



Ciclo de Metodología Científica II - 2020 - Grupo N° 82

“Estudio de utilización de benzodiazepinas en adultos mayores usuarios de la RAP Metropolitana en 2019”

Estudiantes responsables:

Br. Castencio, Florencia
Br. Machiavello, Andrés
Br. Rodriguez, Agustin

- Br. Feirer, Stefani
- Br. Perutti, Ana Lucía

Docentes responsables:

Ayud. Dr. Castro, Mauricio; Asist. Dr Fabbiani, Stefano; Prof. Agdo. Dr. Goyret, Alejandro.
Departamento de Farmacología y Terapéutica - Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina.

MONTEVIDEO - URUGUAY

12/11/2020



ÍNDICE

TÍTULO	2
RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA:.....	10
RECURSOS:	11
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS.....	25



TÍTULO

“Estudio de utilización de benzodiazepinas en adultos mayores usuarios de la RAP Metropolitana en 2019”

RESUMEN

Las Benzodiazepinas (BZD) son los psicofármacos más prescritos a nivel mundial principalmente como ansiolíticos e hipnóticos. En los últimos años se ha observado un elevado consumo y prescripción de BZD en nuestra población, según datos nacionales. Sus efectos adversos son principalmente a nivel del sistema nervioso central, en un uso agudo y crónico. En el Adulto Mayor (AM) se consideran medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) porque aumentan la morbi-mortalidad y los ingresos hospitalarios (riesgo de caídas, fracturas, deterioro cognitivo, entre otros) dando lugar a un elevado coste en salud. Además el metabolismo de estos fármacos se encuentra alterado por procesos propios del envejecimiento, la polifarmacia y las patologías propias de cada paciente.

Objetivo: Establecer un diagnóstico de situación de uso de BZD en AM usuarios de la Red de Atención Primaria (RAP) Metropolitana de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) durante 2019 y comparar con datos previos.

Metodología: Se realizó un estudio ecológico observacional, de carácter transversal y retrospectivo, sobre despacho de BZD a adultos mayores usuarios de la RAP metropolitana de ASSE durante el año 2019, con la finalidad de establecer un diagnóstico de situación y comparar con datos previos nacionales e internacionales. Se extrajeron datos de dispensación de BZD a adultos mayores entre 1 enero y 31 diciembre 2019 a partir del Sistema de Gestión Asistencial (SGA), programa de gestión de medicamentos de la RAP Metropolitana. Se midió utilización a través del cálculo de las Dosis Habitante Día (DHD), como parámetro de exposición poblacional a benzodiazepinas.

Palabras Claves: *Benzodiazepinas, adulto mayor, medicación potencialmente inapropiada, Estudio de utilización de medicamentos, uso racional de medicamentos.*

SUMMARY

Benzodiazepines (BZDs) are the most widely prescribed psychopharmaceuticals worldwide, mainly as anxiolytics and hypnotics. In recent years, a high consumption and prescription of BZDs has been observed in our population, according to national data. Its adverse effects are mainly at the level of the central nervous system, in an acute and chronic use. In the Older Adult (MA) they are considered potentially inappropriate drugs (MPI) because they increase morbidity-mortality and hospital admissions (risk of falls, fractures, cognitive impairment, among others) resulting in a high cost in health. Furthermore, the metabolism of these drugs is altered by processes of ageing, polypharmacy and the specific pathologies of each patient.



Objective: To develop a diagnosis of the situation of BZD use in AM users of the Metropolitan Primary Care Network (RAP) of the State Health Services Administration (ASSE) during 2019 and to compare it with previous data.

Methodology: A retrospective, cross-sectional study of the use of BZD in AM users of the Metropolitan RAP of the State Health Services Administration (ASSE) during 2019 was carried out in order to establish a diagnosis of the situation and compare it with previous national and international data. Data on the dispensing of BZD to older adults between 1 January and 31 December 2019 was extracted from the Sistema de Gestión Asistencial (SGA), the drug management programme of the Metropolitan RAP. Utilization was measured through the calculation of the Inhabiting Dose Day (DHD), as a parameter of population exposure to benzodiazepines.

Keywords: *Benzodiazepines, older adults, potentially inappropriate medication, drug use study, rational use of drugs.*

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado un elevado consumo y prescripción de BZD en nuestra población, según datos nacionales.⁽¹⁾ Estos fármacos son depresores del sistema nervioso central (SNC), siendo su uso más frecuente como ansiolíticos e hipnóticos. El uso por tiempos mayores a los estipulados en fichas técnicas aumenta el riesgo de presentar efectos adversos y la posibilidad de desarrollar dependencia física y tolerancia.

Los efectos adversos y los riesgos vinculados al uso inapropiado de BZD son especialmente importantes en adultos mayores. Estos son debido a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, la alta prevalencia en estas personas de patologías crónicas y la polifarmacia consecuente. Son bien conocidos los riesgos de deterioro cognitivo y Alzheimer, alteraciones en la marcha, caídas y fracturas, con un aumento importante de los costos en salud. Por lo tanto se debe considerar como un problema silente de salud pública.

Se puede considerar las benzodiazepinas como medicamentos potencialmente inadecuados (MPI) para adultos mayores en base a su balance riesgo-beneficio y tomando en cuenta las herramientas clínicas explícitas de uso frecuente en Geriatría.

Existen datos sobre el uso de benzodiazepinas en esta población y en particular de los usuarios de la RAP Metropolitana.

El objetivo de este trabajo es realizar un nuevo diagnóstico de situación actual y de ser posible, comparar con los datos previos locales e internacionales.



MARCO TEÓRICO

Las Benzodiazepinas (BZD) son los psicofármacos más prescritos a nivel mundial. Surgieron como medicamentos hipnosedantes más seguros que sus antecesores los barbitúricos, y comenzaron a usarse de forma muy amplia⁽²⁾. En cuanto a su mecanismo de acción, estos psicofármacos actúan mediante la unión al receptor Ácido-Gamma-Amino-Butírico (GABA), en particular al subtipo GABA-A. El mismo se trata de un receptor ionotrópico que media la conductancia del ion cloruro y se encuentra ubicado en el sistema nervioso central. Las BZD actúan como moduladores alostéricos de estos receptores, aumentando la conductancia al ion cloruro y de esta forma potencian la neurotransmisión gabaérgica.

Sus principales efectos farmacológicos se dan a nivel del sistema nervioso central, entre ellos: ansiolisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorreajantes centrales. Estos son considerados efectos de grupo, independientemente de su indicación.

Sus principales indicaciones aprobadas, según fichas técnicas de las principales agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional⁽¹⁾, son como ansiolíticos e hipnóticos, siendo otra de sus indicaciones como anticonvulsivantes en episodios agudos de crisis convulsivas en todas sus manifestaciones clínicas. Según una encuesta realizada en nuestro país en el año 2011, sus principales indicaciones fueron un 38% para insomnio, 11% para ansiedad y el 33% no recordaban o no sabían su indicación⁽³⁾. La duración de estos tratamientos van desde 8 a 12 semanas y de 4 a 8 semanas dependiendo de su indicación, debiendo aplicar un plan de desprescripción adecuada desde el inicio del tratamiento. En el caso de requerir tratamientos de mayor duración se deberá valorar la posibilidad de utilizar otros fármacos⁽⁴⁾.

Esta familia de psicofármacos comparte un perfil de efectos (efectos de grupo) y otras características pero difieren en su farmacocinética y potencia. Se clasifican según su duración de acción y su potencia, que en conjunto con la latencia de inicio de acción condicionan su uso. La clasificación según la duración de acción establece tres grupos en base a su vida media: larga duración (mayor a 24 horas); intermedia (entre 6 y 24 hs) y corta (menos de 6 horas). En cuanto a la potencia, se clasifican en alta, intermedia o baja en relación a la afinidad del fármaco con el receptor, por lo que las de mayor potencia requieren menor concentración de fármaco para lograr el mismo efecto. Estas variaciones permiten diferentes utilidades clínicas de cada fármaco para cada patología.

En la tabla 1 se describen aspectos farmacodinámicos de las BZD disponibles en el Vademécum de la RAP Metropolitana: alprazolam, bromazepam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam y lorazepam.

Tabla 1. Benzodiazepinas disponibles en la RAP Metropolitana

	Vida media	Potencia	Inicio de acción	Principal acción clínica
Alprazolam	Intermedia	Alta	Intermedio	Ansiolítico y sedante
Bromazepam	Intermedia	Intermedia	Intermedio	Ansiolítico y sedante
Clonazepam	Larga	Alta	Intermedio	Anticonvulsivante, antiepiléptico, ansiolítico y sedante.
Diazepam	Larga	Baja	Rápida	Ansiolítico y sedante
Flunitrazepam	Intermedia	Alta	Intermedio	Hipnótico
Lorazepam	Intermedia	Alta	Intermedio	Ansiolítico y sedante.

Fuente: Vademécum 2019 de la RAP Metropolitana. Anexo 1 (Adaptado de ¹⁵)

Como todo psicofármaco sus efectos adversos son principalmente a nivel del SNC, tanto en uso agudo como crónico. A pesar de su mejor perfil de seguridad en el uso agudo en comparación con sus antecesores, las BZD producen múltiples efectos adversos.

Las BZD pueden generar efectos a corto plazo tales como: sedación, somnolencia, visión borrosa, debilidad muscular, ataxia, incoordinación motora y disminución del tiempo de reacción, tolerancia y dependencia; mientras que los efectos a largo plazo involucran: deterioro cognitivo, alteraciones de la memoria, caídas y fracturas, entre otros. El riesgo de sufrir estos efectos se ve influenciado por la dosis, la vía de administración, la edad, la duración del tratamiento, la potencia y/o la asociación de otras sustancias psicoactivas.

Una de las controversias fundamentales que surge con la utilización prolongada de BZD es la aparición de fenómenos adaptativos como la tolerancia que conlleva la necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto con el uso repetido, y la dependencia que induce a mantener el uso continuo. En nuestro medio se estima que esta dependencia se presenta en un 10% a 30% de los consumidores ⁽²⁾. Su retirada puede dar lugar a tres entidades clínicas diferentes: síndrome de abstinencia que aparece con la interrupción brusca y que induce al sujeto a no dejar el consumo ⁽⁵⁾, síndrome de retirada en el cual el síntoma a tratar reaparece con mayor intensidad pero de forma transitoria y la recaída donde los síntomas aparecen nuevamente ⁽⁶⁾.

La velocidad de aparición y la intensidad del síndrome de abstinencia aumentan con la dosis, la duración del tratamiento y la farmacocinética de la benzodiazepina involucrada ⁽⁷⁾. Para minimizar los cuadros de abstinencia se recomienda indicar la menor dosis eficaz y que la duración del tratamiento no sea superior a lo recomendado. En cada oportunidad se deberá evaluar la posibilidad de suspender las BZD. No deben retirarse bruscamente en usos prolongados, se recomienda disminuir la dosis en un 25% cada semana



a lo largo de cuatro semanas, tomando en cuenta que algunos pacientes pueden requerir una disminución de dosis más lenta pudiendo durar la retirada hasta 8 semanas. (1)

En referencia a la farmacocinética, todas las benzodiazepinas son liposolubles por lo que atraviesan bien la barrera hematoencefálica, teniendo algunas mayor coeficiente de partición lípido-agua que otras. La latencia de acción y su pico plasmático dependen sobre todo de la absorción. Estos psicofármacos y sus metabolitos activos se fijan en proteínas plasmáticas, luego sufren un proceso de redistribución desde el encéfalo hacia órganos periféricos. La redistribución será más rápida para los fármacos con mayor liposolubilidad, lo que explica que la semivida de eliminación no se correlacione con la duración de los efectos, sobretodo en la administración de dosis única intravenosa. Los volúmenes de distribución de BZD son grandes y pueden aumentar aún más en los adultos mayores. La metabolización es compleja, implica varias reacciones enzimáticas en cadena, algunas de las cuales involucran enzimas de la familia del citocromo P450 (ejemplo: diazepam, alprazolam, clonazepam, bromazepam). Sin embargo, lorazepam, oxazepam y temazepam se metabolizan únicamente por conjugación, función metabólica que no sufre cambios con la edad. Las reacciones de oxidación-reducción (por citocromos P450) se reducen sustancialmente en pacientes ancianos y aquellos con hepatopatía crónica (8).

Según la ley 18.617 de nuestro país, se define al adulto mayor (AM) como aquella persona mayor de 65 años(9). Esta población es considerada de riesgo para el consumo de BZD, dado que presenta una fragilidad propia del envejecimiento, teniendo respuestas más lentas y deficientes a los estímulos externos y cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que afectan la respuesta a los fármacos. En conjunto con la polifarmacia y las comorbilidades aumentan la probabilidad de sufrir efectos negativos por estos.

Con el envejecimiento se producen modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas por cambios fisiológicos propios de la edad avanzada. En cuanto a la farmacocinética, hay una disminución de la absorción gastrointestinal, una alteración del volumen de distribución en particular para fármacos liposolubles como las BZD, una disminución en la eliminación sea tanto por metabolismo como por excreción renal más lenta, lo que conlleva a una mayor concentración plasmática de fármacos. En el metabolismo hepático disminuye la capacidad enzimática a nivel del sistema del citocromo P450. En el caso de ser necesario el uso de BZD, se recomienda utilizar lorazepam u oxazepam, que no se metabolizan por esta vía, como fue mencionado previamente(10).

Los cambios farmacodinámicos están principalmente dados por el aumento de la cantidad y sensibilización de los receptores a fármacos que actúan en el SNC, por tanto es esperable que a dosis usuales los psicofármacos produzcan efectos más intensos. Junto con un control homeostático deficiente vinculado al envejecimiento, se entiende que en el AM existe una mayor posibilidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM)(11). A su vez, se puede evidenciar un aumento de las reacciones paradójales: agresividad, agitación, irritabilidad, ansiedad, insomnio y en algunos casos delirio.(12)

Asociado a lo anterior se suman patologías, polifarmacia y problemas psico-sociales que pueden dificultar el manejo de estos fármacos. A su vez los pacientes de edad avanzada tienen mayor sensibilidad



al efecto depresor de BZD, es por esta razón que deben evitarse las mismas. Habitualmente se confunden los efectos adversos de las BZD con las propias comorbilidades del paciente, restándole importancia a los mismos. Por eso es fundamental que el médico los conozca y sepa diferenciarlos de los síntomas provocados por otras patologías. Es importante tener en cuenta que dichos medicamentos pueden generar síntomas que se confunden con depresión/ansiedad (en momentos de abstinencia), generando la prescripción en cadena de otros fármacos (13).

El consumo de BZD en este grupo etario se asocia con un mayor riesgo de caídas y deterioro cognitivo (14) (15). Un metanálisis realizado entre 1996-2007 constató que en mayores de 60 años aumenta el riesgo de caídas un 41% (16). Esto puede deberse a la disminución de la capacidad de reacción y coordinación motora, la debilidad muscular entre otros factores que ocurren por el uso de estos fármacos (4). Las caídas provocan repercusiones en la calidad de vida del anciano, así como también de su cuidador, conllevando importantes problemas de salud pública. Estudios nacionales sugieren una relación entre el consumo prolongado de BZD mayor a 6 semanas y el aumento de incidencia de fractura de cadera, duplicando el riesgo respecto de quienes no las consumen, con predominio en la población femenina. Este evento se acompaña de una mortalidad del 20% al año y una elevada morbilidad dada por inmovilidad, discapacidad y dependencia funcional para actividades de la vida diaria, dado que solo el 30% recupera su nivel de movilidad previa a la fractura (14).

A su vez algunos estudios indican un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo, en especial en la atención y en la memoria, con el consumo por períodos prolongados de BZD (2). Si bien la evidencia no es contundente, estudios retrospectivos sugieren una relación entre el consumo de estos fármacos y un riesgo incrementado de diagnóstico de demencia en un 60% (12) (15). Este riesgo es mayor en mujeres y en personas con polifarmacia, debido a las interacciones con los fármacos metabolizados por CYP3A (17). Una hipótesis plantea que como consecuencia del consumo crónico, disminuye la cantidad y regulación de los receptores GABA, produciendo deterioro cognitivo (16). Las BZD disminuyen la actividad cerebral y la neuroplasticidad, interfiriendo así en las sinapsis excitadoras necesarias en la memoria, alterando la capacidad de generar nueva memoria. El receptor $\alpha 5$ GABA_A que se encuentra en el hipocampo y las capas profundas de la corteza casi exclusivamente, jugaría un rol específico en el deterioro cognitivo. Así como también la subunidad $\alpha 1$ GABA_A que estaría involucrada en la amnesia anterógrada, la sedación, la incapacidad motora y los efectos anticonvulsivos de las BZD (18).

Por las razones antes mencionadas debemos considerar a las BZD medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) para el AM. Se considera un fármaco como MPI cuando su uso supone mayor riesgo que beneficio clínico para el paciente, aumentando la aparición de efectos adversos, con el consecuente aumento de gastos de recursos sanitarios (19).

Según datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística surgidos del censo del año 2011, los adultos mayores representan un 14% de la población actual (20), debido al aumento de la esperanza de vida. Son el grupo etario con mayor prevalencia de enfermedades y discapacidades, lo que significa un alto



consumo de medicación, insumos y recursos sanitarios, repercutiendo ampliamente en los costos sanitarios. Como ya se comentó antes, las BZD se consideran un MPI en este grupo etario ya que aumentan la morbimortalidad, así como también los ingresos y estancias hospitalarias y/o institucionalizaciones en hogares de ancianos, disminuyendo su calidad de vida e independencia. Considerando además la frecuente polifarmacia de esta población, existe un mayor riesgo de interacciones farmacológicas y/o la duplicación de fármacos de la misma clase, por las amplias especialidades médicas que estos consultan y son tratados, aumentando sus concentraciones y sus consecuentes efectos. A su vez estos fármacos son prescritos muchas veces en forma inadecuada, no acorde a las necesidades, dosis, tiempo y situación clínica de cada paciente, y sin considerar otras alternativas farmacológicas más seguras. El adulto mayor es más vulnerable a las BZD; hay una relación directamente proporcional entre la edad avanzada y la aparición de efectos adversos, dependencia y dificultad para el médico en su desprescripción. Por estas razones es de relevancia el seguimiento de síntomas y control de la adherencia terapéutica a la medicación, basándose en una buena relación médico-paciente.

La utilización de MPI tiene un gran impacto en la salud de los adultos mayores. Se han desarrollado herramientas explícitas útiles en la práctica clínica geriátrica para la detección de MPI. Estas herramientas utilizan criterios predefinidos a partir de datos científicos y consensos de expertos para aportar un listado de MPI. Las herramientas más frecuentemente usadas son los criterios Beers y los STOPP/START (Anexos 1, 2 y 3); todas ellas señalan a las BZD como MPI en AM.

Los criterios Beers fueron descritos por primera vez en 1991 en EEUU. Fueron asumidos oficialmente por la American Geriatric Society en 2012, y se actualizaron por última vez en el año 2019. Consiste en dos listados de medicamentos, uno de los que deben ser evitados y otro de los que deben ser utilizados con precaución⁽¹⁹⁾.

Los criterios STOPP/START son muy similares pero de origen europeo. Fueron creados en 2008 y avalados por la Sociedad Europea de Geriátrica en 2009. Están compuestos por un listado de medicamentos que deben ser suspendidos (STOP) y otro que no deben ser omitidos (START) en este grupo etario (Anexo 3). La última actualización fue en 2014 y cuenta con un listado de 87 fármacos en la categoría STOPP y 34 en la categoría START⁽²¹⁾.

La prescripción de fármacos se puede evaluar mediante Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM). Según la OMS son “estudios sobre comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en la sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas”. Proporcionan una descripción cualitativa y cuantitativa de la oferta de medicamentos y su objetivo es contribuir a mejorar el uso de los mismos ^{(22)(23) (24)(25)}. El consumo de BZD está fuertemente ligado a su prescripción debido a que son medicamentos de venta bajo receta de psicofármacos, por lo que el estudio de sus patrones de utilización aporta importante información respecto a los hábitos de prescripción. Para facilitar la medición y comparación de los datos se crearon parámetros como la Dosis Diaria Definida (DDD) y La Dosis Habitante Día (DHD).



La DDD según la OMS, es una unidad internacional arbitraria creada como medida de consumo de medicamentos, que corresponde a la dosis diaria media de mantenimiento cuando se usa un fármaco en su indicación principal en adultos. Este valor es único para cada fármaco y vía de administración, y es definido por el Centro Colaborador de Metodología Estadística de Medicamentos de la OMS (WHOCC) de Oslo. Es un parámetro abstracto que permite comparar datos poblacionales, no refleja la dosis terapéutica recomendada^{(22)(23) (24)(25)}.

La Dosis Habitante Día (DHD) corresponde a la cantidad de dosis diarias definidas (DDD) de un medicamento consumidas por 1000 habitantes/día de un medicamento. Este parámetro, también abstracto, da una idea de exposición poblacional promedio a un medicamento en un periodo de tiempo dado ^{(22)(23) (24)(25)}.

Los datos de prescripción de BZD en España del periodo 2006-2007 arrojan que las principales indicaciones fueron realizadas en un 78,9% de los casos por un médico del primer nivel de atención, un 5,2% por un psiquiatra y un 15,9% por otras especialidades ⁽²⁶⁾. Sin embargo en Uruguay en el año del 2016, el estudio de Misa y col. realizado en la RAP Metropolitana encontró que las prescripciones fueron en un 39,3% por medicina General, un 26,7% por Psiquiatría, 21,8% por Medicina Familiar y Comunitaria, 5,1% de Médico Crónico a domicilio, 1,8% por Endocrinología, 1,5% por Cardiología, 0,5% por Geriatria y 3,3% de otras especialidades⁽²⁷⁾.

En España el consumo de BZD en adultos mayores se evidenció que la de mayor uso fue el lorazepam en un 39%, seguido de alprazolam, diazepam y lormetazepam. En un importante porcentaje de pacientes no está utilizando la BZD más adecuada para su situación. A su vez se vio que el consumo predomina en el sexo femenino. En el territorio nacional las BZD más consumidas en el 2016 fueron el Alprazolam (26,6%), Diazepam (26,2%), Flunitrazepam (23,5%). Siendo predominante el consumo por el sexo femenino en un 78,4% de los AM. Este mismo estudio reveló que el 18,7% de los AM usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE retiraron una BZD de forma crónica, es decir en más de 3 oportunidades consecutivas ⁽²⁸⁾.

Red de Atención del Primer nivel del área Metropolitana

La RAP del área Metropolitana integra la red de servicios de salud de la Región Sur de la Administración de los Servicios de Salud del Estado, el mayor prestador público del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). Brinda los servicios de salud en el primer nivel de atención a 414.072 residentes, de los cuales 58.412 (14%) son adultos mayores (datos obtenidos de la Dirección de la RAP). La atención se brinda a través de 14 centros de salud, 6 de ellos con servicio de urgencia, distribuidos en el territorio metropolitano: Montevideo, Ciudad del Plata y Ciudad de la Costa. Cada centro de salud tiene policlínicas dependientes y a través de convenios también brinda atención en policlínicas de la Intendencia Municipal de Montevideo (IMM) y del Banco de Previsión Social (BPS). Al año 2019 sumaban más de 30 puestos de dispensación de medicamentos, informatizados y en red, lo cual permite un registro a tiempo real de la



dispensación. La gestión de los medicamentos depende del Departamento de Farmacia y Proveeduría Central. La selección de medicamentos incluidos/excluidos del Vademécum está a cargo de un Comité de Farmacia y Terapéutica, integrado por un grupo multidisciplinario asesor de la Dirección en este sentido. La última revisión y actualización del documento fue en 2019.

OBJETIVOS:

General:

Establecer un diagnóstico de situación del uso de BZD en AM usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE durante 2019 y comparar con datos previos.

Específicos:

- Desarrollar un estudio de utilización de medicamentos enfocado en el uso de BZD en AM a partir de datos de dispensación en farmacias de la RAP Metropolitana durante el año 2019.
- Comparar los datos obtenidos con estudios nacionales e internacionales.

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio ecológico observacional, de carácter transversal y retrospectivo, de utilización de medicamentos, a partir de datos de dispensación de benzodiazepinas a adultos mayores usuarios de la RAP Metropolitana de ASSE, entre el 1° de enero al 31 de diciembre de 2019.

Se utilizaron datos poblacionales, no identificatorios de personas individuales, para extraer y analizar parámetros de consumo de medicamentos. Se midió la utilización de BZD a partir de datos de dispensación de medicamentos en farmacias como medida indirecta de prescripción, consumo y exposición poblacional, teniendo en cuenta que prescripción, dispensación y consumo de fármacos no son la misma cosa pero se correlacionan entre sí.

Se contó con el aval de la Dirección de la RAP Metropolitana para acceder a los datos de dispensación de medicamentos. Para ello se utilizó el programa SGA (base de datos de stock y dispensación de medicamentos) de Farmacia Central de la RAP, disponible en red interna y a tiempo real en todas las farmacias donde se dispensan medicamentos de la RAP. A partir de dicho software se extrajo para cada BZD incluida en Vademecum, el número total de unidades dispensados de cada fármaco en la población general de la RAP, en los AM y los menores de 65 años para calcular el total de miligramos dispensados y las respectivas DHD. También se calculó la DHD global anual de BZD, con la sumatoria de las DHD de todas las BZD. Se compararon los datos obtenidos con los de otros estudios nacionales previos, para valorar tendencias en el consumo.



Se incluyeron como población objetivo los pacientes mayores de 65 años, a los que se les dispensó al menos una BZD durante el año 2019. Por limitaciones informáticas se accedió únicamente a datos de unidades dispensadas de BZD (por marca comercial y principio activo) en AM, sin poder discriminar si el despacho correspondió a una prescripción aguda o crónica. Se calcularon datos de unidades y miligramos dispensados para cada BZD y las $DHD_{(30)}$ (fórmula 1) en base a la DDD (según OMS) de las mismas, que dará una idea de exposición poblacional a estos fármacos. Para los cálculos se utilizó una planilla de cálculo Excel diseñada para tal fin.

Fórmula 1. Descripción de la fórmula para el cálculo de Dosis Habitante Día $_{(30)}$

$$\text{N}^{\circ} \text{ de DDD por } 1000 \text{ hab./día} = \frac{\text{mg del fármaco consumidos en 1 año}}{\text{DDD (mg) x 365 días x N}^{\circ} \text{ de hab.}} \times 1000$$

Extraído: Principios de epidemiología del medicamento. 2da. Edición.

El estudio realizado es de carácter formativo para los estudiantes, ya que se realiza en el marco del ciclo de Metodología Científica 2 de la carrera Doctor en Medicina, de la Facultad de Medicina - UdelaR. Se trata de una actividad académica sin fines de lucro y sin ningún tipo de beneficio ni perjuicio para los pacientes, pero que puede contribuir a la generación de conocimiento para la sociedad y el colectivo médico. No se cuenta con financiación. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

RECURSOS:

- Humanos: Personal administrativo de RRHH de la RAP Metropolitana, estudiantes de Medicina y Docentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica de Facultad de Medicina.
- Materiales: Sistema de Gestión Asistencial (SGA), computadoras personales del grupo de trabajo.

RESULTADOS:

En 2019, de los 414.072 usuarios de la RAP Metropolitana, 58.412 (14.1%) eran adultos mayores, que fueron incluidos en el análisis. Esta cifra fue utilizada como número de habitantes AM para los cálculos. Las características de la población se describen en la Tabla 2. La muestra se constituyó por 34848 (59.7%) mujeres y 23542 (40.3%) hombres. 32006 (54.8%) eran adultos mayores entre 65-74 años y 26406 (45.2%) mayores de 75 años, de los cuales 22 usuarios no fueron clasificados por sexo según los datos generales de los usuarios, aportados desde la Dirección de la RAP.



Tabla 2 - Características de la población de AM de la RAP (promedios 2019):

SEXO	65-74 años	75 años y más	Total
Masculino	13718	9824	23542
Femenino	18288	16560	34848
No catalogado	0	22	22
Total	32006	26406	58412

Se incluyeron la totalidad de BZD disponibles en el Vademecum de la Unidad Ejecutora (UE): alprazolam, bromazepam, clonazepam, diazepam, lorazepam y flunitrazepam. Surgieron datos de escasos despachos de clobazam, no incluido en el Vademecum.

Resultados en unidades dispensadas:

Tomando en cuenta el número de comprimidos dispensados, la BZD más dispensada a AM fue alprazolam (24%), seguida del diazepam (20%) y clonazepam en tercer lugar (19%), datos que se describen en la Tabla 3.

Tabla 3 - Benzodiazepinas dispensadas (comprimidos)

Fármaco	% Dispensación	Comprimidos dispensados en AM
Alprazolam	24%	887950
Diazepam	20%	735650
Clonazepam	19%	700330
Lorazepam	13%	479600
Bromazepam	12%	458050
Flunitrazepam	12%	433160
Clobazam*	0%	20

*No incluido en vademecum 2019

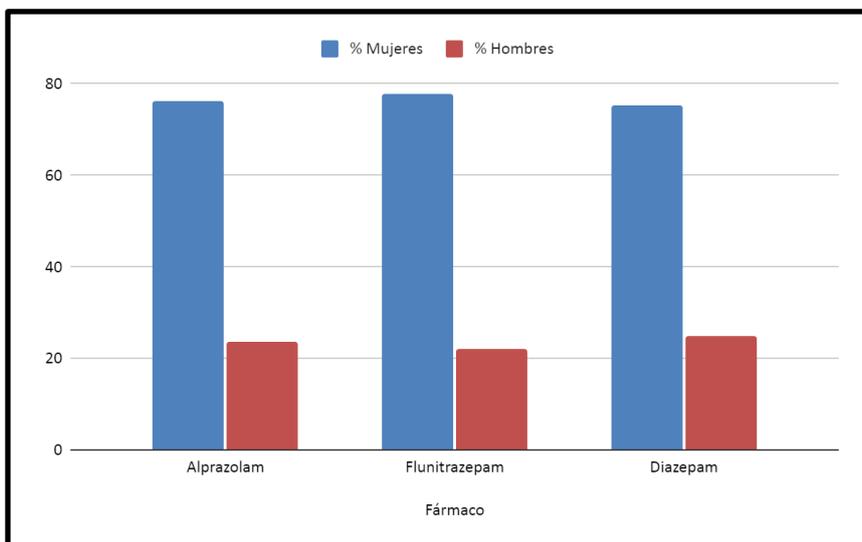
Se observó un predominio de dispensación (tres veces mayor) en el sexo femenino que en el masculino, exceptuando el clobazam cuyos datos de dispensación no son significativos (Tabla 4).

Tabla 4- Dispensación de BZD por sexo (comprimidos):

Fármaco	Mujeres	% Mujeres	Hombres	% Hombres
Alprazolam	4064	76.30	1262	23.7
Flunitrazepam	2041	77.81	582	22.19
Diazepam	4233	75.21	1395	24.79
Lorazepam	2491	78.33	689	21.67
Bromazepam	1874	81.55	424	18.45
Clonazepam	2862	77.96	809	22.04
Clobazam	0	0	1	100

En el gráfico N° 1 se muestran las tres BZD con mayor porcentaje de comprimidos, según sexo. Tanto en mujeres como en hombres los tres fármacos con comprimidos más dispensados fueron en orden decreciente, diazepam (4233 y 1365 respectivamente), alprazolam (4064 y 1262), clonazepam (2862 y 689).

Gráfico N° 1 - Dispensación de comprimidos de BZD a AM por sexo (%):



Resultados expresados en DHD:

Como se esperaba, a través del cálculo de la DHD en AM de todas y cada una de las BZD se obtuvieron resultados relativamente diferentes a los obtenidos de los datos de comprimidos.

Dado el amplio uso en nuestro medio de clonazepam como ansiolítico, en base a trabajos nacionales previos se calculó dos DHD diferentes para este fármaco: una tomando la DDD internacionalmente aceptada (8 mg), y otra DHD “corregida” con una DDD “ansiolítica” = 1mg⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

La DHD global de BZD para los AM fue 147.67; sumando clonazepam (como antiepiléptico) fue 155.88, y tomando en cuenta clonazepam como ansiolítico alcanza 213.37, estos datos nos dicen que entre un 15% y un 21% de los AM recibió al menos una dosis de BZD durante 2019. La DHD global de BZD para mujeres mayores de 65 años fue 211.54; sumando clonazepam como antiepiléptico sube a 222,13, y tomando el valor de clonazepam como ansiolítico trepa a 298,35. Para los varones, la DHD global de BZD fue 107.09, sumando clonazepam como antiepiléptico: 111,35 y considerando el valor de clonazepam como ansiolítico alcanza a 141,16.

La BZD más consumida por AM en la RAP en 2019 fue alprazolam (ansiolítico; DHD = 41.65), seguida de flunitrazepam (hipnótico; DHD = 40.63), y diazepam (ansiolítico; DHD = 34.50). Si consideramos la DDD “ansiolítica” para clonazepam éste pasa a ser la BZD más utilizada en AM con una DHD = 65.70, como se evidencia en la tabla 5. En dicha tabla se muestran además las DHD de las BZD según sexo, donde se evidencia que para el sexo femenino las DHD son mayores que para el sexo masculino.

Diazepam fue el más utilizado en ambos sexos, aunque al considerar clonazepam como ansiolítico, éste último fue el más dispensado en el sexo femenino, mientras que en el masculino fue diazepam.

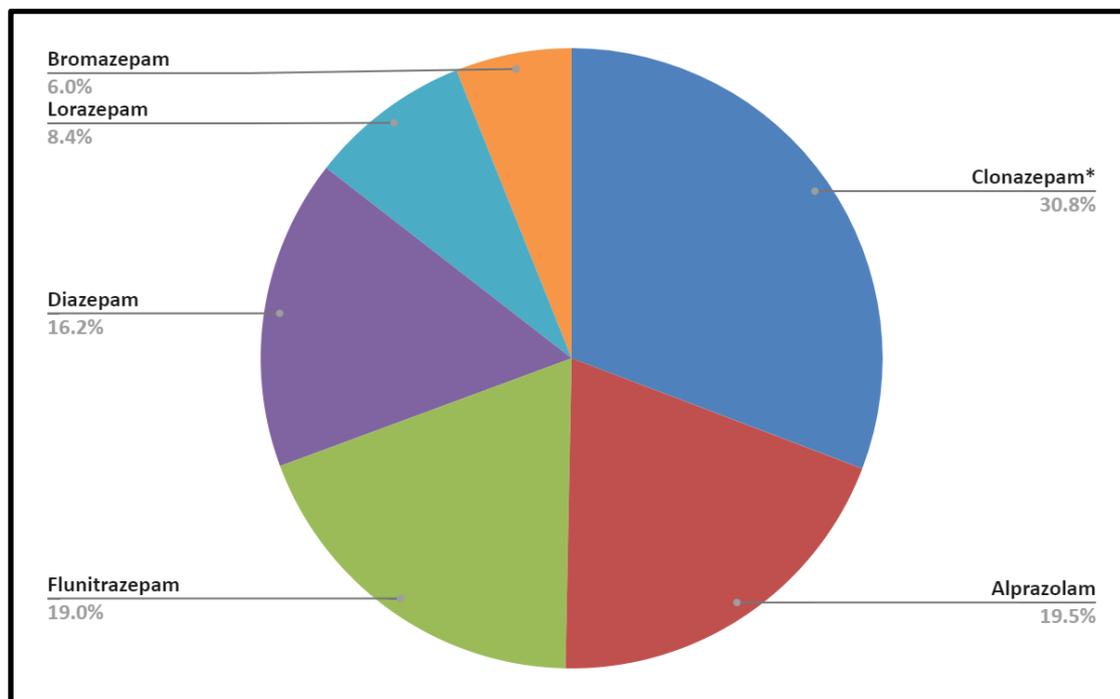
Tabla 5 - Utilización de cada BZD en AM (en DHD) total y por sexo

Fármaco	DHD Mujeres	DHD Hombres	DHD AM
Alprazolam	32.73	25.33	41.65
Flunitrazepam	52.89	22.53	40.63
Diazepam	84.19	43.9	34.50
Lorazepam	23.74	9.52	18.00
Bromazepam	17.69	5.81	12.89
Clonazepam	10.89	4.26	8.21
Clonazepam*	87.11	34.07	65.70

*DHD “corregida”: uso como ansiolítico (DDD=1mg)⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

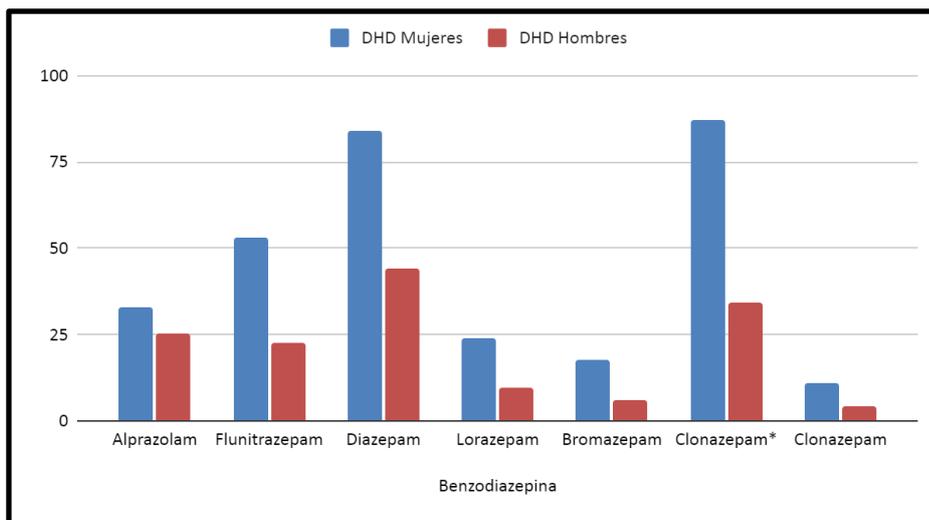
En el gráfico 2 se ilustran estos resultados, en forma porcentual de DHD.

Gráfico 2 - DHD de BZD dispensados en AM (%) en 2019



El gráfico N°3 compara las DHD entre sexos para cada BZD, donde queda evidente la mayor dispensación a mujeres.

Gráfico N°3 - Utilización de BZD en AM (en DHD) por sexo



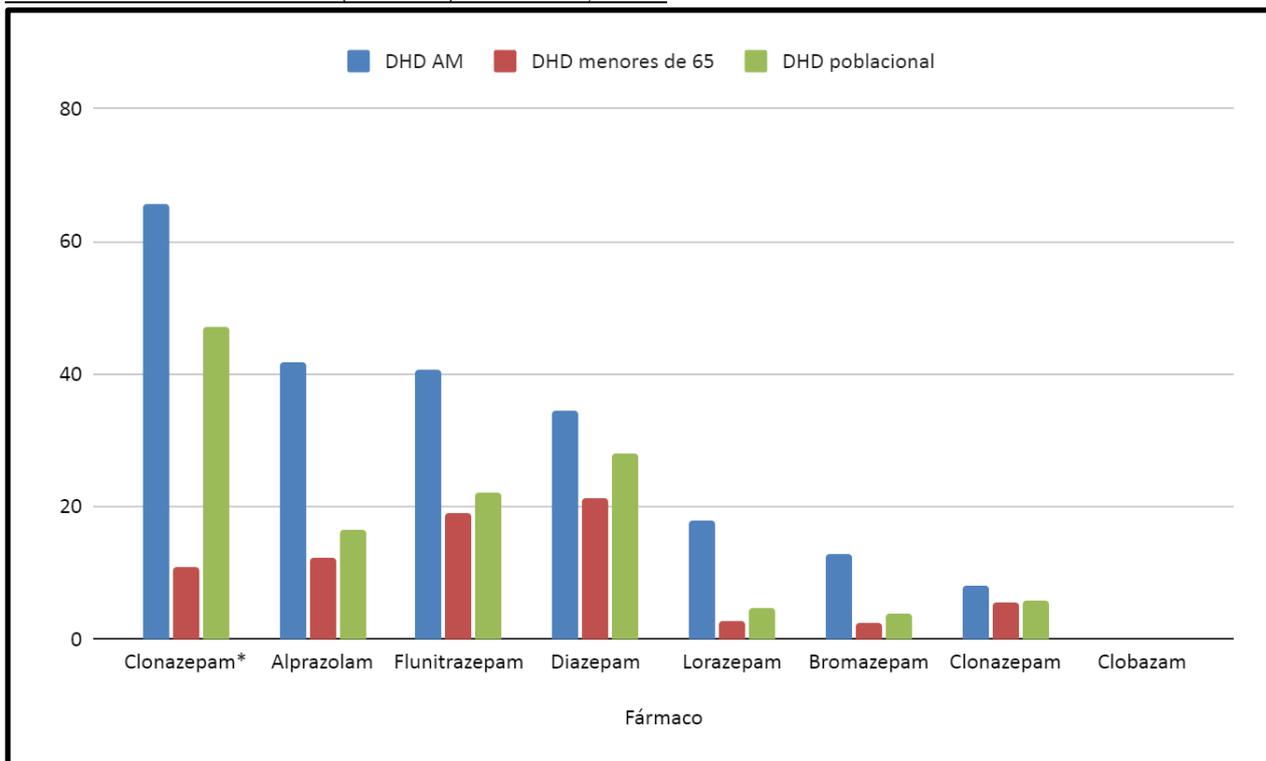
Con el fin de obtener más resultados desglosados por subpoblaciones, se calculó la DHD de cada BZD para la población general de usuarios y los menores de 65 años, y se obtuvieron los valores que se describen en la tabla 6 y el gráfico 4. En la población general diazepam fue el de mayor consumo (DHD=28.09) seguido de flunitrazepam y alprazolam. Teniendo en cuenta la DHD “ansiolítica” para clonazepam, éste se posiciona como la BZD más utilizada tanto en AM como en la población general de la RAP (DHD AM= 65.70 y DHD poblacional= 47.03).

Tabla 6 - Uso de BZD en la RAP (población general, menores de 65 y AM) en DHD

Fármaco	DHD AM	DHD menores de 65	DHD poblacional
Clonazepam*	65.70	10.79	47.03
Alprazolam	41.65	12.37	16.51
Flunitrazepam	40.63	19.15	22.18
Diazepam	34.50	21.36	28.09
Lorazepam	18.00	2.64	4.81
Bromazepam	12.89	2.44	3.92
Clonazepam	8.21	5.49	5.88
Clobazam	0.001	0.006	0.01

La DHD poblacional global para las BZD fue 81.39 (75.52 sin sumar clonazepam como antiepiléptico), y para menores de 65 años fue 63.46 (57.97 sin clonazepam como antiepiléptico). Considerando clonazepam en su uso como ansiolítico, los valores de DHD global de BZD pasan a ser 122,55 y 68,75 respectivamente

Gráfico N°4 - Uso de BZD (en DHD) en la RAP, 2019.



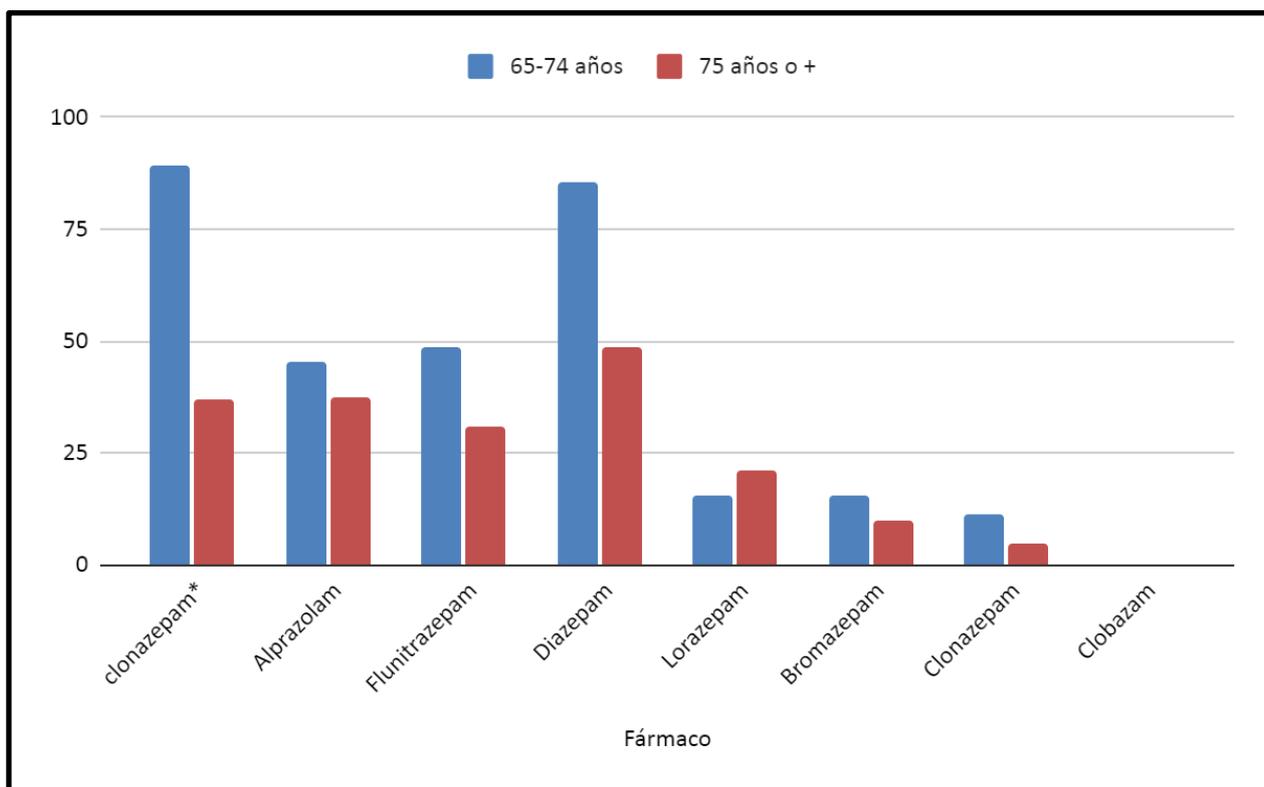
Los resultados en DHD en AM por subgrupo etario (65-74 años y 75 y más años) se reflejan en la tabla 7. Las DHD entre los AM de menor edad (65-74 años) fue mayor para todas las BZD en comparación con los AM más añosos (75 años y más), exceptuando lorazepam cuyo uso predominó en este último grupo etario.

Tabla 7 - Uso de BZD (en DHD) según subgrupos de AM

Fármaco	65-74 años	75 años o +
Clonazepam*	89.23	37.17
Diazepam	85.7	48.78
Flunitrazepam	48.81	30.72
Alprazolam	45.33	37.19
Lorazepam	15.36	21.19
Bromazepam	15.24	10.04
Clonazepam	11.15	4.65
Clobazam	0.002	0

Para dar mayor claridad se ilustran estos mismos resultados en la siguiente gráfica 5:

Gráfica N° 5 - DHD en AM por rango etario



En la tabla 8 se presentan los resultados globales antes descritos, junto con datos previos de trabajos similares:

Tabla 8 - Comparación de datos globales de DHD

	DHD BZD GLOBAL POBLACIONAL			DHD AM			DHD MENORES 65		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
GRUPO 82	75,52	81,39	122,55	147,67	155,88	213,37	57,97	63,46	68,75
MISA (2016)	N/A	N/A	N/A	N/A	151,59	167,86	N/A	N/A	N/A
SPERANZA (2010-2012)	73,76	N/A	110,28	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ESPAÑA (2019)	87,37	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

A: DHD Sin clonazepam; B: DHD con clonazepam (antiepiléptico); C: con clonazepam (ansiolítico); N/A: Dato no aportado.



DISCUSIÓN:

Según estudios nacionales se ha observado en los últimos años un elevado consumo y prescripción de BZD ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. Se puede considerar a las BZD como MPI para los AM en base a su balance riesgo-beneficio desfavorable, vinculado a un aumento de la morbilidad en esta población con escaso beneficio a largo plazo. Debemos entonces considerarlo como parte de un problema silente de salud pública: el consumo elevado de estos fármacos en nuestra población.

La utilización, el consumo de medicamentos puede medirse desde diferentes puntos de vista: la importación, fabricación, prescripción, dispensación, venta, el uso. En nuestro caso se evaluó la utilización de BZD a través de su dispensación en farmacias del primer nivel de atención del área metropolitana (la más poblada del país) y del sector público. Dado que la RAP Metropolitana de ASSE asiste un importante porcentaje de la población uruguaya, los datos de dispensación de medicamentos en esta UE pueden ser representativos de una tendencia nacional. El uso de BZD en nuestro medio está estrechamente vinculada a la prescripción puesto que son medicamentos de venta bajo receta de psicofármacos, según ley 14.294 y decreto 493/990⁽³¹⁾⁽³²⁾, por lo cual su dispensación aporta datos indirectos pero válidos sobre algunos de los factores en juego durante la prescripción.

Respecto a los resultados globales de uso, en este estudio se encontró valores similares a los nacionales previos (Speranza et al) y a los de España, aunque algo menores. Al considerar el agregado de clonazepam como ansiolítico, la DHD obtenida es mayor al dato nacional previo (122,55 vs 110,28) en este punto debemos hacer la apreciación respecto a que el dato del trabajo de Speranza⁽²⁸⁾ es un valor promedio de una población mucho mayor en cantidad y con diferentes características puesto que incluye población del sector público y privado.

Al comparar la DHD en AM obtenida en nuestro trabajo con el estudio previo de Misa et al⁽²⁷⁾ encontramos valores relativamente similares (155,88 vs 151,59). Al sumar la DHD de clonazepam como ansiolítico los valores de este trabajo son mucho mayores a los hallados por Misa (213,37 vs 157,86).

Por otra parte, se evidenció una mayor dispensación en el sexo femenino para todas las BZD (DHD global mujeres = 222.13) respecto a los varones (DHD global hombres = 111.35), lo cual es un hallazgo similar a datos previos⁽²⁷⁾ y que puede estar relacionado con el estado biológico y visión sociocultural de la salud de la mujer. Con respecto a lo biológico, la mujer atraviesa determinados ciclos fisiológicos (etapa reproductiva, climaterio y menopausia) en los que experimenta cambios hormonales que predisponen a los cambios afectivos y trastornos de ansiedad. En cuanto a la perspectiva sociocultural, a la mujer se les atribuyen determinados estereotipos de género y presiones sociales diferentes a las del hombre. Esto explica que la mujer consulte más frecuentemente por un malestar emocional y sintomatología depresiva, con la consecuente mayor prescripción de psicofármacos para paliar los síntomas⁽³³⁾. El prescriptor también está influenciado a esta perspectiva de género colaborando como otro determinante en la mayor tendencia a prescribir psicofármacos a mujeres. En el hombre esta perspectiva de género también interviene, lleva a que



muchas veces su malestar emocional sea solapado e inexpressado, con menos consultas médicas y desarrollo de conductas agresivas y consumo problemático de sustancias⁽³⁴⁾.

Por otra parte, la exposición a BZD fue ampliamente superior en adultos mayores en comparación con los menores de 65 años y con la población general. A pesar de no disponer de datos locales de prevalencia o consultas en la RAP por trastornos de ansiedad e insomnio, es sabido que estos problemas de salud aumentan en las edades más avanzadas, hecho que puede explicar los hallazgos del presente trabajo.

Globalmente la dispensación de estos fármacos en el subgrupo de AM de 65 a 74 años es considerablemente superior con respecto a los mayores de 75 años. Puede deberse a que estos últimos son una población, más envejecida y frágil, numéricamente menor por su morbimortalidad asociada lo que justificaría la menor prescripción. La mayor exposición poblacional a BZD de los AM está determinada por una mayor tendencia al uso en el subgrupo de 65 a 74 años.

Se debe destacar que las benzodiazepinas más utilizadas fueron por sus características farmacocinéticas, las más irracionales para el AM. Por ejemplo, diazepam fue la BZD más dispensada en ambos subgrupos etarios de AM. Lorazepam, la BZD con farmacocinética menos desfavorable para el AM fue utilizada con mucho menor frecuencia que otros fármacos con peor perfil, como diazepam.

Al considerar clonazepam como ansiolítico, pasa a ser la BZD más dispensada a los AM en 2019. En el subgrupo de los más jóvenes (entre 65 y 74 años) la DHD fue de 89.23, y para mayores de 75 años de 37.17, lo cual refuerza el hallazgo de un mayor uso en los AM de menor edad.

Clobazam no fue analizado debido a que no está incluido en el Vademécum 2019 y su prescripción requiere una autorización especial por el Comité de Farmacia y Terapéutica. Este hecho explica su escasa dispensación con DHD inapreciable.

Tomando en cuenta que ASSE es el prestador público de salud y los usuarios acceden sin costo a los medicamentos y que las BZD requieren receta médica para su dispensación, los datos obtenidos son representativos de la prescripción y de la utilización de estos fármacos en el primer nivel de atención. Por lo antedicho, el sesgo que podría surgir de comprar medicamentos por fuera de la RAP no es significativo. Si bien las BZD son utilizadas durante internación en el ámbito hospitalario, muchísimas veces la prescripción inicial se da en atención ambulatoria.

Una limitante a considerar en el trabajo es no contar con el motivo de la prescripción, así como la especialidad del prescriptor ya que los datos calculados surgen de la dispensación. El objetivo inicialmente planteado (valorar el consumo crónico de BZD) debió ser ajustado debido a limitaciones técnicas en la extracción de datos (unidades dispensadas, global para cada fármaco sin poder vincular el despacho con prescripción crónica o aguda). Tampoco se pudo conocer cuántos usuarios recibieron dos o más BZD simultáneas lo cual puede dar lugar a un sesgo de interpretación. A pesar de esto, consideramos que los resultados son una buena aproximación a la realidad debido a que estos fármacos se utilizan mayormente por tiempos prolongados más allá de lo estipulado por las recomendaciones y fichas técnicas⁽¹⁾⁽³⁾. Otro factor



limitante es que el uso de medicamentos con combinaciones a dosis fijas que contienen BZD (de venta libre, y no incluidos en el Vademécum) no pudo ser valorado con la consiguiente subestimación de la realidad.

Los resultados aportados por el presente trabajo en cuanto a las BZD más prescritas en la población general: alprazolam, diazepam y flunitrazepam, concuerdan con los obtenidos en estudios nacionales previos, como el de Misa et al⁽²⁷⁾ y el de Speranza et al⁽²⁸⁾. En este último, que midió consumo en tres años (estudio longitudinal), se encontró una tendencia al aumento del consumo de clonazepam, que pasó a ser la BZD más utilizada al considerar su uso como ansiolítico. Este último dato concuerda con nuestros hallazgos. La DHD global de BZD evidenció un promedio de 110.28 para el periodo analizado por los autores, con la mayor DHD registrada para clonazepam con un promedio de 36.51. Dicho estudio abarcó una población del 62% de la población uruguaya, incluyendo servicios de salud públicos y privados, netamente mayor y con características diferentes a las del presente trabajo. La DHD global de BZD para el subsector público proporcionada por Speranza et al⁽²⁸⁾ fue de 145.17, valor que creemos es comparable con el resultado de DHD global obtenido por nuestra investigación (122.55). La diferencia numérica no permite sacar conclusiones respecto a posibles variaciones de consumo pues podría explicarse por diferentes características de las poblaciones estudiadas.

Los datos aportados por el Observatorio de Uso de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios orientan a un aumento en el consumo de BZD (la DHD global de BZD en 2010-2012 fue 82, y en 2019 ascendió a 87)⁽³⁵⁾, lo cual concuerda con lo hallado por Speranza et al. Nuestro trabajo, por su diseño transversal no permite concluir variaciones en el consumo, pero al comparar con datos nacionales previos podemos afirmar que el uso de BZD en la población general, y particularmente en los AM no ha disminuido. Esto podría explicarse por múltiples factores socioculturales asociados al uso de medicamentos y a la falta de políticas nacionales e institucionales dirigidas a la prevención cuaternaria con énfasis en la desprescripción de BZD en los AM, población especialmente sensible a los efectos adversos y riesgos asociados a su uso a corto y largo plazo. Este hecho es especialmente notorio al tomar en cuenta la similitud de datos entre los hallazgos de Misa hace tres años y los del presente trabajo.



CONCLUSIÓN:

Las BZD en particular por su perfil farmacocinético y farmacodinámico cumplen plenamente con la definición de MPI en los AM, al influir negativamente en la calidad de vida de los pacientes, aumentando su morbilidad. No menos importante es el gasto en salud que generan sus efectos adversos, sobrecargando negativamente en la disponibilidad de recursos sanitarios. Sería interesante complementar los datos actualmente disponibles, con los de futuros estudios farmacoeconómicos dirigidos al uso de BZD y sus consecuencias.

Del presente se concluye que la dispensación de BZD en AM no ha descendido (sería lo deseado), sino que tendería a aumentar como se planteó en estudios previos nacionales e internacionales. Clonazepam fue la BZD más utilizada en el año 2019 con un aumento sustancial en los últimos años, tanto a nivel de población general como en AM, y el sexo femenino continúa siendo el más expuesto a BZD, registrando valores que en algún caso triplican al sexo masculino.

Es importante la concientización en el uso adecuado de estos psicofármacos por parte del equipo médico al momento de su prescripción, especialmente en poblaciones vulnerables como son los AM. En este sentido creemos fundamental la generación de políticas nacionales e institucionales en los prestadores de salud dirigidas a la desprescripción de BZD en la población general con especial énfasis en los AM, la difusión a los prescriptores y la población de recomendaciones de uso racional de BZD como las elaboradas a nivel académico, y un plan de seguimiento del consumo para detectar posibles cambios favorables o desfavorables y actuar en consecuencia.

Los datos de esta investigación quedarán a disposición de la Dirección de la RAP Metropolitana para ser utilizados como un insumo más en el análisis de parámetros epidemiológicos evolutivos y de formación profesional continua para propiciar líneas de trabajo y programas y herramientas para la desprescripción de BZD en los AM de nuestro país.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Documento de consenso del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Clínica Psiquiátrica, Departamento de Toxicología y Clínica Médica A de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y Hospital Vilardebó y Programa de Salud Mental de la Administración de Servicios de Salud del Estado. “Recomendaciones para el uso de benzodiazepinas”. Actualización, Julio 2006. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones_uso_benzodiazepinas.pdf
2. Domínguez V., Collares M., Ormaechea G., Tamosiunas G. “Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción”. Rev. Urug. Med. Interna. ISSN:2393 - 6797. Diciembre 2016 N°3: pág. 14 - 24. Uruguay. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a02.pdf>
3. Dres. Catenaccio V., Sosa V., Danza A., López M., Speranza N., Tamosiunas G. “Promoviendo una prescripción racional de las benzodiazepinas”. Diciembre 2011. Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=89&Itemid=60
4. Plá A., García A., González H., Ferrari C., Melania, Olmedo M., Rodríguez J., Castellano L., Demassi P., Faustina, Furtado F., Couture E. “Consumo de Benzodiazepinas y otros psicofármacos en territorio nacional”. Ministerio de Salud. 2017. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Consumo%20de%20Benzodiazepinas%20y%20otros%20sicof%20C3%A1rmacos%20en%20territorio%20nacional%20A02017.pdf>
5. Whalen K, Finkel R, Panavelil A. Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. En: Harvey RA, editor. Farmacología. 6ª ed. España: Wolters Kluwer. 2015. p. 121-135.
6. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse and dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2): 28-33.
7. Nutt DJ. Benzodiazepine dependence: new insights from basic research. In: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, eds. Benzodiazepines: Current Concepts. New York: John Wiley & Sons; 1990:19-41.
8. Charney D, Mihic S, Harris R. Hipnóticos y sedantes. En: Goodman Gilman A, Goodman, L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a. Ed. Colombia. McGraw-Hill Interamericana, 2007: 823-44
9. Ley N° 18.617 INSTITUTO NACIONAL DEL ADULTO MAYOR. Publicada D.O. 6 nov/009 - N° 27851: Poder Legislativo; 2009. Disponible en: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp82390.htm>
10. Arriola Riestra I, Santos Marino J, Martínez Rodríguez N, Barona Dorado C, Martínez-González JM. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico. Av. Odontoestomatol 2009; 25: 29-34. [Internet]. [citado 1 de junio de 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n1/original3.pdf>
11. Barris Blundell D. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. Farm Prof. 1 de marzo de 2001;15(3):28-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-10021983>
12. Núñez C. Trabajo de fin de grado - “Uso y abuso de benzodiazepinas”. Facultad de Farmacia. Julio 2018. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARLOS%20NU%20C3%91EZ%20DE%20LA%20CALLE.pdf>
13. Gallo C, Vilosio J. Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. 2015;6. Disponible en: <https://www.fundacionmf.org.ar/files/c408e5ff7e3a0178169d58286709f3f9.pdf>
14. Danza Á, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Calerí A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. Rev Médica Urug. junio de 2015; 31(2):120-7. Disponible en <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v31n2/v31n2a06.pdf>



15. Danza A, Cristiani F, Tamosiunas F, Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas. Trabajo del Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo. Arch Med interna 2009; XXXI;4:103-107 Disponible en:<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>
16. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Metaanálisis del impacto de 9 clases de medicamentos en caídas en personas mayores. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (21): 1952–1960. doi: 10.1001 / archinternmed.2009.357.
17. Baek YH, Kim HJ, Bae JH, et al. Benzodiazepine-Related Cognitive Impairment or Dementia: A Signal Detection Study Using a Case/Non-Case Approach. *Psychiatry Investig.* 2020;17(6):587-595. doi:10.30773/pi.2019.0275
18. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;11: 344. Published 2020 Jan 8. doi:10.3389/fnagi.2019.0034
19. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67 (4):674-94. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693946/>
20. Instituto Nacional de Estadística Uruguay.[internet] Censo 2011 [citado 1 junio 2020]. Recuperado de: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/censos-2011>
21. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, F. Gallaguer P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START [Internet]. [citado 1 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X09001310>
22. Gómez Ayala AE. “Paciente anciano. Tratamiento farmacoterapéutico a este segmento de la población. Vol. 26. Issue 11. pág. 70 - 76. Diciembre 2007. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-offarm-4-articulo-paciente-anciano-tratamiento-farmacoterapeutico-este-13114085>
23. Altamiras J, Buatista J, Puigventos F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J, Domínguez A, Cinta M, Napala V, editores. Farmacia Hospitalaria. 3ra. Ed. Sociedad de Farmacia Hospitalaria; 2002. pp. 556-63.
24. Matos L. Farmacoepidemiología : ensayos clínicos, farmacovigilancia, estudios de utilización de medicamentos. Junta de Galicia, 1995.
25. Álvarez Luna F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter.* 2004. <http://cipf-es.org/sft/vol-02/129-136.pdf>.
26. Velert Vila J, Velert Vila Mdel M, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico [Suitability of the use of benzodiazepines prescribed by the pharmacist in the elderly. A doctor-pharmacist collaboration study]. *Atención Primaria.* 2012;44(7):402-410. doi:10.1016/j.aprim.2011.07.018 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-adequacion-utilizacion-benzodiazepinas-ancianos-desde-S0212656711004331>.
27. Misa Sixto A. Congreso químico farmacéutico. “Utilización de benzodiazepinas en el adulto mayor en la Red de Atención Primaria Metropolitana de ASSE”. Facultad de Química, UDELAR. Rev. Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. N°79 [38-43]. Recuperado de: <https://docplayer.es/134044898-Tel-ejido-montevideo-uruguay.html>
28. Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev Médica Urug.* junio de 2015;31(2):112-9. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000200005
29. Mígues A, Braga G, Bravo G., Turcio R., Álvarez S, Montero S., Fabbiani S., Garafoni F., Goyret A. Seguridad de las benzodiazepinas a largo plazo. Revisión para la desprescripción. Facultad de Medicina. Ciclo de Metodología Científica II Grupo 78. 2018.
30. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento, 2da ed. Barcelona: Masson Salvat; 1993.



31. Se regula su comercialización y uso y se establecen medidas contra el comercio ilícito de las drogas [Internet]. Rep. Oriental del Uruguay: Poder legislativo; [11 nov 974;8 oct. 20]. Disponible en:<https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp6994390.htm>
32. Normativa y Avisos Legales del Uruguay [Internet]. IMPO: Editor; Fecha de comienzo [28 feb. 1991;8 oct. 20]. Recuperado de:<https://www.impo.com.uy/bases/decretos/493-1990>
33. Ramos-Lira Luciana. ¿Por qué hablar de género y salud mental?. Salud Mental [revista en Internet]. 2014 Ago [citado 2020 Oct 21] ; 37(4): 275-281. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252014000400001
34. MATUD AZNAR, M. P., GARCÍA PÉREZ, L., BETHENCOURT PÉREZ, J. M., & RODRÍGUEZ-WANGÜEMERT, C. (2017). Género y uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España / Gender and the use of anxiolytic and hypnotic drugs in Spain. *Journal of Feminist, Gender and Women Studies*, (5). Recuperado a partir de <https://revistas.uam.es/revIUEM/article/view/8914>
35. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2010-2018 [internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; Ministerio de Sanidad. 2019 [23 oct. 2020]. Recuperado de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos-espana-2010-2018/>



ANEXOS:

Anexo 1: Vademécum de RAP Metropolitana 2019.

VADEMECUM RAP 2019

ANSIOLITICOS Y SEDANTES				<i>El uso crónico genera tolerancia y dependencia</i>
Alprazolam 1mg*	C	COMP		Evitar uso en mayores de 65 años (riesgo caídas y fractura cadera).
Bromazepam 6mg*	C	COMP		Evitar uso en mayores de 65 años.
Clonazepam 2mg*	C	COMP		Evitar uso en mayores de 65 años.
Diazepam 10mg*	C	COMP		Evitar en mayores de 65 años (riesgo caídas y fractura cadera).
Lorazepam 2mg*	C	COMP		Mejor perfil en adultos mayores (por metabolismo); también riesgo caídas y fracturas.
HIPNOTICOS				<i>El uso crónico genera tolerancia y dependencia</i>
Flunitrazepam 2mg*	C	COMP		Evitar en mayores 65 años (riesgo caídas y fractura cadera; efectos adversos matinales).

Anexo 2: Criterios BEERS

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Clorazepate Diazepam Flurazepam Quazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and periprocedural anesthesia	Avoid	Moderate	Strong

Anexo 3: Medicación que debe ser evitada debido a interacción droga-droga

Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren) or potassium-sparing diuretics (amiloride, triamterene)	Another RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren)	Increased risk of hyperkalemia	Avoid routine use in those with chronic kidney disease stage 3a or higher	Moderate	Strong
Opioids	Benzodiazepines	Increased risk of overdose	Avoid	Moderate	Strong
Opioids	Gabapentin, pregabalin	Increased risk of severe sedation-related adverse events, including respiratory depression and death	Avoid; exceptions are when transitioning from opioid therapy to gabapentin or pregabalin, or when using gabapentinoids to reduce opioid dose, although caution should be used in all circumstances.	Moderate	Strong
Anticholinergic	Anticholinergic	Increased risk of cognitive decline	Avoid; minimize number of anticholinergic drugs (Table 7)	Moderate	Strong
Antidepressants (TCAs, SSRIs, and SNRIs) Antipsychotics Antiepileptics Benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, “Z-drugs”) Opioids	Any combination of three or more of these CNS-active drugs ^a	Increased risk of falls (all) and of fracture (benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics)	Avoid total of three or more CNS-active drugs ^a ; minimize number of CNS-active drugs	Combinations including benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics or opioids: high All other combinations: moderate	Strong

Anexo 4: Criterios STOPP: herramienta para la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores. Las siguientes prescripciones de medicamentos son potencialmente inapropiadas en personas de 65 o más años.

B. Sistema nervioso central y psicofármacos

1. ATC con demencia (*riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo*)
2. ATC con glaucoma (*posible exacerbación del glaucoma*)
3. ATC con trastornos de la conducción cardíaca (*efectos proarrítmicos*)
4. ATC con estreñimiento (*probable empeoramiento del estreñimiento*)
5. ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio (*riesgo de estreñimiento grave*)
6. ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria (*riesgo de retención urinaria*)
7. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga (como clordiazepóxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción (como diazepam) (*riesgo de sedación prolongada, confusión, trastornos del equilibrio, caídas*)
8. Uso prolongado (i.e. más de 1 mes) de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo (*riesgo de confusión, hipotensión, efectos extrapiramidales, caídas*)
9. Uso prolongado de neurolépticos (i.e. más de 1 mes) en el parkinsonismo (*es probable que empeoren los síntomas extrapiramidales*)
10. Fenotiazinas en pacientes con epilepsia (*pueden bajar el umbral convulsivo*)
11. Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos (*riesgo de toxicidad anticolinérgica*)
12. ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (*hiponatremia inferior a 130 mmol/l no iatrogénica en los dos meses anteriores*)
13. Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación, i.e. difenhidramina, clorfeniramina, ciclizina, prometazina (*riesgo de sedación y efectos secundarios anticolinérgicos*).