermedades orgánicas han estimulado

su empleo a menudo excesivo. La principal ventaja clínica de las benzodiazepinas como ansiolíticos es la inmediatez de la respuesta en contraposición con el efecto retardado de la buspirona y los antidepresivos.

Prácticamente todas las benzodiazepinas presentan la misma eficacia, pero el modo de utilizarlas varía en función de la duración del efecto y de la relación o posibilidad de separación del efecto sedante. Por eso es preciso ajustar el tipo de benzodiazepina y su dosis a la forma clínica y la gravedad del cuadro ansioso. En la ansiedad moderada, esporádica o reactiva no son más útiles que el placebo. Se afirma que el alprazolam tiene propiedades ansiolíticas y antidepresivas.

En cuanto al tipo de benzodiazepinas, con las de acción corta o media hay menos peligro de sedación (si la dosis no es elevada) y de acumulación, pero hay que administrarla dos o tres veces al día si se quiere mantener permanente el efecto ansiolítico. Con las de acción prolongada basta una sola dosis al día, pero se tardará de 6 a 10 días en alcanzar el nivel estable. En el anciano, la enfermedad hepática o en pacientes tratados con fármacos que reducen el metabolismo oxidativo están indicadas las benzodiazepinas de eliminación rápida..

Actividad anticonvulsivante

El fármaco más utilizado es el diazepam, probablemente porque, dada su liposolubilidad, alcanza con gran rapidez las altas concentraciones cerebrales requeridas, pero, por la misma razón, las concentraciones suelen descender con relativa rapidez, por

lo que es necesario repetir las dosis aun habiendo alcanzado concentraciones plasmáticas muy por encima de las hipnóticas.

En la preeclampsia se emplea diazepam, 2,5-5 mg, cuatro veces al día para mantener suficiente sedación. En la eclampsia, se administran 5 mg por vía intravenosa, que se pueden repetir dos veces hasta conseguir una buena acción hipnótica.

Mioclónías

La mioclonía es un fenómeno que consiste en una sacudida muscular originada por una contracción muscular breve semejante a la que se produce cuando se estimula eléctricamente un nervio periférico.

Por definición, es un fenómeno que se origina siempre en el SNC. Las mioclonías se pueden clasificar en: a) fisiológicas exacerbadas; b) esenciales; c) nocturnas; d) sintomáticas, en especial las de origen postanóxico; e) segmentarias, y f) epilépticas. Desde el punto de vista fisiopatológico, pueden ser de origen cortical, subcortical y espinal.

El clonazepam es el fármaco de elección en las mioclonías esenciales y en las de aparición nocturna. Solo o en asociación con otros fármacos (valproato sódico y primidona), el clonazepam también puede mejorar la sintomatología en ciertas mioclonías sintomáticas, segmentarias y epilépticas, así como en las mioclonías graves complejas de origen cortical. Se administra por vía oral a dosis de 4-8 mg/día en tres o cuatro tomas.

En epilepsia suelen utilizarse el diazepam, clonazepam, lorazepam y midazolam para el tratamiento agudo de las convulsiones o del estado de mal epiléptico, y el clobazam y el clonazepam como coadyuvantes en el tratamiento crónico. El espectro antiepiléptico es amplio, ya que son eficaces en las convulsiones tónico clónicas generalizadas y en las crisis focales, así como en las ausencias y mioclonías, aunque por vía i.v. pueden inducir crisis tónicas en los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Son eficaces en el estado de mal convulsivo y no convulsivo. Su eficacia como antiepilépticos a largo plazo está limitada por el desarrollo de tolerancia. Su principal mecanismo de acción es facilitar la acción del GABA sobre el receptor GABA.

Las benzodiazepinas mejoran las ausencias porque aumentan el tono GABA en las neuronas reticulares (lo que disminuye su efecto sobre las tálamo-corticales y, por lo tanto, su sincronización), pero no en el resto del tálamo como el fenobarbital. Este efecto selectivo podría deberse a su acción sobre las subunidades que se expresan de forma selectiva en dicho núcleo. A las concentraciones elevadas que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado de mal, las benzodiazepinas pueden inhibir canales de sodio y canales de calcio N y P/Q dependientes de voltaje que reducen la liberación de neurotransmisores.

El diazepam se metaboliza a nordiazepam, cuyos efectos son similares a los del diazepam y se suman a los de este. El clonazepam se metaboliza a metilclonazepam, que es inactivo. El clobazam se metaboliza a desmetilclobazam, que es activo y alcanza concentraciones ocho veces mayores que las de clobazam, por lo que los efectos dependen principalmente de este metabolito. La semivida de eliminación del

clonazepam es de 20 a 40 h y la del clobazam de 10 a 30 h, lo que permite administrarlos en dos tomas al día.

El diazepam por vía i.v. no suele producir depresión respiratoria, salvo cuando se inyecta muy rápidamente o se ha administrado previamente fenobarbital u otros depresores del SNC. La tolerabilidad de clobazam y clonazepam se considera intermedia. Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia y cansancio, que se evitan utilizando dosis bajas; puede observarse incoordinación muscular, hipotonía, ataxia y disartria y, en niños, hipersalivación y broncorrea. Producen también alteraciones cognitivas que, en los niños, afectan al desarrollo psicomotor y al rendimiento escolar. En tratamientos crónicos se desarrolla tolerancia.

Las benzodiazepinas no tienen interacciones farmacocinéticas importantes sobre otros fármacos, pero la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital pueden reducir sus concentraciones plasmáticas. Las benzodiazepinas potencian los efectos sedantes de otros fármacos, como el fenobarbital y el valproato.

La principal indicación es el tratamiento agudo de un estado de mal epiléptico, crisis prolongadas, epilepsia alcohólica, convulsiones neonatales y prevención de las convulsiones febriles. El diazepam se presenta en comprimidos, inyectables y microenema rectal, el clonazepam en comprimidos, gotas e inyectables, y el clobazam en comprimidos. En medio extrahospitalario se puede utilizar el midazolam bucal pendiente de comercializar en España o bien el diazepam rectal.

En medio hospitalario se utiliza el diazepam o clonazepam en inyección i.v. lenta; como su acción es muy breve, para conseguir un efecto más prolongado deben administrarse dosis múltiples o infusión continua.

En el tratamiento crónico de la epilepsia, el clobazam se utiliza como coadyuvante de otros antiepilépticos en niños y adultos con crisis focales, crisis tonicoclónicas generalizadas, ausencias y mioclonías, así como en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil, el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet. El clonazepam se utiliza como coadyuvante de otros fármacos (con frecuencia, el valproato) en el tratamiento de algunas epilepsias generalizadas idiopáticas con mioclonías y ausencias y, ocasionalmente, ha producido estado de mal de ausencias. Debe recordarse que suele desarrollarse tolerancia a su efecto antiepiléptico en la mayoría de los pacientes a partir de los 3 meses de tratamiento, aunque en algunos casos la eficacia persiste durante 1 año.

Otras aplicaciones

Se emplean en las distonías y discinesias, tanto idiopáticas como como provocadas por fármacos (p. ej., neurolepticos).

En los espasmos musculares, secundarios a esguinces, traumatismos o inflamaciones, suele bastar un analgésico antiinflamatorio y calor local. En la espasticidad de origen neurológico, la eficacia de las benzodiazepinas es limitada. Como medicación preanestésica, inducción anestésica y sedación en la UCI y enfermos terminales.

En el alcoholismo agudo se emplean para tratar los síntomas agudos de abstinencia, como la excitación excesiva o las convulsiones. El fármaco más usado es el diazepam, a la dosis inicial de 10 mg por vía intravenosa, seguida de 5 mg cada 5 min hasta que el paciente se calme; posteriormente hay que mantener la vía oral. También se puede utilizar clometiazol. Con frecuencia se considera que el cuadro de ansiedad, manifiesto o larvado, es causa de alteraciones físicas (cardiovasculares, digestivas, endocrinológicas y ginecológicas), y viceversa. En cualquier caso, hay una marcada tendencia a recurrir a las benzodiazepinas, y de hecho su prescripción es mucho más abundante en la consulta del médico general que en la del psiquiatra. La prescripción sistemática de ansiolíticos como coadyuvantes en el tratamiento de patologías consideradas psicósomáticas o en la ansiedad asociada a patología somática no está justificada.

Antagonistas de las benzodiazepinas

El flumazenilo es el único antagonista benzodiazepínico en el arsenal terapéutico. Es un agonista parcial con una mínima actividad intrínseca, de forma que a dosis muy elevadas se pone de manifiesto cierta acción anticonvulsivante, mientras que en otros estudios muestra una pequeña acción de tipo agonista inverso. Su absorción por vía oral es buena, pero está sometido a un importante primer paso hepático, por lo que su biodisponibilidad por esta vía es inferior al 15%. Por vía intravenosa alcanza el cerebro rápidamente (de 5-10 min). Se metaboliza en su totalidad, y su $t_{1/2}$ de eliminación es inferior a 1 h, por lo que la duración del efecto antagonista no llega a 4 h. Su principal

utilidad terapéutica radica en la práctica anestésica, para revertir la sedación provocada por benzodiazepinas. Puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de la intoxicación benzodiazepínica y para su tratamiento, así como en casos de sobredosis de inductores del sueño no benzodiazepínicos, como zolpidem y zaleplón. La dosis habitual es de 0,3 a 2 mg por vía intravenosa.

Dado que la eliminación del flumazenilo es más rápida que la de las benzodiazepinas, puede producirse la recurrencia del efecto depresor de estas. (Flórez, 2014).

NORMATIVA VIGENTE SOBRE EL USO DE ESTOS FÁRMACOS EN EL PAÍS

Reviste de gran importancia la vigilancia del suministro de medicamentos en todas las fases, desde su importación, registro, fabricación, almacenamiento, distribución, comercialización, prescripción, dispensación y consumo; más aún si se tratan de sustancias controladas como son los psicotrópicos y estupefacientes.

Bolivia ratifica los convenios, protocolos y acuerdos de carácter internacional sobre sustancias controladas con el fin de prevenir el uso indebido o irracional de los mismos y reducir sus consecuencias nocivas, limitando el uso de las sustancias sujetas a fiscalización para fines médicos y científicos exclusivamente.

El Ministerio de Salud y Deportes a través de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud con el fin de facilitar el cumplimiento de la regulación farmacéutica en materia de sustancias controladas, psicotrópicos y estupefacientes, elaboro el Manual

para la Administración de Psicotrópicos y Estupefacientes, como guía para la correcta administración de dichos medicamentos.

La normativa vigente en el país deja claramente establecido los procedimientos, requisitos técnicos y actividades a los que, los profesionales en salud, instituciones públicas y privadas, laboratorios industriales farmacéuticos, importadoras, distribuidoras, sucursales y establecimientos farmacéuticos en general (sean éstas farmacias institucionales, hospitalarias, clínicas, o del seguro social de corto plazo), a la que deben adecuarse a fin de tener una correcta administración.

Prescripción y dispensación de psicotrópicos

Para la prescripción de psicotrópicos el manual señala, las recetas médicas deberán ser prescritas por el médico, odontólogo y veterinario, en forma legible, señalando:

Datos del medicamento: Nombre genérico ó DCI, cantidad (literal y numeral), forma farmacéutica y concentración.

Datos del médico: Nombres y apellidos, especialidad, matrícula profesional, teléfono, sello y firma.

Datos del paciente: Nombres y apellidos, domicilio, carnet de identidad, teléfono, lugar y fecha.

La receta dispensada será retenida, numerada de forma correlativa, sellarla, firmarla y archivarla.

Libro para el control de movimiento de sustancias psicotrópicas

Para el control del movimiento de sustancias psicotrópicas, deberán procederse con la apertura de un libro, el cual debidamente foliado, sellado y rubricado, deberá contemplar el acta de apertura emitida por la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente y deberá consignar los siguientes datos:

Datos del producto: Nombre del producto, DCI, concentración, presentación, laboratorio productor, origen y empresa.

Datos del movimiento: Fecha, cantidad ingreso, cantidad de egreso, saldo anterior saldo actual y observaciones

Datos del paciente: Número del Recetario Recibo para farmacias institucionales, nombre del paciente, nombre del médico y factura de venta si corresponde.

Informes trimestrales y anuales

Los establecimientos farmacéuticos deberán presentar a la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, los siguientes informes de psicotrópicos:

a) Informes Trimestrales de movimiento de psicotrópicos

b) Informes Anuales de movimiento de psicotrópicos. (Manual para la Administración de Psicotrópicos y Estupefacientes, 2012) (Anexo N° 2)

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal, tipo retrospectivo según el origen de los datos. Este clasifica además como Estudio de utilización de medicamentos de tipo de consumo, de prescripción- indicación con elementos de esquema terapéutico y factores que condicionan la prescripción.

Lugar y período

Se realizó en consulta externa del Seguro Social Universitario en el período de enero a diciembre del 2016.

Universo y muestra

Para la satisfacción del objetivo 1:

El universo y muestra fueron la población afiliada y todas las prescripciones de las benzodiacepinas seleccionadas en el período de enero a diciembre del 2016.

Para la satisfacción de los objetivos 2, 3 y 4:

La población de estudio fue todo paciente que asistió a consulta externa del Hospital del Seguro Social Universitario en el periodo de enero a diciembre del 2016, al que se le prescribió una benzodiacepina.

Se seleccionó una muestra de ellos para proceder la revisión de las historias clínicas a partir del uso de la fórmula del cálculo del tamaño muestra para proporciones.

En las investigaciones donde la variable principal es de tipo cualitativo, que se reporta mediante la proporción del fenómeno en estudio en la población de referencia, el tamaño de muestra se puede calcular a través de la siguiente fórmula:

a) Para población finita (cuando se conoce el total de unidades de observación que la integran) Formula estadística de muestreo descriptivo-cualitativo de Aguilar:

Dónde:

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 p y 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 aproximada de uso de ansiolíticos reportados en estudios de la región (3 -5 %) (Naciones Unidas, 2011).

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 (13, 554)

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:

$$n = \frac{NZ^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

Remplazando datos:

$$n = \frac{13.554 * (1,96)^2 * 0,03 * 0,97}{(0,05)^2 * (13.554 - 1) + (1,96)^2 * 0,03 * 0,97}$$

n=45

n= Tamaño muestral de historias clínicas de pacientes fue de 45, del total de la población que acudió a la consulta externa del Seguro Social Universitario.

Criterios de inclusión

Todo paciente de consulta externa al que se prescribió alprazolam, clonazepam y diazepam por vía oral, en el periodo de enero a diciembre 2016.

Criterios de exclusión

Pacientes que acudieron a consulta externa del Seguro Social Universitario a los que se les prescribió benzodiazepinas por otra vía de administración y pacientes que acudieron a consulta externa y no se les prescribió una benzodiazepinas seleccionadas, en el período de enero a diciembre 2016.

Operacionalización de las variables

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

Variable	Tipo	Escala	Descripción operacional
Consumo de benzodiazepinas seleccionadas	Cuantitativa continua	Número de DDD/1000 habitantes-día de alprazolam en el 2016 Número de DDD/ habitantes-día de clonazepam en el 2016 Número de DDD/ habitantes-día de diazepam en el 2016	Consumo total en DDD de benzodiazepina seleccionadas función del tiempo y habitantes día.
Grupo de edad	Cuantitativa discreta	Menores de 40 41-50 51-60 61-70 71-80 Mayores de 80	Tiempo en años cumplidos desde que nace el paciente hasta el momento de realizar la investigación
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según el género de procedencia del paciente
Trastorno del SNC presente	Cualitativa nominal politómica	Depresión TOC Trastorno bipolar	Según otra patología del SNC presente en el paciente al tiempo de

		Trastorno de personalidad Retraso mental	consumir la BZD
Especialidad origen de la especialidad	Cualitativa nominal politómica		Según la especialidad que genera la prescripción
Motivo de prescripción de la BZD	Cualitativa nominal politómica	Ansiedad generalizada Insomnio Epilepsia Relajación muscular Otros	Diagnóstico o síntoma para lo cual fue preciso el tratamiento con BZD Según diccionario internacional de enfermedades, versión 10.0 ⁱ
Pauta terapéutica	Cualitativa nominal dicotómica	Adecuada	Si corresponde la dosis, el intervalo, y la duración del tratamiento con lo establecido en las Normas de diagnóstico y tratamiento médico y el Formulario Terapéutico Nacional.

MEDLINE, PUBMED, SCIELO, www.sld.cu, www.cochrane.org,
www.tripdatabase.com

Para conocer el consumo de las benzodiazepinas durante el período de estudio, se utilizaron los Kardex de Farmacia. Las recetas e historias clínicas se utilizaron para la evaluación de la prescripción (indicación y pauta).

Fuentes y técnicas de recolección de la información

La recolección de datos se realizó en una hoja electrónica de Microsoft Office Excel 2007, la fuente para el objetivo 1. La fuente de información para el objetivo 1 son las prescripciones de BZD seleccionadas durante los meses del año 2016.

Para dar salida al objetivo 2, las fuentes son las historias clínicas de los pacientes que consumieron las benzodiazepinas.

Para el objetivo 1, los datos de consumo en unidades físicas de las BZD seleccionadas se obtuvieron a partir de Kárdex de farmacia,

Para la descripción del consumo de BZD en el hospital se siguieron los siguientes pasos:

Se obtuvo el total de comprimidos dispensados de cada una de las benzodiazepinas en el período de estudio.

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.

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

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

Las BZD seleccionadas para el estudio, su presentación, unidades consumidas y DDD se listan en el cuadro N° 1 y anexo N° 1.

Para el objetivo 2 y 3 se seleccionaron las 45 historias clínicas por medio un muestreo aleatorio simple, por medio de la generación de una tabla de números aleatorios.

Las historias clínicas seleccionadas fueron revisadas por la autora para obtener los datos requeridos.

Procesamiento y análisis de la información

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se procesan en una planilla electrónica diseñada en Microsoft Excel 2007. Se empleó para las variables cualitativas la frecuencia absoluta, relativa y su representación en tablas y gráficos de acuerdo al tipo de variable. Para las variables cuantitativas se empleó estadística descriptiva con la determinación del valor media, la mediana.

Ética

La investigación cumplió con los principios éticos fundamentales de toda investigación en humanos aun cuando no sean estudios experimentales como: el respeto por las personas o autonomía, el de beneficencia y no maleficencia y el principio de justicia. Durante el desarrollo de este trabajo se mantuvo una conducta ética, la investigadora veló por la seguridad y la confidencialidad de la identidad de los enfermos y el anonimato de los prescriptores.

La investigación no implicó la realización de procedimientos que involucraran a los pacientes, pues los datos se extrajeron de una revisión documental. Para la realización del trabajo se cuenta con la respectiva autorización de Gerencia de Salud de la institución para tener acceso a la información necesaria.

La utilización de los resultados corresponderá con los fines de investigación y de publicación.

RESULTADOS

Se estimó el consumo de las benzodiazepinas orales alprazolam, diazepam y clonazepam (Gráfico 1) (Anexo N° 1). En la gestión 2016 el alprazolam tuvo un consumo de 6,43 DDD/ 1000 hab. / día, el clonazepam 3,14 DDD/ 1000 hab./ día , y el diazepam 2,53 DDD/ 1000 hab./ día con el valor más bajo de las tres benzodiazepinas. El consumo total de ellas se comportó con un 12,10 DDD/ 1000 hab. /día.

La media del consumo para el alprazolam fue de 0,54 DDD/ 1000 hab. / día, como se observa en el gráfico se aprecian valores por encima de la media; en el mes de abril(0,93 DDD/ 1000 hab./ día), en el mes de mayo(0,61 DDD/ 1000 hab./ día) y en septiembre (0,62 DDD/ 1000 hab./ día).

La media del consumo para el clonazepam fue de 0.26 DDD/ 1000 hab. / día, como se observa en el gráfico se aprecian valores por encima de la media ,en el mes de abril (0,38 DDD/ 1000 hab. / día) , en el mes de mayo(0,35 DDD/ 1000 hab. / día) y en el mes de febrero se observa un valor muy por debajo de la media(0,002 DDD/ 1000 hab. / día.)

La media del consumo para el diazepam fue de 0,21 DDD/ 1000 hab. / día, como se observa en el gráfico se aprecian valores por encima de la media ; en el mes de agosto 0,27 DDD/ 1000 hab. / día, en el mes de septiembre y octubre (0.25 DDD/ 1000 hab./ día).

La media del consumo total de las benzodiazepinas fue de 1,01 DDD/ 1000 hab. / día observándose valores por encima de la media, en el mes de abril (1,52 DDD/ 1000 hab. / día).

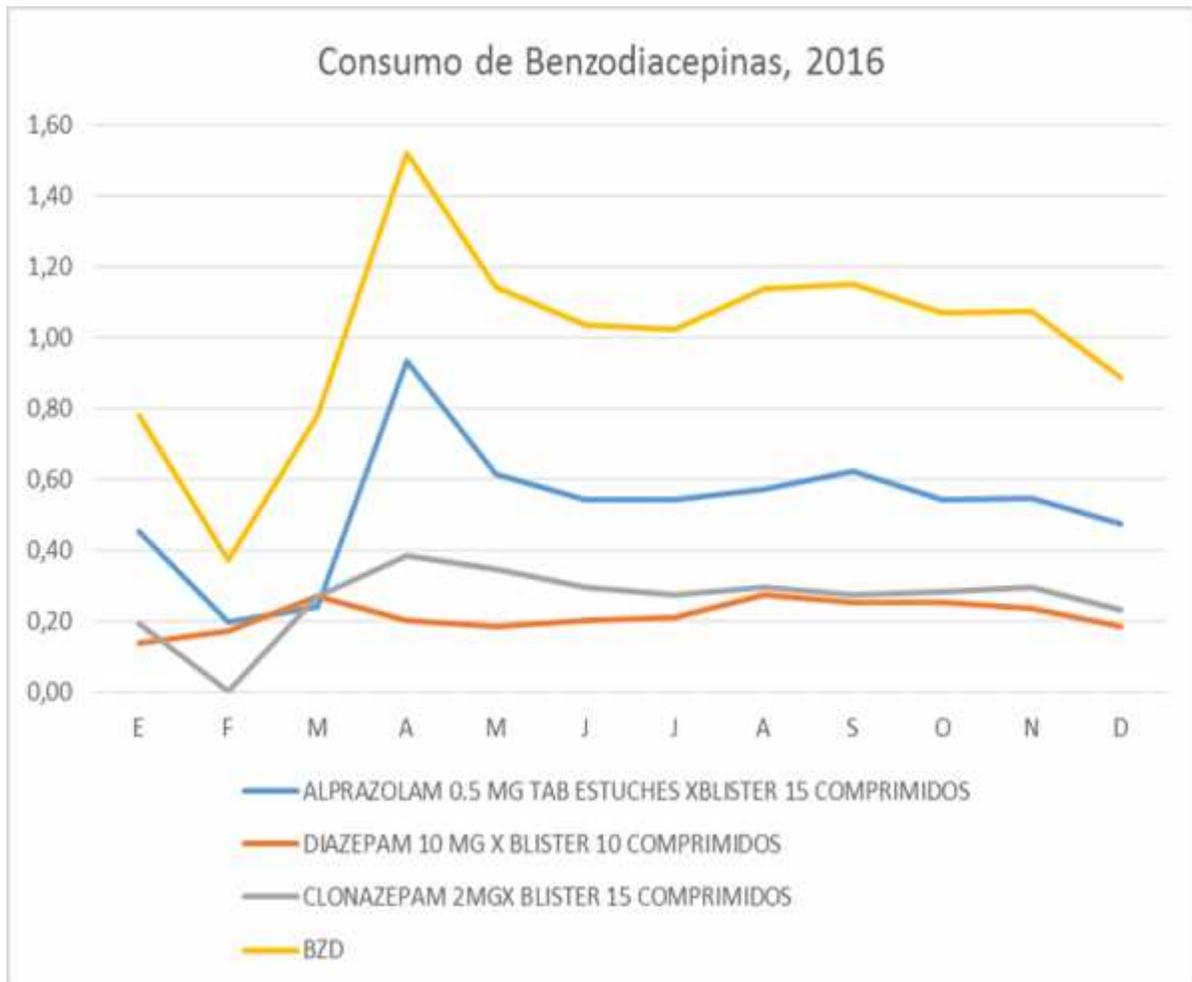


Gráfico N° 1. Consumo de benzodiazepinas vía oral (alprazolam, diazepam y clonazepam) expresado de DHD por 1000/ habitantes/día. Consulta Externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016.

Tabla N° 1. Distribución de pacientes según rango de edad Consulta Externa del Seguro Social Universitario, enero a diciembre 2016.

Rango de edad	N°	%
Menores de 40	4	8,9
41-50	9	20,0
51-60	6	13,3
61-70	17	37,8
71-80	6	13,3
Más de 80	3	6,7
Total general	45	100

Predominaron los pacientes adultos mayores, en el grupo a los cuáles se les evaluó la prescripción por medio de las historias clínicas. Los pacientes de 61 a 70 años representaron el 37,8 %, seguido de los de 41 a 50 con 20,0 %, los de 51 a 60 y 71 a 80 con 13,3 % . La media de edad del grupo fue de 53,5 años \pm 17,8, con mediana de 60 años.

Tabla No.2. Distribución de pacientes según rango de edad y sexo Consulta Externa del Seguro Social Universitario, enero a diciembre 2016.

Rango de edad	Femenino		Masculino		Total general	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Menores de 40	3	6,7	1	2,2	4	8,9
41-50	8	17,8	1	2,2	9	20
51-60	4	8,9	2	4,4	6	13,3
61-70	11	24,4	6	13,3	17	37,8
71-80	2	4,4	4	8,9	6	13,3
Más de 80	2	4,4	1	2,2	3	6,7
Total general	30	66,7	15	33,3	45	100,0

Según se muestra en la tabla N° 2 y el Gráfico N° 2 en el estudio predominaron los pacientes del grupo de 61 a 70 años , para el sexo femenino con 24,4 % y sexo masculino con 13,3 %. Con relación al sexo en las mujeres tras el grupo de 61 a 70, fue el de 41 a 50 años con 17,8%, en los hombres el grupo de 71 a 80 fue el siguiente en frecuencia con 6,7 %. Además en el estudio hubo un predominio del sexo femenino con 66,7 % de los pacientes pertenecientes a este género y el sexo masculino con el 33,3 %.

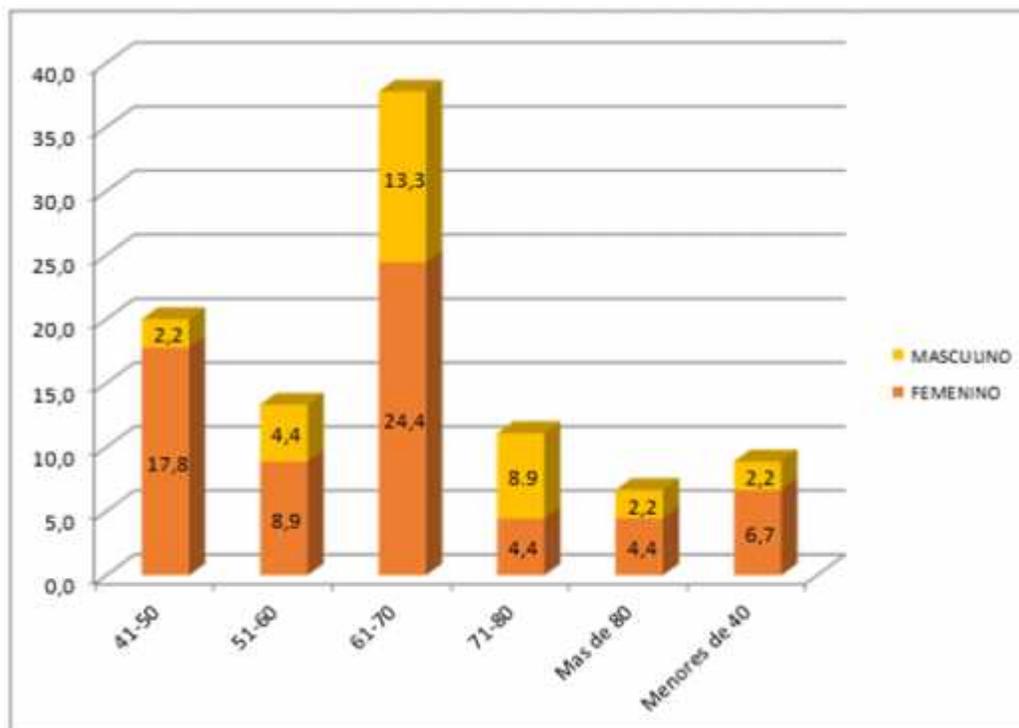


Gráfico N° 2. Distribución de pacientes según rango de edad y sexo.

A partir de la revisión de las historias clínicas, se identificó que la no disponibilidad de diagnóstico para el cuál se prescribieron las benzodiacepinas fue la característica más frecuentes con 24,4 %, entre los diagnósticos el trastorno de la ansiedad generalizada (TAG) con 15,6 %, el uso como relajante muscular en trastornos osteomioarticulares como la sacrolumbalgia con 8,9% y la cervicalgia con 6,7 %. La epilepsia y la hipertensión arterial se presentaron en el 6,7 % de los pacientes a los cuáles se les revisó las historias clínicas.

Tabla N° 3. Distribución de pacientes según diagnóstico

Diagnóstico	No.	%
No disponible(ND)	11	24,4
Trastorno de ansiedad	7	15,6
Sacrolumbalgia aguda y/o crónica	4	8,9
Hipertensión arterial(HTA)	3	6,7
Epilepsia	3	6,7
Cervicalgia aguda o crónica	3	6,7
Trastorno de ansiedad, depresión	2	4,4
Trastorno de ansiedad, cervicalgia aguda o crónica	1	2,2
Retraso Mental	1	2,2
Insomnio	1	2,2
Infección urinaria DM tipo 2 HAS en tratamiento,hipotiroidismo en tratamiento	1	2,2
Esclerosis múltiple(EM)	1	2,2
EPOC, Hipertensión pulmonar	1	2,2
Diabetes mellitus tipo 2,dislipidemias,conjuntivitis aguda	1	2,2
Depresión	1	2,2
Condrocondritis izquierda	1	2,2
Cefalea crónica episódica en tratamiento	1	2,2
Autismo	1	2,2
Artrosis múltiple, diabetes mellitus tipo 2	1	2,2
Total general	45	100

En el grafico N ° 3 se valoró la relación entre los diagnósticos identificados y el rango de edad, el grupo de 61 a 70 años fue el más representado en todos los diagnósticos, con la prevalencia del trastorno de ansiedad, cervicalgia y los diagnósticos no disponibles.

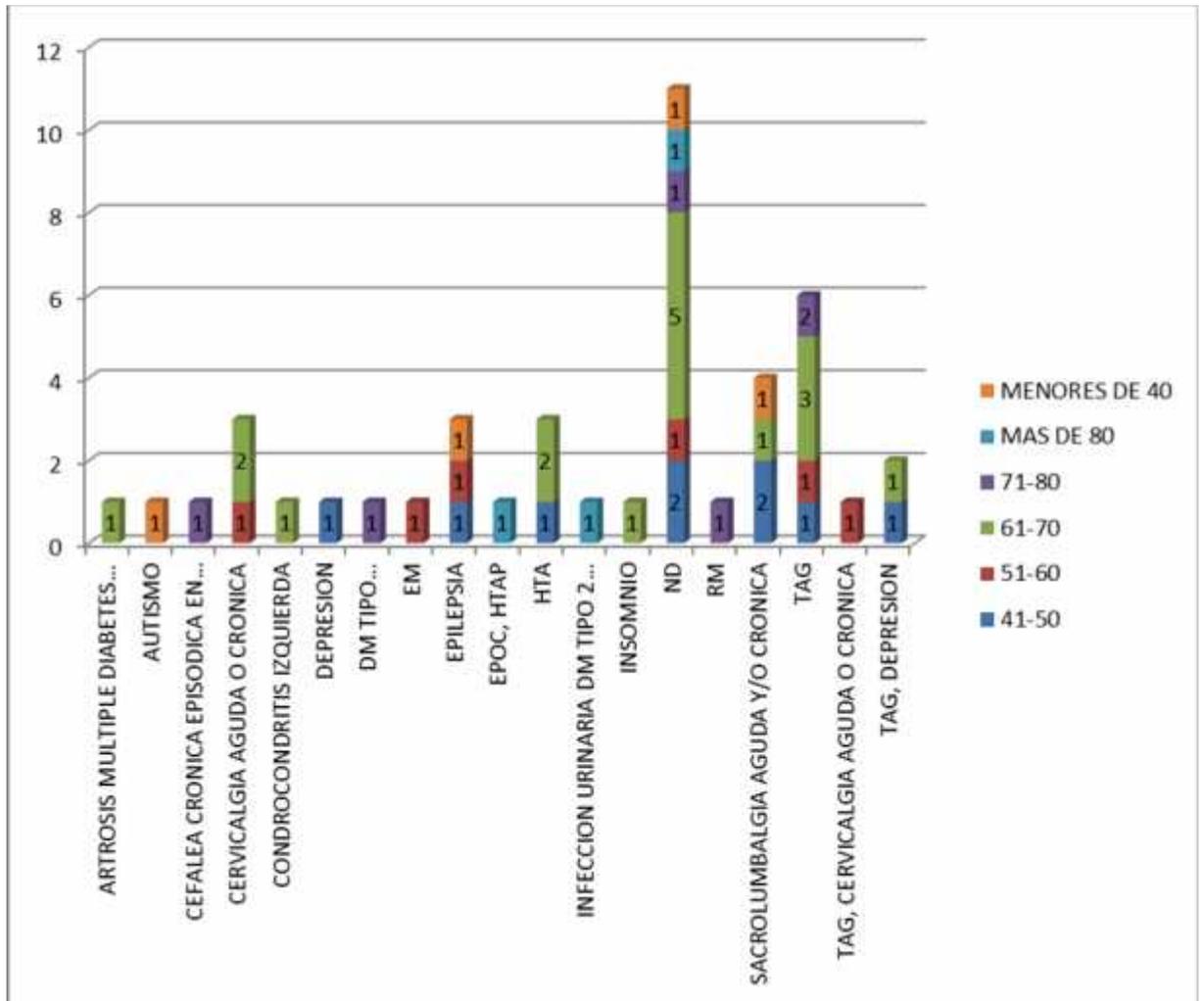


Gráfico N° 3. Distribución de pacientes según diagnóstico y rango de edad.

La Tabla N° 4, demuestra que la especialidad de psiquiatría fue la que más prescribió estos fármacos con 20 %, seguido de la especialidad de neurología con 13,3%, medicina preventiva con 11,1 %, cardiología con 8,9 %, medicina familiar y medicina preventiva cada una con 6,7%.

Tabla N° 4. Distribución de pacientes según especialidad que prescribió la benzodiacepinas

Especialidad	N°.	%
Psiquiatría	9	20
Neurología	6	13,3
Medicina preventiva	5	11,1
Triage	5	11,1
Cardiología	4	8,9
Medicina familiar	3	6,7
Medicina interna	3	6,7
Geriatría	2	4,4
Ginecología	2	4,4
Reumatología	2	4,4
Medicina del dolor	1	2,2
Nefrología	1	2,2
Neumología	1	2,2
Pediatría	1	2,2
Total general	45	100

El resto de las especialidades como geriatría, ginecología y reumatología representaron cada una el 4,4 % de las prescripciones. Las de menores porcentajes de prescripción fueron medicina del dolor, nefrología, neumología y pediatría con 1 caso cada una con un 2,2 %.

Tabla N° 5. Distribución de pacientes según especialidad y benzodiacepina prescrita.

Especialidad	Alprazolam		Clonazepam		Diazepam		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Psiquiatría	3	6,7	4	8,9	2	4,4	9	20
Neurología	1	2,2	1	2,2	4	8,9	6	13,3
Medicina preventiva	2	4,4	1	2,2	2	4,4	5	11,1
Triage	1	2,2	3	6,7	1	2,2	5	11,1
Cardiología	2	4,4	2	4,4		0	4	8,9
Medicina familiar		0	1	2,2	2	4,4	3	6,7
Medicina interna		0	1	2,2	2	4,4	3	6,7
Geriatría	2	4,4		0		0	2	4,4
Ginecología	1	2,2	1	2,2		0	2	4,4
Reumatología		0		0	2	4,4	2	4,4
Medicina del dolor	1	2,2		0		0	1	2,2
Nefrología	1	2,2		0		0	1	2,2
Neumología	1	2,2		0		0	1	2,2
Pediatría		0	1	2,2		0	1	2,2
Total general	15	33,3	15	33,3	15	33,3	45	100

Según muestra la tabla N° 5, la especialidad de psiquiatría fue la que más prescribió el alprazolam con 6,7 %, el clonazepam con 8,9% y neurología fue la especialidad responsable del mayor número de prescripciones de diazepam con 8,9 %. En general la especialidad de psiquiatría, neurología y medicina preventiva son las

emisoras del mayor número de prescripciones de benzodiazepinas con 20%, 13,3% y 11,1 %, respectivamente.

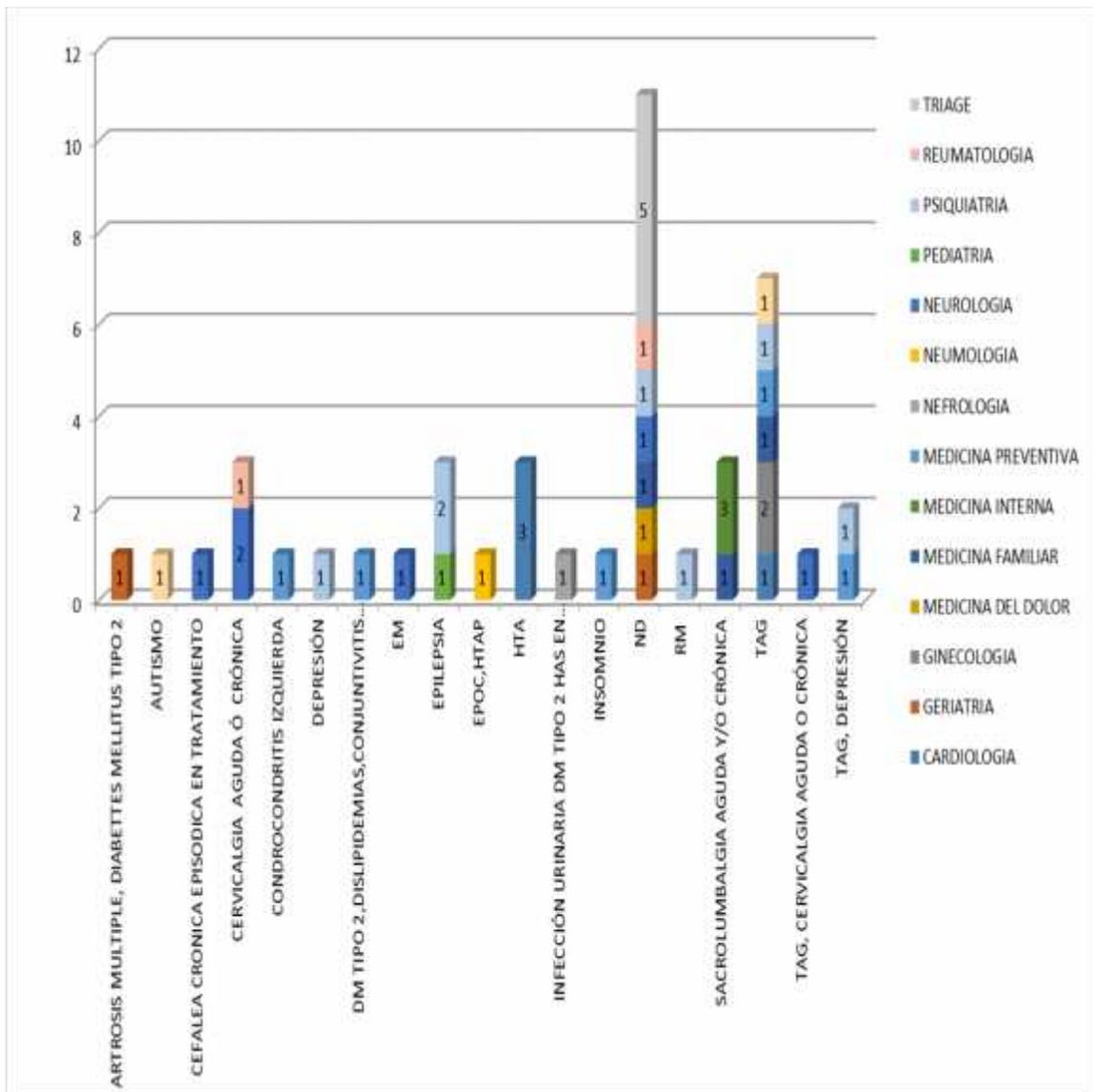


Gráfico N° 4. Distribución de pacientes según diagnóstico y especialidad.

El gráfico N° 4 exhibe los principales diagnósticos que determinaron la prescripción de las benzodiacepinas estudiadas y su relación con las especialidades emisoras. El trastorno de la ansiedad principal diagnóstico determinado tuvo como especialidades prescriptoras a psiquiatra, neurología, ginecología, nefrología y medicina preventiva. Las prescripciones en el caso del diagnóstico de epilepsia fueron emitidas por psiquiatría, y pediatría. Un gran número de prescripciones no disponían el diagnóstico y eran procedentes de TRIAGE (servicio de continuidad de tratamiento), reumatología, neurología, psiquiatría, medicina interna, entre otras especialidades.

Tabla N° 6. Distribución de pacientes según benzodiacepinas y adecuación de la selección.

Benzodiacepina	Adecuada		Inadecuada		No evaluable		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
ALPRAZOLAM	6	13,3	6	13,3	3	6,7	15	33,3
CLONAZEPAM	5	11,1	7	15,6	3	6,7	15	33,3
DIAZEPAM	8	17,8	2	4,44	5	11,1	15	33,3
Total general	19	42,2	15	33,3	11	24,5	45	100

Como se observa en la tabla N° 6 de las 45 prescripciones hubo 15 inadecuadas para un 33,3 %, del total representa el 15.6 % de las prescripciones clonazepam, y el 13,3 % al alprazolam. Un 24,5 % de las prescripciones no pudieron ser evaluadas con relación a la selección al no contar con el diagnóstico.

Como se observa en el gráfico N° 5, el 46,7 % de las prescripciones de clonazepam fueron inadecuadas, seguidas de las prescripciones de alprazolam con 40 %. El diazepam sólo tuvo 13,3 % prescripciones inadecuadas pero fue el que represento más prescripciones no evaluables por datos no presentes en la historia clínica o en la receta.

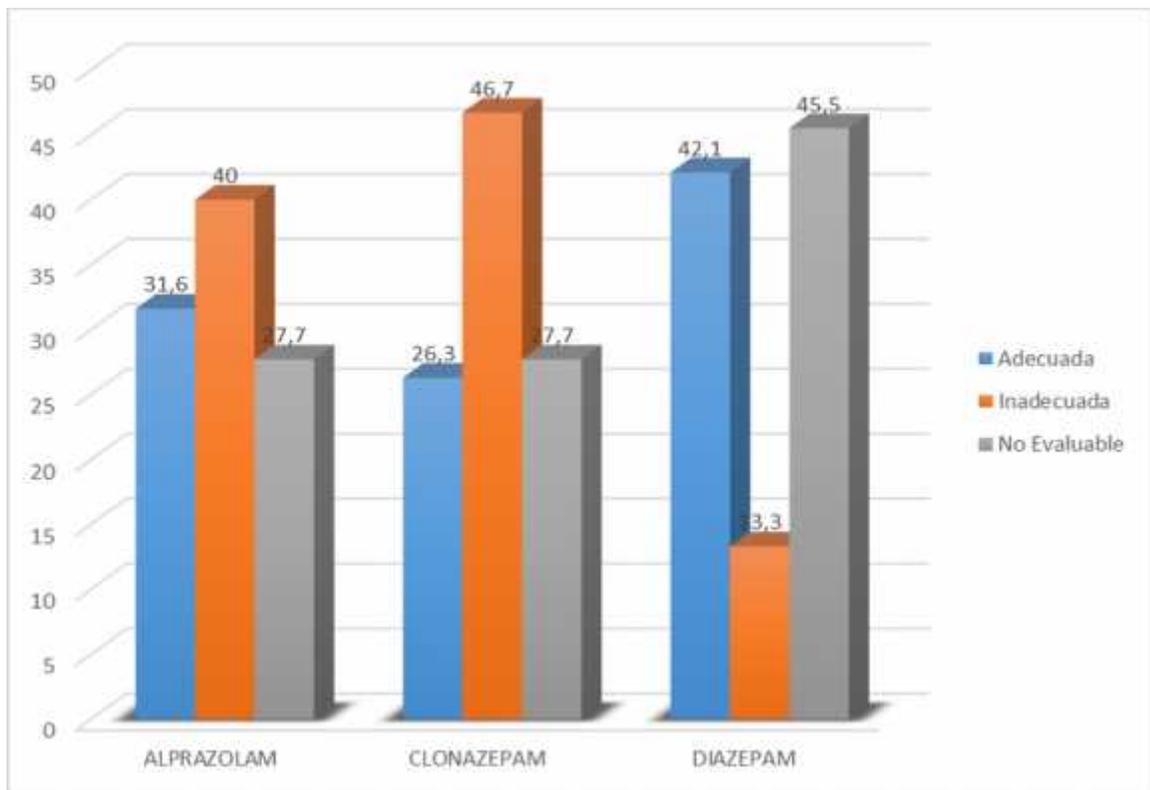


Gráfico N° 5. Distribución de pacientes según benzodiacepina y adecuación de la selección.

Tabla N° 7. Distribución de pacientes según dosis empleada para cada benzodiacepina.

Dosificación	Alprazolam		Clonazepam		Diazepam		Total general	
	No	%	No	%	No	%	N°	%
0,25 mg	7	15,6		0		0	7	15,6
0,5 mg	2	4,4	1	2,2		0	3	6,7
0,75 mg	1	2,2		0,0		0	1	2,2
1 mg	1	2,2	8	17,7		0	9	20,0
1,125 mg	1	2,2		0,0		0	1	2,2
2 mg		0,0	1	2,2		0,0	1	2,2
2,5 mg		0,0		0,0	1	2,2	1	2,2
3 mg		0,0	1	2,2		0,0	1	2,2
5 mg		0,0		0,0	7	15,6,	7	15,6
10 mg		0,0		0,0	1	2,2	1	2,2
20 mg		0,0		0,0	1	2,2	1	2,2
ND	3	6,7	4	8,9	5	11,1	12	26,7
Total general	15	33,3	15	33,3	15	33,3	45	100,0

ND: no disponible

Como se aprecia en la tabla N° 7, las dosis de 0,25 mg para el alprazolam con el 15,6 % de los pacientes, para el clonazepam la dosis más frecuente prescrita fue de 1 mg con 17,7 % de los pacientes y para el diazepam 5 mg fue la dosis más prescrita con un 15,6%.

En el estudio además se evaluó el dato de duración del tratamiento, el cual sólo estuvo disponible para un caso en particular el resto de las historias clínicas carecían de la información sobre el tiempo de duración.

Tabla No 8. Distribución de pacientes según la benzodiacepina prescrita y la adecuación de la dosis.

Benzodiacepina	Adecuada		Inadecuada		Medianamente adecuada		N E		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Alprazolam	2	4,4	8	17,8	2	4,4	3	6,7	15	33,3
Clonazepam		0	12	26,7		0	3	6,7	15	33,3
Diazepam	1	2,2	9	20,0		0	5	11,1	15	33,3
Total general	3	6,7	29	64,4	2	4,4	11	24,4	45	100

NE: no evaluable 11 pacientes.

En la tabla 8, se identifica que la mayoría de las prescripciones son inadecuadas con relación a la dosis con un 64,4 %, específicamente el clonazepam con 26,7 %, seguidas de 20,0 % prescripciones de diazepam y 17,8 % de prescripciones de alprazolam. No apareció el dato en el 24,4 % de las prescripciones.

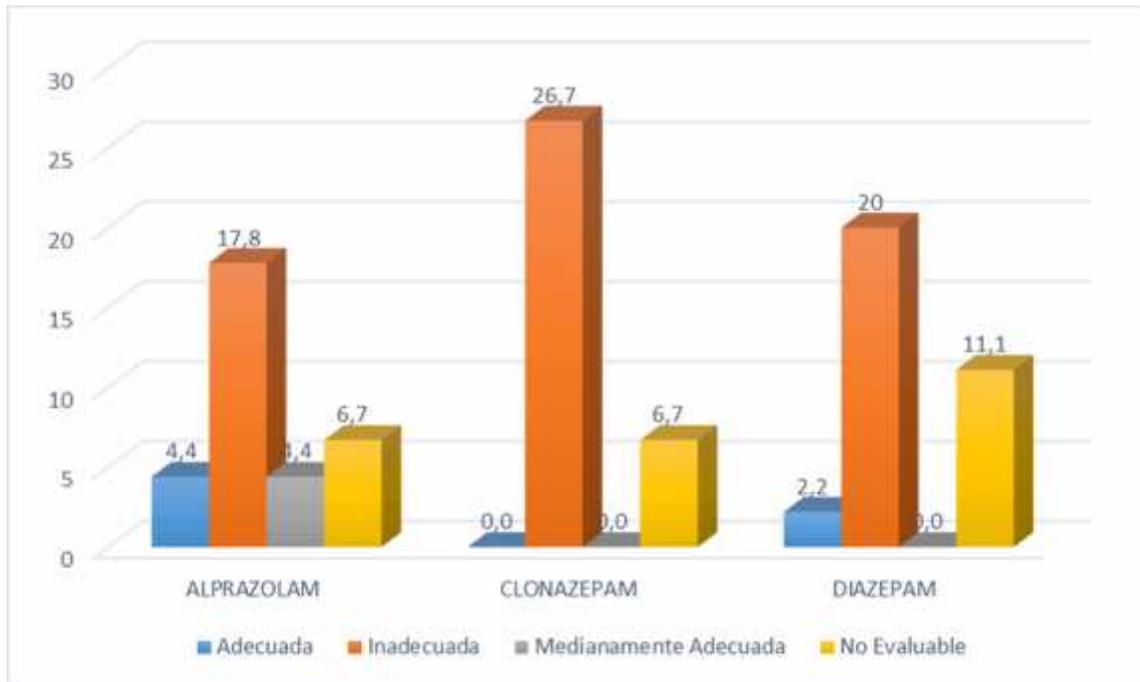


Gráfico N° 6. Distribución de pacientes según benzodiacepina y la adecuación de la dosis.

Tabla No 9. Distribución de pacientes según la benzodiacepina prescrita y adecuación global

Benzodiacepinas	Adecuada		Inadecuada		Medianamente adecuada		Total general	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Alprazolam	2	10,5	3	15,8	1	5,3	6	31,6
Clonazepam		0	5	26,3		0	5	26,3
Diazepam	1	5,3	7	36,8		0	8	42,1
Total general	3	15,8	15	78,9	1	5,3	19	100

Como se puede observar en la tabla N° 9 para valorar la adecuación de los tratamiento se valoró la elección adecuada en función del diagnóstico y de la pauta de tratamiento. De las 19 prescripciones adecuadas de acuerdo a la selección, solo el 15,8 % resultaron adecuadas de forma global, de ellas dos (10,5 %) de alprazolam y una de diazepam (5,3 %). De las 19 prescripciones correctamente seleccionadas 15 fueron inadecuadas de manera global (incluye la selección y la pauta de administración) sobretodo a expensas del diazepam 7 prescripciones, (36,8 %).

DISCUSIÓN

Las benzodiazepinas son uno de los grupos farmacológicos más prescritos a nivel mundial. Se utilizan de forma amplia en problemas de salud con una alta prevalencia, en especial en los trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, agorafobia, síndrome de estrés posttraumático, trastorno de ansiedad generalizada), en el insomnio primario, y en otras indicaciones menos frecuentes (depresión, epilepsia, contracturas musculares, premedicación anestésica y desintoxicación alcohólica). Aunque la eficacia terapéutica de las benzodiazepinas y sus beneficios clínicos a corto plazo están fuera de toda duda, no están exentas de riesgo y, además, su eficacia terapéutica a largo plazo no se ha establecido de forma objetiva.

El primer objetivo de la investigación fue determinar el consumo de las benzodiazepinas alprazolam, clonazepam y diazepam, todas en la forma farmacéutica de tabletas. La valoración del consumo en la gestión del año 2016 muestra que de cada mil pacientes 12,10 consumen una DDD de estas benzodiazepinas, con el predominio del

alprazolam con 6,43 pacientes de cada 1000, clonazepam 3,14 y el diazepam con 2,53 con el valor mas bajo.

Este comportamiento del estudio del predominio del uso del alprazolam se justifica al ser una benzodiacepina de acción intermedia y con menor efecto residual al día siguiente para la realización de las actividades diurnas. Además se emplea no solo para el manejo de la ansiedad, sino para otros trastornos como fobias y el obsesivo compulsivo. El diazepam , a opinión de la autora sigue en uso, pero en menor medida, por su efecto prolongado de sedación y somnolencia, que disminuye su preferencia por los usuarios.

Por otro lado se pudo observar en el grafico que hubo fluctuaciones muy por encima de la media ; la media en el caso del alprazolam fue de 0,54 DDD/ 1000 hab. / día, en el mes de abril(0,93 DDD/ 1000 hab./ día), en el mes de mayo(0,61 DDD/ 1000 hab./ día) y en septiembre (0,62 DDD/ 1000 hab./ día).

La media del consumo para el clonazepam fue de 0.26 DDD/ 1000 hab. / día, como se observa en el gráfico se aprecian valores por encima de la media ,en el mes de abril (0,38 DDD/ 1000 hab. / día) , en el mes de mayo(0,35 DDD/ 1000 hab. / día) y en el mes de febrero se observa un valor muy por debajo de la media(0,002 DDD/ 1000 hab. / día.)

La media del consumo para el diazepam fue de 0,21 DDD/ 1000 hab. / día, como se observa en el gráfico se aprecian valores por encima de la media;en el mes de agosto 0,27 DDD/ 1000 hab./día, en el mes de septiembre y octubre (0.25 DDD/1000 hab./ día).

Las causas probables para estas variaciones podrían deberse a que hubo ruptura de stock como es el caso del clonazepam ó probablemente el criterio médico del prescriptor.

Estos resultados son algo similares a los identificados en un estudio de la tendencia del consumo de las benzodiazepinas, otros ansiolíticos e hipnóticos realizado en Colombia, 2013, en la Caja Nacional del Seguro. En él ,el clonazepam, el alprazolam y el lorazepam fueron los más consumidos. (Machado-Alba, Alzate-Carvajal, Jimenez-Canizales,2014)

El valor de la DHD del estudio colombiano fue más bajo que el identificado en la investigación actual. La investigación en varias localidades comlobianas determinó una DHD de 0,8 a 1,82 DHD, en el período de estudio.

Aun cuando los valores detectados se encuentran por debajo de los identificados 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 (72DHD). (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas,2016). La tendencia al incremento esta presente en los datos obtenidos en el estudio. En el ámbito internacional, en una revisión realizada por Voyer et al (2004) la estimación de utilización de BZD, tranquilizantes menores, ansiolíticos o hipnóticos fue del 21,5% (rango6-43,8%). Parte de la variabilidad de los hallazgos correspondió a importantes variaciones metodológicas. En cualquier caso, se trata de prevalencias elevadas si tenemos en cuenta que los ancianos son más vulnerables a sus importantes efectos adversos, por lo que estimado en el estudio implica peligros para este grupo poblacional.

En Latinoamérica se han realizado investigaciones que muestran que los psicofármacos son el tercer grupo de medicamentos más comercializados. Se estima que los más usados son los antidepresivos (35%) y los ansiolíticos (5%), entre los que destacan alprazolam, bromazepam y lorazepam. (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas,2016).

La BZD más utilizada por los ancianos en el estudio de Lapeira (2017) fue lorazepam, referida por el 6,46% de los sujetos, que representa el 39,47% de todas las BZD consumidas. Una investigación de Rosario, Argentina identificó que de cada diez pacientes, cinco consumían alprazolam, uno bromacepam, dos clonazepam y dos de cada diez, lorazepam. (Agostini-Zampieron, Aybar-Maino, Heit-Barbini, Arca-Fabre Mónaco-Ditieri,2014)

Una revisión uruguaya recomienda que el lorazepam y oxazepam son las de utilidad en los pacientes de edad avanzada ante todo, debido a que requieren únicamente glucurono-conjugación para ser eliminadas. (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas,2016).

Con relación a las características de los pacientes con prescripciones de benzodiacepinas y cuyas historias clínicas fueron revisadas la media de la edad del grupo fue 53,5 años con una desviación estándar de 17 años, a diferencia de otros estudios donde la media de la edad es mayor. La edad es un factor determinante en el consumo de BZD, los trastornos del sueño, la depresión son patologías frecuentes en los adultos mayores y generadoras de su visita a consultas externas para solicitar este tipo de fármaco. Resulta muy preocupante observar que son las poblaciones con una edad más

avanzada las que presentan una mayor prevalencia de uso de benzodiazepinas y sus análogos, ya que estos pacientes son los que presentan un mayor riesgo de tener efectos adversos a causa del consumo de estos fármacos y porque, lejos de disminuir, dicho consumo tiene una tendencia al aumento en los últimos años.

En varias investigaciones el consumo mayor de benzodiazepinas se produce en los mayores de 60 años, por ejemplo la revisión de los estudios realizados en América Latina aportó que el incremento del consumo en los pacientes masculinos mayores de 60 años, con un aumento significativo con el incremento de la edad, y mayores consumos en los rangos de 70 a 74 años, seguidos de los de 65 a 69 años. Un estudio realizado en Singapur (Subramaniam, 2013) la media de edad fue de 43 años, menor que en el presente estudio. Una investigación efectuada en Pakistán del año 2009 (Patel et al 2013), tuvo un comportamiento de la edad similar al estudio con una media de 45 mas 17 años de desviación estandar. 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)

El estudio colombiano que evaluó consumo además de las características de los pacientes tuvo una media de edad de 55 años y predominó el sexo femenino.

En la investigación predominó el sexo femenino como otras en las que se ha estudiado las benzodiazepinas, en el reporte del estudio realizado en varios países de América Latina, todos ellos indicaron un mayor porcentaje de uso de BZD en mujeres, con frecuencias que van desde 61% al 92,3%; también el estudio de Albacete tuvo un predominio del sexo femenino con 55,9 % (Lapeira, 2017). Este comportamiento en cuanto al sexo ha sido evidenciado en varias investigaciones demostrándose

asociaciones positivas entre el ser mujer y el consumo de benzodiacepina(Colell , Sánchez-Niubò , Domingo-Salvany , Delclósb, &. Benavides, 2014). Para la autora este resultado se justifica porque la vida moderna ha supuesto para la mujer nuevas responsabilidades dentro y fuera del hogar, con la generación de trastornos de ansiedad y del sueño de forma más frecuentes en ellas.

Si se toma en consideración el comportamiento de la pirámide poblacional en Bolivia, 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. Esta transformación de la pirámide poblacional se manifiesta también en la esperanza de vida promedio actual que llega a 72,5 años: 69,1 años para hombres y 75,9 años para mujeres.

Casi todos los estudios coinciden en que las mujeres consumen medicamentos en mayor proporción que los hombres debido a que perciben peor su salud, y tienen mayor prevalencia de dolor, y síntomas de la esfera neurológica y afectiva que los hombres (pérdida de memoria, tristeza o insomnio). El aumento en mujeres puede deberse además a la diferente longevidad por sexos 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.

Los motivos de prescripción de las benzodiacepinas fueron investigadas en el presente estudio con predominio de la ansiedad y el uso como miorelajante. El empleo en estas indicaciones se justifica por la frecuencia del trastorno de la ansiedad como

motivo de consulta habitualmente en los centros ambulatorios, y los padecimientos relacionados con enfermedades osteomioarticulares. En Bolivia se estima que del 25 al 30 % de la población sufre ansiedad u otro trastorno mental. Similares resultados han sido encontrados por otros autores Sanchez y colaboradores 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(Lapeira, 2017). La depresión, la hipertensión, epilepsia fueron otros diagnósticos también identificados en estos estudios que además están presentes en la actual investigación.

Con respecto a los trastornos de ansiedad, las BZD son eficaces en el tratamiento de este desorden, reduciendo en forma rápida los síntomas somáticos y emocionales. Sólo se encuentran indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limite la actividad del paciente que lo padece, no debiendo superar el mismo las 8 a 12 semanas o que incluye la retirada. Esta condición y los potenciales riesgos, limitan su uso crónico en esta entidad, por lo que mantiene su utilidad en dos escenarios clínicos: en agudo, como tratamiento sintomático, o bien al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). (Danza, Cristiani, & Tamosiunas,2009).

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. Por su perfil, clonazepam es una opción aconsejable en estos dos últimos contextos clínicos. (Domínguez, Collares, Ormaechea & Tamosiunas,2016).

Un estudio realizado en 10 ciudades chinas, en pacientes con depresión mayor y uso a largo plazo de benzodiacepias de los 280 pacientes, el 64, 8 % reportaron usarlo para trastornos del sueño, y para la ansiedad solo el 19,7 % y la combinación de ambos trastornos el 9,3 %. (Hong Li et al, 2013)

El no registro del motivo de la prescripción es un resultado compartido por otra investigación realizada en España en el año 2000, donde el 50 % de las prescripciones, historias carecían de la información. (Escrivá Ferrairó et al, 2000). Tal como apunta Chocrón (1996) en su artículo:” Ningún paciente debería recibir un tratamiento con BDZ sin un diagnóstico previo y un plan terapéutico a seguir.” En el estudio el 24, 4 % no tenía registrado ningún diagnóstico.

La valoración de la calidad de la prescripción se identificó los diagnósticos reflejados en las historias clínicas, en muchos casos no está disponible el diagnóstico y en otros se enuncian entidades nosológicas que en su terapéutica no tiene establecido el uso de benzodiacepinas como artrosis múltiple, diabetes mellitus tipo 2, cefalea crónica episódica en tratamiento, condrocondritis izquierda, dislipidemias, conjuntivitis aguda, esclerosis múltiple, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, infección urinaria ,hipotiroidismo en tratamiento, estados menopáusicos y climatéricos femeninos, entre otros. Por ello en estos casos se valoró de inadecuada o no pudo ser evaluada la calidad de la prescripción.

La dosificación fue otro de los elementos evaluados y se apreció que casi un 64 % presentó dosis inadecuadas, en su mayoría infradosificaciones. La dosis media reportada en un estudio realizado en China, del uso a largo plazo de las BZD determinó que las dosis fueron 18.2 ± 33.2 mg equivalentes de diazepam y 18.5 ± 35.9 mg para todas las benzodiazepinas. (Hong Li et al, 2013)

En general el estudio identificó un mal patrón de prescripción de las benzodiazepinas porque solo el 15,8 % de las prescripciones fueron adecuadas, con un predominio de las no adecuadas.

En la investigación se intentó recuperar información sobre la duración del tratamiento, esta no estaba disponible en las prescripciones y tampoco en las historias clínicas. Sólo en uno de los casos se reflejó la prescripción por 6 meses, la prescripción de clonazepam a un caso con epilepsia.

Muchas investigaciones indagan en los factores que podrían incidir en la calidad de la prescripción 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.

En el estudio de Escrivá Ferrairó (2000), el origen de la prescripción procedía en un 56% de los casos del médico de cabecera. La investigación efectuada en Singapur por Subramaniam (2013), determinó la existencia de diferencias al cual consultaron para atenderse sus problemas mentales y adquirieron prescripción de benzodiazepinas siendo los psiquiatras y los médicos generales los que generaron el mayor número de prescripciones. Elemento no coincidente con el presente estudio donde tras la

especialidad de psiquiatría se asocio la prescripción a especialidades como neurología, medicina preventiva, cardiología y en menos porcentaje medicina familiar y medicina interna. Y algunas especialidades cuyas entidades no justifican la prescripción de benzodiazepinas.

Por su lado el estudio de Rosario, encontró que solo el 27% de las prescripciones de psicofarmacos eran procedente del médico psiquiatra, pero el 73 % era de no psiquiatras distribuidos entre clinicos 55 %, cardiólogos 35 % y médicos generales 15 %. (Agostini-Zampieron, Aybar-Maino, Heit-Barbini, Arca-Fabre Mónaco-Ditieri, 2014).

La investigación ha demostrado los errores fundamentales en la prescripción de benzodiazepinas en la consulta externa de la institución.

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 predominio del alprazolam.
- Predominó 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 reportó frecuentemente fue el trastorno ansioso asociado a depresión en ocasiones e insomnio, seguido de los problemas

osteomioarticulares donde se siguen empleando como relajantes musculares. Muchos diagnósticos o motivos de la prescripción no se reflejaron en las historias clínicas, error que se considera de gravedad.

- La especialidad de psiquiatría, neurología y medicina preventiva 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

RECOMENDACIONES

- Profundizar en el seguimiento de las prescripciones de benzodiazepinas y el estudio de otras no incluidas como las parenterales para una valoración más extensa del consumo y la detección de problemas relacionados con la prescripción.
- Solicitar a las autoridades correspondientes de la institución, el fortalecimiento de la normativa vigente para la prescripción de psicofármacos.
- Establecer el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes adultos mayores a los que se les prescribe benzodiazepinas y otros psicofármacos.
- Realizar intervenciones que modifiquen los errores detectados por la investigación como la ausencia de datos necesarios como el diagnóstico que motiva la prescripción, la dosis y la duración.

- Proponer la elaboración de protocolos que incluyan el manejo de las enfermedades mentales como la ansiedad, el insomnio y la depresión para armonizar y homogenizar el uso de las benzodiacepinas y de los psicofármacos en general en la institución.
- Socializar los resultados de la investigación por medio de la participación en eventos y su publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adaptado del Manual práctico para EUM año 2003 .De Albert Figueiras - Antonio Vallano-Edgar Narváez. Disponible en http://www.icf.uab.es/eums/manual_e.html.
2. Agostini-Zampieron,M., Aybar-Maino, J., Heit-Barbini, F., Arca-Fabre, A., Mónaco-Ditieri,M. (2015) Uso de psicofármacos en un grupo de adultos mayores de Rosario, Argentina. [en línea] *Aten Fam.*;22(1):10-13.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887116300384>.
[consultado: 29 de noviembre de 2017].
3. Aguilar-Barojas, S. (2005). Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco*. 11(1-2), 333-338.
4. -Alba, JE., Alzate-Carvajal, V., & Jimenez-Canizales, CE. (2015). Tendencias de consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en una población colombiana, 2008-2013. [en línea] *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(2),

- 93-99. Disponible: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.01.007>. [consultado: julio 2016).
5. Altimiras, J.; Bautista, J.; Puigventós F. (1999) Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de Medicamentos. En: Altimiras J, Bautista J. (Ed) Farmacia Hospitalaria, Tomo 1. 3ª ed. Madrid: Glaxo.p.561
 6. Álvarez F. (2004) Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter* 2004, 2(3): 129-136.
 7. Arquéa, S., Rodilla, V. & Moreno,L. (2007)Ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos: ¿se utilizan de forma adecuada? Un estudio llevado a cabo en farmacias comunitarias. [en línea] *Aten Primaria*. 39(12):677-678. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656707710120>. [Consultado 06 de noviembre de 2017].
 8. Charney D, Mihic S, Harris R. (2007. *Hipnóticos y sedantes*. En: Goodman Gilman A, Goodman, L (Eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. Ed. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana. Pp. 823-44.
 9. Chocrón L. (1996). Tolerancia, abuso y dependenciade las benzodicepinas. *FMC*, 3: 454-459.
 10. Colell, Esther, Sánchez-Niubò, Albert, Domingo-Salvany, Antònia, Delclós, Jordi, & Benavides, Fernando G. (2014). Prevalencia de consumo de hipnosedantes en población ocupada y factores de estrés laboral asociados. [en

línea]. *Gaceta Sanitaria*, 28(5), 369-375. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.04.009>. [consultado: 29 de noviembre de 2017].

11. Danza, A., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas: Benzodiazepine-related risks. *Archivos de Medicina Interna*, 31(4), 103-108. Disponible en : http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2009000400005&lng=es&tlng=es-[29 de noviembre de 2017].
12. Depressive Disorder in China. [en línea] *Perspectives in Psychiatric Care*, 50 (3): 149–154. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308911>. [consultado: 17 de noviembre de 2017].
13. Domínguez, Viviana, Collares, Martín, Ormaechea, Gabriela, & Tamosiunas, G. (2016). Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción [en línea] *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 1(3). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2993-67972016000300002&lng=es&tlng=es. [Consultado 06 de noviembre de 2017].
14. Escrivá Ferrairó et al. (2000). Prescripción de benzodiazepinas en un centro de salud: prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. *Atención Primaria*. 25 (2):103-110.
15. Ferran Bejarano et al. (2008). Elevado consumo de benzodiazepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. [en línea]

Aten Primaria,40(12):617-21|Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656708756956..>

[Consultado 06 de noviembre de 2017].

16. Figueras, A., Vallano, A., Narváez, E. (2003) Fundamentos metodológicos de los EUM Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Managua: MINSA.
17. Fletsher, P. (2012). *Uso de psicofármacos fuera de las indicaciones aprobadas en una entidad promotora de salud de Bogotá*. (Tesis de Maestría en Ciencias-Farmacología). Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias Departamento de Farmacia. Bogotá D.C, Colombia.
18. Flórez J. (2014). *Farmacología Humana*. 6ª ed. Barcelona: Masson-Salvat.
19. Formiga et al (2012). Utilización de benzodicepinas según el motivo de ingreso. [en línea] *Medicina Clínica*, 139(12):531-534. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775312006252>. [Consultado 06 de noviembre de 2017].
20. Hong Li et al (2013). Long-Term Benzodiazepine Use in Patients With Major
21. Lapeira et al. (2017). Consumo de ansiolíticos e hipnóticos y factores asociados en las personas mayores. [en línea] *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017; 52(1):31–34. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X16000445>.

[consultado: 29 de noviembre de 2017].

22. Laporte JR, Tognoni G. (1993)Principios de Epidemiología del Medicamento. 2ª ed. Barcelona:Masson-Salvat.
23. López Vantour, A., Aroche Arzuaga, A., Bestard Romero, J., & Ocaña Fontela, N. (2010). Uso y abuso de las benzodiazepinas. [en línea] MEDISAN, 14(4) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400017&lng=es&tlng=es. [Consultado 01 de diciembre de 2017]
24. Naciones Unidas. Junta Internacional de Fiscalización.(2011).Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes relativo a la Disponibilidad de sustancias sometidas a fiscalización internacional. Nueva York: Naciones Unidas.
25. OMS. (2002)Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra: OMS.
26. Patel et al. (2013).Benzodiazepine use in medical out-patient clinics: a study from a developing country. [en línea] J Pak Med Assoc 63(6):717-720.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901671>. [consultado: 17 de noviembre de 2017].
27. Rayón, P., Serrano-Castro, M., Del Barrio, H., et al. (1996)Hypnotic drug use in Spain: A cross-sectional study based on a network of community pharmacies. Ann Pharmacother; 30:1092-2000.

28. Speranza, N et al. (2015). Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. [en línea] *Revista Médica del Uruguay*, 31(2), 112-119. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000200005&lng=es&tlng=es. [consultado: 30 de noviembre de 2017]
29. Subramaniam et al. (2013) Prevalence of and factors related to the use of antidepressants and benzodiazepines: results from the Singapore Mental Health Study. . [en línea] *BMC Psychiatry* 2013, 13:231. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/231>. [consultado: 17 de noviembre de 2017].
30. Uruguay. Presidencia de la Republica. Junta Nacional de Drogas. (2015) Sexta Encuesta Nacional de Hogares sobre consumo de drogas. El consumo de marihuana (en línea). Montevideo: JND. Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2015/noticias/NO_Q202/encuesta.pdf. [consultado: julio 2016]
31. Uruguay. Presidencia de la República. Junta Nacional de Drogas. (2014). VI Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media. [en línea] Disponible en: http://www.sutabacologia.org.uy/secretaria/biblioteca/epidemiologia/6aencuesta_drogasensmedia_jnd_2014.pdf. [consultado: julio 2016).

32. Vicente, M., Macías Saint-Gerons,D., Fuente Honrubia, C., González Bermejo, D, S Montero Corominas,D &Catalá-López,F. (2013). División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Madrid,España:Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
33. UNIMED (2012). Manual para la Administración de Psicotrópicos y Estupefacientes. Ministerio de Salud y Deportes. [en línea] Disponible en: [http://
http://agemed.minsalud.gob.bo/reg-far/22.htm](http://http://agemed.minsalud.gob.bo/reg-far/22.htm) [consultado: 08 octubre 2018].

Cuadro N° 1 Consumo de benzodiazepinas vía oral por meses.

Consulta Externa Seguro Social Universitario, gestión 2016.

MESES GESTIÓN 2016	ALPRAZOLAM 0,5 mg COMPRIMIDOS	CLONAZEPAM 2 mg COMPRIMIDOS	DIAZEPAM 10 mg COMPRIMIDOS
ENERO	4450	3836	681
FEBRERO	1946	47	847
MARZO	4052	5346	1178
ABRIL	9235	7570	1003
MAYO	6060	6866	908
JUNIO	5350	5823	984
JULIO	5339	5419	1030
AGOSTO	5642	5793	1358
SEPTIEMBRE	6163	5438	1251
OCTUBRE	5339	5545	1239
NOVIEMBRE	5386	5834	1153
DICIEMBRE	4692	4555	903
TOTAL	63654	62072	12535

Anexo N° 1 Consumo de Benzodiazepinas vía oral expresado por DHD por 1000/habitantes/día. Consulta Externa del Seguro Social Universitario, de enero a diciembre del 2016

BENZODIAZEPINA	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Total
Alprazolam 0,5 mg x blister de 15 comprimidos	0,45	0,20	0,41	0,93	0,61	0,54	0,54	0,57	0,62	0,54	0,54	0,47	6,43
Diazepam 10 mg x blister de 10 comprimidos	0,14	0,17	0,24	0,20	0,18	0,20	0,21	0,27	0,25	0,25	0,23	0,18	2,53
Clonazepam 2 mg x blister de 15 comprimidos	0,19	0,002	0,27	0,38	0,35	0,29	0,27	0,29	0,27	0,28	0,29	0,23	3,14
Benzodiazepina Total	0,78	0,37	0,92	1,52	1,14	1,03	1,02	1,14	1,15	1,07	1,07	0,89	12,10

ANEXO N° 2

MANUAL PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PSICOTROPICOS Y ESTUPEFACIENTES

CAPITULO IV ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS

Para la correcta administración de sustancias controladas psicotrópicos y estupefacientes, los establecimientos farmacéuticos o farmacias institucionales, públicos, privados o del seguro social de corto plazo deberán considerar los siguientes mecanismos de control obligatorio:

Específicos estupefacientes:

1. Autorización de Venta
2. Libros para el Control de Movimiento de Sustancias Estupefacientes
3. Informes Trimestrales y Anuales
4. Documentación y Registros

Específicos psicotrópicos:

1. Libros para el Control de Movimiento de Sustancias Psicotrópicas
2. Informes Trimestrales y Anuales
3. Documentación y Registros

4.1 MECANISMOS DE CONTROL ESPECÍFICOS PARA ESTUPEFACIENTES:

4.1.1. AUTORIZACIÓN DE VENTA PARA ESTUPEFACIENTES

4.1.1.1. Los medicamentos que contengan en su formulación estupefacientes, solo podrán ser adquiridos de los laboratorios industriales farmacéuticos, importadoras, distribuidoras o sucursales, con la Autorización de Venta (Form. 004) otorgada previamente por la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, según el procedimiento señalado en el anexo 5.

4.1.1.2. Para la obtención de la Autorización de Venta, deberá presentarse a la Jefatura Regional de Farmacias, la carta de solicitud del establecimiento farmacéutico o institución indicando el nombre, concentración, presentación, cantidad, laboratorio y empresa debidamente firmada por el regente farmacéutico responsable, señalando el número de matrícula profesional.

4.1.2. LIBRO PARA EL CONTROL DE MOVIMIENTO DE SUSTANCIAS ESTUPEFACIENTES

4.1.2.1. Para el control del movimiento de sustancias estupefacientes, deberán procederse con la apertura de un libro, el cual debidamente foliado, sellado y rubricado, deberá contemplar el acta de apertura emitida por la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, según lo señalado en los anexos 6 y 7.

4.1.2.2. El Libro de estupefacientes, según modelo anexo 14, deberá consignar los siguientes datos:

Datos del Producto	Datos del movimiento
1. Nombre del producto	1. Fecha
2. Denominación Común Internacional D.C.I.	2. Cantidad Ingreso
3. Concentración	3. Cantidad Egreso (Dispensación)
4. Presentación	4. Saldo anterior
5. Laboratorio productor	5. Saldo Actual
6. Origen	6. Observaciones
7. Empresa	

Datos del Paciente

1. No. Receta médica valorada
2. Nombre del paciente
3. Nombre del médico
4. Factura de venta a cliente si corresponde

4.1.2.3. Los libros deberán llenarse en forma legible, sin alterar el orden de los asientos, sin enmiendas ni raspaduras, indicando en caso de no haber movimiento “SIN MOVIMIENTO”. Deberán estar completamente al día y ser puestos a disposición y requerimiento de las autoridades del SEDES correspondiente o del Ministerio de Salud y Deportes, cuantas veces lo requieran.

4.1.3. INFORMES TRIMESTRALES Y ANUALES

4.1.3.1. Los establecimientos farmacéuticos deberán presentar a la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, los siguientes informes de estupefacientes:

a) Informes Trimestrales de movimiento de estupefacientes

b) Informes Anuales de movimiento de estupefacientes

4.1.3.2. El informe trimestral sobre el movimiento de consumo, existencias y saldos de estupefacientes, debe presentarse en el Cuadro de Control de Estupefacientes Trimestral, formulario valorado a ser adquirido en el SEDES correspondiente. Dicho formulario debe señalar las cantidades de estupefacientes en unidades de dispensación (Ej. comprimido), llevando la correspondiente firma y sello del regente farmacéutico.

4.1.3.3. El informe trimestral deberá acompañar para fines de control y verificación, los originales de las recetas valoradas, copias de autorizaciones de venta (Form. 004) y el libro de control de estupefacientes.

4.1.3.4. El informe trimestral deberá presentarse impostergablemente hasta el décimo día de cumplido el trimestre, considerando para los casos de días no laborables, el siguiente día hábil:

a) Primer trimestre: hasta el 10 de abril

b) Segundo trimestre: hasta el 10 de julio

c) Tercer trimestre: hasta el 10 de octubre

d) Cuarto trimestre: hasta el 10 de enero de la siguiente gestión

4.1.3.5. El informe anual sobre el movimiento de consumo, existencias y saldos de estupefacientes a ser presentado, debidamente firmado y sellado, a la Jefatura Regional

de Farmacias del SEDES correspondiente, antes del 31 de Enero de cada año, deberá incluir la relación de medicamentos que contengan estupefacientes consignando los siguientes datos:

- a) Existencia hasta el 1ro. de enero del año anterior
- b) Existencia al 31 de Diciembre del año anterior.
- c) Adquisiciones realizadas durante el año anterior.
- d) Consumo durante el año vencido.

4.1.4. DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS DE SUSTANCIAS ESTUPEFACIENTES

4.1.4.1. Los establecimientos farmacéuticos, para una adecuada administración de estupefacientes, deben contar con los siguientes registros debidamente archivados y bajo control del Regente Farmacéutico o responsable farmacéutico en casos de farmacias institucionales:

- a) Archivador para Autorizaciones de Venta
- b) Archivador para Recetas valoradas
- c) Archivador para informes trimestrales y anuales de estupefacientes
- d) Libro de control de movimiento de estupefacientes

4.2. MECANISMOS DE CONTROL ESPECÍFICOS PARA PSICOTRÓPICOS:

4.2.1. LIBRO PARA EL CONTROL DE MOVIMIENTO DE SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS

4.2.1.1. Para el control del movimiento de sustancias psicotrópicas, deberán procederse con la apertura de un libro, el cual debidamente foliado, sellado y rubricado, deberá contemplar el acta de apertura emitida por la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, según lo señalado en los anexo 6 y 7.

4.2.1.2. El Libro de psicotrópicos, según modelo anexo 15, deberá consignar los siguientes datos:

Datos del Producto	Datos del movimiento
1. Nombre del producto	1. Fecha
2. Denominación Común Internacional D.C.I.	2. Cantidad Ingreso
3. Concentración	3. Cantidad Egreso (Dispensación)
4. Presentación	4. Saldo anterior
5. Laboratorio productor	5. Saldo Actual
6. Origen	6. Observaciones
7. Empresa	

Datos del Paciente

- 1.** No. Receta médica archivada (numeración otorgada por el establecimiento farmacéutico) o No. del Recetario Recibo (SNUS-02) para farmacias institucionales *
- 2.** Nombre del paciente
- 3.** Nombre del médico
- 4.** Factura de venta a cliente si corresponde

* La receta medica archivada para el caso de medicamentos psicotrópicos consiste en la receta que de acuerdo a modelo señalado en anexo 12 es emitida por el médico y deberá ser numerada por el establecimiento farmacéutico pasando a ser archivada luego de la dispensación correspondiente. En el caso de farmacias institucionales de igual manera toda receta deberá consignar la numeración correlativa y ser archivada. Debiendo en ambos casos el farmacéutico responsable sellar toda receta despachada.

4.2.1.3. Los libros deberán llenarse en forma legible, sin alterar el orden de los asientos, sin enmiendas ni raspaduras, indicando en caso de no haber movimiento “SIN MOVIMIENTO”. Deberán estar completamente al día y ser puestos a disposición y requerimiento de la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente o autoridades del Ministerio de Salud y Deportes, cuantas veces lo requieran.

4.2.1.4. Para aquellos establecimientos farmacéuticos que cuenten con un sistema computarizado para la dispensación y comercialización de sus productos podrá presentarse el desglose de la distribución en hojas impresas debidamente foliadas, en cuyo caso se procederá a completar el Libro de movimiento de sustancias psicotrópicas señalando únicamente el consolidado del trimestre.

4.2.2. INFORMES TRIMESTRALES Y ANUALES

4.2.2.1. Los establecimientos farmacéuticos deberán presentar a la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, los siguientes informes de psicotrópicos:

a) Informes Trimestrales de movimiento de psicotrópicos

b) Informes Anuales de movimiento de psicotrópicos

4.2.2.2. El informe trimestral sobre el movimiento de consumo, existencias y saldos de psicotrópicos, debe presentarse en Form. 010 a ser adquirido en la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente. Dicho formulario debe señalar las cantidades de psicotrópicos en unidades de dispensación (Ej. Comprimido), llevando la correspondiente firma y sello del regente farmacéutico o responsable farmacéutico para casos de farmacias institucionales.

4.2.2.3. El informe trimestral deberá presentarse impostergablemente hasta el décimo día de cumplido el trimestre, considerando para los casos de días no laborables, el siguiente día hábil:

a) Primer trimestre: hasta el 10 de abril

b) Segundo trimestre: hasta el 10 de julio

c) Tercer trimestre: hasta el 10 de octubre

d) Cuarto trimestre: hasta el 10 de enero de la siguiente gestión

4.2.2.4. El informe anual sobre el movimiento de consumo, existencias y saldos de psicotrópicos a ser presentado, debidamente firmado y sellado, a la Jefatura Regional de Farmacias del SEDES correspondiente, antes del 31 de Enero de cada año, deberá incluir la relación de medicamentos que contengan psicotrópicos consignando los siguientes datos:

- a) Existencia hasta el 1ro. de enero del año anterior
- b) Existencia al 31 de Diciembre del año anterior.
- c) Adquisiciones realizadas durante el año anterior.
- d) Consumo durante el año vencido.

4.2.3. DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS DE SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS

4.2.3.1. Los establecimientos farmacéuticos, para una adecuada administración de psicotrópicos, deben contar con los siguientes registros debidamente archivados y bajo control del Regente Farmacéutico o responsable farmacéutico para el caso de farmacias institucionales:

- a) Archivador para Recetas médicas archivadas o recetarios recibos para farmacias institucionales
- b) Archivador para informes trimestrales y anuales de psicotrópicos
- c) Libro de control de movimiento de psicotrópicos

CAPITULO V

PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE SUSTANCIAS CONTROLADAS

Para la correcta prescripción y dispensación de sustancias controladas psicotrópicos y estupefacientes, según el ámbito de competencia los profesionales en salud deberán considerar los siguientes mecanismos de control obligatorio:

Específicos estupefacientes:

1. Solicitud para compra de talonario “Recetario de Estupefacientes”
2. Adquisición de talonario “Recetario de Estupefacientes”
3. Prescripción de estupefacientes
4. Dispensación de estupefacientes

Específicos psicotrópicos:

1. Prescripción de psicotrópicos
2. Dispensación de psicotrópicos

5.1 PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE ESTUPEFACIENTES

5.1.1. SOLICITUD DE COMPRA DE TALONARIO RECETARIO DE ESTUPEFACIENTES

5.1.1.1 Los médicos, odontólogos y veterinarios deberán realizar la solicitud de compra del talonario Recetario de Estupefacientes a la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud o a las Jefaturas Regionales de Farmacias, quienes emitirán la orden para su adquisición, según lo señalado en el anexo 16.

5.1.2. ADQUISICIÓN DE TALONARIO RECETARIO DE ESTUPEFACIENTES

5.1.2.1. Una vez obtenida la orden de compra, el médico, odontólogo y veterinario procederá previo pago del arancel correspondiente con la adquisición del talonario Recetario de Estupefacientes en recaudaciones del Ministerio de Salud y Deportes o

SEDES, debiendo contemplar un costo por talonario de Bs. 20 para 25 recetas valoradas lo que constituye un costo por cada receta valorada de Bs. 0.80.

5.1.3. PRESCRIPCIÓN DE ESTUPEFACIENTES

5.1.3.1. Los medicamentos que contengan en su composición estupefacientes, solo podrán ser prescritos por profesionales médicos, odontólogos y veterinarios, habilitados en el ejercicio de la profesión y debidamente matriculados en el Ministerio de Salud y Deportes.

5.1.3.2. La prescripción se hará mediante Recetas Valoradas extendidas en los formularios oficiales para el efecto, según anexo 13.

5.1.3.3. Las Recetas Valoradas deben ser prescritas, por el médico en forma legible, completándose todos los datos contenidos en las mismas, específicamente:

Datos del Medicamento	Datos del Medico	Datos del Paciente
1. Nombre Genérico o DCI	1. Nombres y Apellidos	1. Nombres y Apellidos
2. Marca (opcional)	2. Especialidad	2. Domicilio
3. Cantidad (literal y numeral)	3. Matrícula Profesional	3. Carnet de Identidad
4. Forma Farmacéutica	4. Domicilio y Teléfono	4. Teléfono
5. Concentración	5. Sello y Firma	5. Lugar y fecha

5.1.3.4. El médico, odontólogo o veterinario deberá considerar que toda receta valorada así prescrita deber ser previamente autorizada la adquisición del medicamento, por farmacéuticos responsables delegados de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en

Salud o Jefaturas Regionales de Farmacias.

5.1.3.5. En caso de pérdida de parte o la totalidad de talonarios del recetario de estupefacientes, el facultativo está en la obligación de comunicar a las autoridades de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes o a las Jefaturas Regionales de Farmacia de los SEDES.

5.1.4 DISPENSACIÓN DE ESTUPEFACIENTES

5.1.4.1. Las recetas valoradas previas a su dispensación, deberán ser autorizadas en el dorso de la receta ratificando la cantidad en literal, el nombre y concentración del medicamento, fecha, sello y firma por las Jefaturas Regionales de Farmacias de los SEDES.

5.1.4.2. Cuando no se trata del paciente a quien vaya a dispensarse el estupefaciente, el farmacéutico deberá consignar, en el dorso de la receta valorada, el nombre, apellido, número de carnet de identidad u otro documento de identificación y domicilio de la persona a quien se dispense el medicamento prescrito.

5.1.4.3. Para el despacho de las recetas valoradas deberá considerarse las siguientes restricciones:

a) No se despacharán recetas valoradas a menores de 18 años.

b) No se despacharán recetas valoradas en fecha posterior a los cinco días de la fecha de prescripción, debiendo en estos casos requerirse una nueva receta para poder ser dispensada.

- c) No se despacharán recetas valoradas que no cuenten con la autorización de los farmacéuticos responsables delegados de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud o de las Jefaturas Regionales de Farmacias de los SEDES.
- d) No será válida la receta cuando se observe alguna alteración en ella.

5.1.4.4. El regente farmacéutico, deberá registrar el número de la receta valorada, sellarla, firmarla y archivarla en orden correlativo de asiento en el libro de control del movimiento de estupefacientes. Las recetas valoradas serán despachadas por el farmacéutico por única vez y no podrán ser renovadas, debiendo las mismas ser remitidas a las Jefaturas Regionales de Farmacias y Laboratorios con los informes correspondientes según lo señalado en anexo 11.

5.1.4.5. Cuando un farmacéutico tuviera dudas respecto de la autenticidad de una receta valorada, solicitará información al facultativo que prescribe la receta o Jefaturas Regionales de Farmacias de los SEDES o Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud.

5.1.4.6. Para atender la dispensación de medicamentos que contengan estupefacientes, las farmacias están obligadas a contar con las cantidades mínimas de estos medicamentos.

5.2. PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE PSICOTROPICOS

5.2.1. PRESCRIPCIÓN DE PSICOTRÓPICOS

5.2.1.1 Los medicamentos que contengan en su composición psicotrópicos, solo podrán ser prescritos por profesionales médicos, odontólogos y veterinarios, habilitados en el ejercicio de la profesión y debidamente matriculados en el Ministerio de Salud y Deportes.

5.2.1.2. La prescripción se hará mediante receta médica o recetario recibo (SNUS-02), en la cual deberá consignarse solamente la prescripción de psicotrópicos, teniendo en cuenta que la misma luego de la dispensación será retenida y archivada en el establecimiento, para fines de control y descargo, por lo que no deberá incluir otros productos ni indicaciones de uso para el paciente, ver modelo anexo 12.

5.2.1.3. Las recetas médicas deberán ser prescritas por el médico, odontólogo y veterinario en forma legible, señalando:

Datos del Medicamento	Datos del Medico	Datos del Paciente
1. Nombre Genérico o DCI	1. Nombres y Apellidos	1. Nombres y Apellidos
2. Marca (opcional)	2. Especialidad	2. Domicilio
3. Cantidad (literal y numeral)	3. Matrícula Profesional	3. Carnet de Identidad
4. Forma Farmacéutica	4. Teléfono	4. Teléfono
5. Concentración	5. Sello y firma	5. Lugar y fecha

5.2.2. DISPENSACIÓN DE PSICOTRÓPICOS

5.2.2.1. Previo a la dispensación de psicotrópicos una vez recibida la receta, el regente farmacéutico, deberá numerarla de forma correlativa, sellarla, firmarla y archivarla

durante (2) dos años y registrarlas en orden correlativo de asiento en el libro de control del movimiento de psicotrópicos, según lo señalado en anexo 10. En el caso de farmacias institucionales de igual manera toda receta deberá consignar la numeración correlativa y ser archivada.

5.2.2.2. En los casos en que se requiera realizar un despacho parcial de la receta, la receta será retenida al primer despacho, dándose una constancia de lo despachado al paciente para su posterior dispensación del saldo.

5.2.2.3. Cuando un farmacéutico tuviera dudas respecto de la autenticidad de una receta médica archivada, solicitará información al facultativo que prescribe la receta.

5.2.2.4. Para atender la dispensación de medicamentos que contengan psicotrópicos, las farmacias están obligadas a contar con las cantidades mínimas de estos medicamentos.

5.2.2.5. En ningún caso podrán expenderse ni extenderse recetas cuya cantidad de psicotrópicos exceda la necesaria para administrar según dosis instituida, hasta (20) veinte días de tratamiento. Esta responsabilidad será del facultativo que prescribió los medicamentos.
