



Utilización de psicofármacos potencialmente inapropiados en adultos mayores: Estudio en dos prestadores de salud de Uruguay durante 2019.

Ciclo Metodología Científica II - 2021
Grupo 62

Autores

Natalia de Angulo¹, María Eugenia Fernández¹, María Florencia Izquierdo¹, Agustina Lopez¹, Silvia Núñez¹, Ana Sosa¹, Mauricio Castro², Alex Edelman², Stefano Fabbiani², Alejandro Goyret².

1. Ciclo de Metodología Científica II 2021-Facultad de Medicina- Universidad de la República, Uruguay.
2. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Departamento de Farmacología y Terapéutica Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.*

Índice de contenidos

Resumen	3
Introducción	5
Marco teórico	5
Objetivos	11
Metodología	12
Resultados	14
Discusión	21
Conclusión	23
Bibliografía	24

Índice de tablas y figuras

Tabla 1 - Diferencias entre BZD disponibles en nuestro medio durante 2019.	8
Tabla 2 - Psicofármacos potencialmente inapropiados incluidos en el estudio en CASMU IAMPP y AEPSM.	13
Tabla 3 - Características de la población de AM usuarios de CASMU IAMPP y AEPSM.	14
Tabla 4 - Utilización de cada BZD en AM (DHD) discriminado por sexo, grupo etario y total.	16
Gráfica 1 - Consumo de BZD en AM discriminado por grupo etario de ambas instituciones en base a DHD.	16
Tabla 5 - Utilización de cada AA en AM (DHD) discriminado por sexo, grupo etario y total.	18
Gráfica 2 - Consumo de AA en AM discriminado por grupo etario en ambas instituciones en base a DHD.	18
Tabla 6 - Utilización de cada FZ en AM (DHD) discriminado por sexo, grupo etario y total.	19
Gráfica 3 - Consumo de FZ en AM discriminado por grupo etario de ambas instituciones en base a DHD.	20
Gráfico 4 - Consumo de PPI en AM en base a DHD total.	20

Resumen

Introducción: Los psicofármacos son utilizados ampliamente por los adultos mayores, aunque pueden ser medicamentos potencialmente inapropiados para ellos. Los estudios de utilización de medicamentos describen la prescripción, distribución y distintos patrones de uso de los medicamentos.

Objetivo: Investigar la prevalencia del uso de psicofármacos potencialmente inapropiados en adultos mayores usuarios de dos instituciones de salud privadas de Montevideo durante el año 2019.

Metodología: Se realizó un estudio basado en la dispensación ambulatoria de psicofármacos potencialmente inapropiados a pacientes de 65 años o más, de dos prestadores de salud privados, AEPSM y CASMU IAMPP, en el período comprendido entre 1° de enero y 31 de diciembre del año 2019.

Se estudió puntualmente consumo de benzodiazepinas, fármacos Z y antipsicóticos atípicos; psicofármacos potencialmente inapropiados para el adulto mayor. Para ello se utilizó la variable poblacional DHD. Los cálculos se realizaron utilizando una planilla Excel prediseñada.

Resultados: Se incluyeron 100160 AM (37.7% hombres y 62.3% mujeres en ambas instituciones según SINADI). De ellos, 55.1% en CASMU y 56.1 % en AEPSM tenían 75 años o más. Entre los grupos de PPI estudiados, los más dispensados fueron las BZD: en CASMU DHD = 193.48; AEPSM DHD = 154.45, seguido por FZ; CASMU DHD = 61.83; AEPSM DHD = 64.40, y AA: CASMU DHD = 13.62; AEPSM DHD = 17.89.

Conclusión: Se evidencia un elevado uso de BZD, FZ y AA, en AM de ambas instituciones durante 2019. Se aportan datos locales de uso de PPI para AM, útiles como insumo para establecer acciones sanitarias tendientes a disminuir su uso y para formación profesional continua de prescriptores, dispensadores, gestores en salud y educación poblacional.

Palabras claves: Medicamento potencialmente inapropiado, adultos mayores, benzodiazepinas, fármacos Z, antipsicóticos atípicos, estudio de utilización de medicamentos.

Abstract

Introduction: Psychotropic drugs are widely used in older adults, and may be potentially inappropriate medication for them. Drug utilization studies describe the prescription, distribution and different patterns of drug use.

Objectives: Investigate the prevalence of use of psychotropic drugs in AM in two private health institutions in Montevideo during 2019.

Methodology: A study was conducted based on the outpatient dispensing of potentially inappropriate psychotropic drugs to patients aged 65 years or older, from two private health providers nationwide, AEPSM and CASMU IAMPP, in the period between January 1st and December 31st, year 2019.

The use of benzodiazepines, Z drugs, and atypical antipsychotics was punctually studied; psychotropic drugs potentially inappropriate for the elderly. For this, the population variable DHD was used. Calculations were carried out using a pre-designed Excel spreadsheet.

Results: 100160 older adults were included (37.7% men and 62.3% women in both institutions according to SINADI). Of them, 55.1% in CASMU and 56.1% in AEPSM were 75 years or older. Among the PPI groups studied, the most dispensed were BZD: in CASMU DHD = 193.48; AEPSM DHD = 154.45), followed by FZ; CASMU DHD = 61.83; AEPSM DHD = 64.40, and AA: CASMU DHD = 13.62; AEPSM DHD = 17.89).

Conclusion: There is evidence of a high use of BZD, FZ and AA, in older adults of the institutions analyzed during 2019. Local data on the use of PPI for older adults is provided, useful as an input to establish health actions aimed at reducing its use and for professional training of prescribers, dispensers, managers in health and population education.

Key words: Potentially inappropriate medication, older adults, benzodiazepines, atypical antipsychotics, Z-drugs, drug utilization studies.

Introducción

Actualmente la población de adultos mayores (AM) muestra un crecimiento, resultado del incremento de la esperanza de vida a nivel global.¹

La polifarmacia es frecuente en esta población, siendo la pluripatología propia del proceso de envejecimiento, uno de sus principales determinantes. El uso de numerosos fármacos incrementa el riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) e interacciones medicamentosas.

En esta población cobra especial importancia el uso de “medicamentos potencialmente inapropiados” (MPI). Este término hace referencia a aquellos que tienen un alto riesgo de generar RAM en AM por su uso irracional.

El tratamiento con psicofármacos en AM presenta particularidades relacionadas con cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de los medicamentos, así como también particularidades relacionadas con la pluripatología y la polifarmacia. Estos aspectos deberían ser considerados al momento de indicar psicofármacos en esta población.²

Los resultados arrojados por el presente estudio serán útiles en primera instancia para establecer diagnóstico de situación y como punto de comparación a futuro. También podrán ser usados como insumo para generar actividades formativas, recomendaciones clínicas o guías de uso de fármacos, con el objetivo de una mejor prescripción/deprescripción en los AM.

Se presenta un estudio de utilización de medicamentos enfocado en el consumo, a partir de la cuantificación de la dispensación ambulatoria de psicofármacos potencialmente inapropiados (PPI) a AM afiliados a Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM) y Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) IAMPP. La finalidad del trabajo es generar datos institucionales respecto a la población objetivo. Se utilizaron parámetros validados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la armonización y comparación de los resultados del estudio con datos nacionales e internacionales.

Marco teórico:

En la actualidad, la población de AM, definida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1994 como “toda persona de 65 años de edad o más”,³ ha aumentado considerablemente a nivel mundial. Esta transición demográfica es multifactorial, asociada

fundamentalmente a avances en políticas socioeconómicas y mejoras en los sistemas de salud, lo que ha provocado un aumento en la esperanza de vida a nivel global.

La OMS estima que entre el 2015 y 2050 la proporción de personas mayores de 60 años en el mundo estaría cerca de duplicarse, pasando del 12% al 22% respectivamente.¹

Uruguay no es ajeno a este fenómeno; según el último censo realizado en el país en el 2011, la población mayor a 65 años representa el 14,11% de la población total (463.726 habitantes). Dentro de ésta, más de la mitad (52,61%) se encuentra entre los 65 y 74 años y el 27,19% tiene 80 años o más. Con respecto a la distribución por sexo, el 60,28% pertenecen al sexo femenino, indicando un fenómeno de feminización del envejecimiento.⁴

Consideraciones farmacológicas en el adulto mayor

Los AM son un grupo de riesgo para el desarrollo de RAM debido a múltiples factores, dentro de los cuales se destacan los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios del envejecimiento, sus comorbilidades, así como la polifarmacia, muy frecuente en esta población. A nivel farmacocinético todos los procesos se ven afectados en los AM (absorción, distribución, metabolismo y eliminación).

Con respecto a la absorción de los fármacos, se sabe que el pH gástrico en los AM aumenta, a la vez que disminuyen el vaciado gástrico, la motilidad gastrointestinal y el flujo sanguíneo enteral, lo cual hace que se pueda retrasar y/o reducir la absorción de medicamentos por vía oral.

La distribución de los fármacos puede verse afectada por cambios en la composición corporal de los AM, ya que a mayor edad disminuye el agua corporal total y aumenta la cantidad de grasa corporal. Es así que los fármacos hidrosolubles tienden a disminuir su volumen de distribución alcanzando una concentración plasmática mayor. Por el contrario, los fármacos liposolubles, con mayor volumen de distribución, si bien alcanzan menores concentraciones plasmáticas, tienden a concentrarse en tejidos ricos en lípidos como tejido adiposo y SNC pudiendo tener un efecto más duradero. Además, en los AM la concentración de albúmina y su capacidad de unión a los fármacos tienden a disminuir, pudiendo dar lugar a un aumento de la fracción de fármaco libre en sangre, lo que lleva a mayor variabilidad del efecto farmacológico.

El metabolismo hepático tiende a disminuir por reducción de la masa hepática (menor número de hepatocitos funcionantes) y del flujo sanguíneo hepático, así como declinación de la capacidad enzimática a nivel del sistema del citocromo P450.

La eliminación por excreción renal también se ve disminuída debido a la reducción progresiva de la cantidad de glomérulos funcionantes, del flujo sanguíneo renal, del filtrado glomerular y de la secreción tubular.²

Los cambios farmacodinámicos en los AM están explicados por una menor densidad de receptores y sensibilidad reducida de los mismos; además de la existencia de un deterioro progresivo en los mecanismos homeostáticos compensatorios, a lo cual suelen asociarse déficit visuales, auditivos y psicomotrices.⁵

Los AM son una población predispuesta a comorbilidades; como consecuencia de ello, se ven expuestos a polifarmacia o polimedicación. Si bien no existe una definición estandarizada para polifarmacia, muchos autores establecen que es el consumo de más de 3 o 4 fármacos de forma simultánea. Todo esto tiene como consecuencia el aumento del riesgo de interacciones, así como la aparición de RAM, menor adherencia al tratamiento y mayor tasa de hospitalización, que se asocia directamente a un aumento en la morbilidad.⁶ Se estima que los AM son de dos a cinco veces más propensos a desarrollar RAM, proporción que aumenta con la edad y cuanto más fármacos consume el individuo.⁵

Medicamentos potencialmente inapropiados (MPI)

Se define MPI como aquellos fármacos que poseen alto riesgo de generar RAM, porque son recetados cuando se dispone de alternativas más seguras, están indicados a una dosis inapropiada o por un tiempo excesivo, o bien porque interactúan con otros fármacos y/o con la propia patología de base.⁷

Los AM son ampliamente vulnerables al uso de MPI, debido a la polifarmacia, comorbilidades, cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y el fenómeno de medicalización del envejecimiento. Los psicofármacos (entendiendo como tal a cualquier fármaco que actúe a nivel del SNC) son ampliamente utilizados en esta población, y muchos de ellos pueden considerarse MPI.

Herramientas para optimización de uso de medicamentos en el AM

En la práctica clínica se dispone de múltiples herramientas que permiten optimizar el uso de medicamentos en los AM. Éstas se clasifican en herramientas implícitas y explícitas. Las primeras dependen del juicio clínico y análisis crítico de cada paciente. Las segundas, utilizan criterios preestablecidos basados en evidencia científica y consenso de expertos para definir los MPI. Como ejemplo de herramientas explícitas de frecuente uso podemos citar las escalas de riesgo anticolinérgico, los criterios de STOPP- START y los criterios de Beers.

Los criterios STOPP-START señalan como inapropiadas a las BZD si son usadas por un período mayor a 4 semanas y desaconsejan el uso de los AA para el tratamiento de la agitación en la

demencia.⁸ Por su parte, los criterios de Beers indican que las BZD de vida media larga son inadecuadas en cualquier circunstancia en los AM.⁹

Como se comentó anteriormente, los AM son ampliamente vulnerables al desarrollo de RAM anticolinérgicas; estas incluyen: visión borrosa, taquicardia, sedación, delirio, estreñimiento, entre otras. Se han validado varias escalas para evaluar el riesgo anticolinérgico, entre ellas la Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) y la Anticholinergic Risk Scale (ARS). Quetiapina y risperidona, dos de los fármacos a estudiar, han demostrado poseer dicho efecto.¹⁰

Benzodiazepinas (BZD)

Son los psicofármacos potencialmente inapropiados (PPI) más prescritos en la práctica clínica debido a sus efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes y relajantes musculares. Son de uso frecuente en el tratamiento de trastornos de ansiedad e insomnio, así como en crisis epilépticas y síndrome de abstinencia alcohólica.

Una característica fundamental de este grupo farmacológico es su amplio perfil de seguridad ya que producen sus efectos terapéuticos sin generar depresión respiratoria, siempre y cuando no sean combinados con otros fármacos depresores del SNC.

Las principales diferencias entre las BZD disponibles en nuestro medio durante el 2019 radican en la vida media, la potencia, la latencia y la duración de su efecto. (Tabla 1)¹¹

Tabla 1 - Diferencias entre BZD disponibles en nuestro medio durante 2019.			
FÁRMACO	VIDA MEDIA	POTENCIA	INICIO ACCIÓN
Alprazolam	Intermedia	Alta	Intermedio
Bromazepam	Intermedia	Intermedia	Rápido
Clobazam	Larga	Baja	Intermedio
Clonazepam	Larga	Alta	Intermedio
Diazepam	Larga	Baja	Rápido
Flunitrazepam	Larga	Alta	Rápido
Lorazepam	Intermedia	Alta	Intermedio
Midazolam	Corta	Alta	Intermedio
Oxacepam	Intermedia	Baja	Lento

Como es de esperar, también comparten sus potenciales efectos adversos y tóxicos, los cuales se vinculan con la posología y duración del tratamiento.

El uso crónico de BZD se ha asociado a un mayor riesgo de caídas y en consecuencia fracturas, deterioro cognitivo, dependencia y síntomas de abstinencia.¹¹

A nivel nacional, un estudio realizado por Danza A. y cols en 2015 encontró que aquellos pacientes que consumían BZD tenían un riesgo para fractura de cadera de 4,5 veces mayor que los pacientes que no las consumían. El riesgo estratificado por sexo demostró que el sexo femenino tenía un riesgo 6,1 veces mayor comparado con los hombres.¹²

Múltiples estudios demostraron que el uso a largo plazo de BZD estaba significativamente asociado con un alto riesgo de declinación de la función cognitiva global, disminución de la velocidad psicomotriz, disminución de la memoria verbal (recuerdo retardado) y retención, en comparación con los individuos que no consumían BZD.¹³

Fármacos Z (FZ)

Son otro grupo farmacológico ampliamente prescrito en esta población, que actúan de forma análoga a las BZD por lo que comparten muchos de sus efectos adversos. Son fármacos hipnóticos indicados para el tratamiento del insomnio, tanto de conciliación como de mantenimiento, de causa primaria o debido a patologías psiquiátricas.¹⁴

Si bien la literatura clásica consideraba a este grupo farmacológico con un perfil de seguridad apropiado en AM, según los criterios de Beers los FZ son MPI para esta población. A su vez, la Sociedad Americana de Geriátrica (AGS por su sigla en inglés) recomienda evitar los FZ en los AM.^{15,16,17} Esta recomendación se basa en sus efectos adversos, así como en el aumento observado en las consultas en emergencia y del riesgo de hospitalización a raíz de su consumo.^{15,16}

Los más utilizados en Uruguay son zolpidem y eszopiclona.¹⁸

Antipsicóticos atípicos (AA)

Los antipsicóticos de segunda generación, también llamados atípicos, surgen como alternativa a los antipsicóticos típicos (de primera generación), debido a que presentan menos efectos secundarios extrapiramidales y discinesia tardía en comparación con éstos.

Están indicados en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia y de la manía en pacientes con trastorno bipolar, trastornos depresivos con síntomas psicóticos, delirium, psicosis aguda orgánica, trastornos de la personalidad descompensada, así como en los vómitos intratables.¹⁴ Según un estudio nacional realizado en el Hospital Vilardebó, los AA más utilizados de uso ambulatorio fueron risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina y aripiprazol.¹⁹

Si bien se considera que su perfil de seguridad es más adecuado, no están exentos de RAM, de las cuales se destacan: aumento de peso, efectos metabólicos con aumento del riesgo cardiovascular, síndrome neuroléptico maligno y muerte súbita.

En el año 2005 la FDA publicó una alerta sobre el uso de AA en AM con demencia debido a que éstos se asociaron a un incremento de la mortalidad como consecuencia de eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita), infecciones y eventos cerebrovasculares.^{20, 21}

Según lo expuesto, la AGS recomienda evitar su uso en AM, excepto en indicaciones particulares.¹⁶

Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

Son estudios fármacoepidemiológicos que se realizan con el fin de describir distintos patrones de uso de los medicamentos, conocer la variabilidad en la prescripción a lo largo del tiempo, analizar factores que influyen en el uso de determinados fármacos, evaluar las demandas con el propósito de distribuir adecuadamente los recursos, así como también poder servir de guía para la elaboración de protocolos terapéuticos, entre otros.²²

Los medicamentos son la principal herramienta terapéutica utilizada en todas las áreas de la medicina. Su rol preponderante en la medicina actual, la presión de las industrias farmacéuticas, así como también el fenómeno cultural de “medicalización de la sociedad”, lleva a que en ocasiones éstos sean utilizados de manera indiscriminada o errónea.

Es fundamental el estudio de la eficacia de los fármacos y cómo es que son utilizados, para poder evaluar su interacción con el proceso asistencial. Para ello, la OMS definió la Dosis Diaria Definida (DDD) como parámetro que permite la comparación de datos. Ésta es una unidad internacional de medida de consumo poblacional de medicamentos y se refiere a la dosis diaria promedio de mantenimiento prevista para un fármaco, utilizado para su indicación principal en adultos y no necesariamente refleja la dosis diaria recomendada o prescrita. Las dosis terapéuticas individualizadas son ajustadas en base a la edad, peso, raza, severidad de la enfermedad y consideraciones farmacocinéticas, y es por eso que muchas veces difieren de la DDD establecida.²³

La Dosis Habitante Día (DHD), es una aproximación a la exposición poblacional a medicamentos y se calcula en base a la DDD. Es una unidad de uso exclusivo en farmacoepidemiología y farmacoeconomía que permite comparar la prevalencia de uso de

medicamentos. Representa la cantidad promedio de personas por cada mil habitantes que consumen una DDD por día durante un año. ²²

Se llevó a cabo un EUM para conocer la prevalencia del uso de PPI en AM para establecer diagnóstico de situación y posterior uso como herramienta para futuras evaluaciones y estrategias de intervención.

Objetivo General

Investigar la prevalencia de uso de psicofármacos potencialmente inapropiados (PPI) en pacientes de 65 años o más, de dos instituciones de salud privadas de Montevideo durante 2019.

Objetivos particulares

1- Establecer la prevalencia de dispensación ambulatoria de BZD, fármacos Z y AA a adultos mayores afiliados a la AEPSM y CASMU IAMPP, durante 2019.

2- Determinar cuáles fueron los PPI más utilizados por los adultos mayores en dichas instituciones, durante 2019.

3- Analizar los datos en base a variables definidas como sexo y subgrupo etario, y ajustadas al uso prevalente en AM en nuestro medio.

4- Comparar los datos obtenidos con los de estudios previos a nivel nacional e internacional.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo para investigar el uso, a través de la dispensación ambulatoria, de PPI en AM de dos prestadores de salud privados a nivel nacional, AEPSM y CASMU IAMPP. Se incluyeron BZD, AA y FZ de uso ambulatorio y administración oral.

En base a datos aportados por ambas instituciones y dado que son los más utilizados en trabajos nacionales previos, entre las BZD se seleccionaron como “centinelas”: alprazolam y clonazepam como ansiolíticos, y flunitrazepam como hipnótico. Dentro de los AA se seleccionaron olanzapina, quetiapina y risperidona, por su perfil farmacodinámico y su conocido uso no registrado en AM.

Se seleccionó el período comprendido entre el 1° de enero y 31 de diciembre del año 2019. La elección de dicho período se basa en que a principios del año 2020 en Uruguay aparecen los primeros casos de COVID-19, derivada de la enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2, cuyas consecuencias socioculturales y sanitarias podrían haber generado un importante sesgo en el estudio del uso de medicamentos. También permitirá establecer comparaciones con datos de EUM previos referidos a AM en 2019, presentados en monografías del año 2020.

A partir de datos anonimizados de dispensación de las farmacias ambulatorias, proporcionados por cada institución, se elaboró una tabla de resultados. Se realizó el cálculo y análisis de los mismos mediante una planilla de cálculo de Excel diseñada para tal fin.

El número de usuarios de CASMU IAMPP fue proporcionado por la institución en base al promedio semestral durante el período de estudio. Por otro lado, la población de la AEPSM fue obtenida a partir de datos del Sistema Nacional de Información (SINADI).²⁴ Se realizó un promedio trimestral de los usuarios.

Se utilizó la variable DHD como medida de consumo en base a la DDD.

Se calcula de la siguiente manera:²²

$$DHD = \frac{\text{Cantidad total consumida en un año (mg)} \times 1000}{DDD \text{ (mg)} \times N^{\circ} \text{ de habitantes} \times 365 \text{ (días)}}$$

A los efectos del trabajo se consideró n° habitantes = n° de AM (adultos de 65 años o más) de cada institución. Se utilizó la clasificación ATC (Anatomical Therapeutical Classification) para acceder a la DDD correspondiente a cada psicofármaco, en el índice ATC/DDD de la OMS. Esta

clasificación se basa en las principales indicaciones terapéuticas de cada principio activo.²⁵ En la tabla 2, se describen los fármacos incluidos en el estudio según la clasificación ATC.

Tabla 2 - Psicofármacos potencialmente inapropiados incluidos en el estudio en CASMU IAMPP y AEPSM.		
Nombre genérico	Código ATC ²⁵	DDD (mg) ²³
ANSIOLÍTICOS		
Alprazolam	N05BA12	1
Clonazepam	N03AE01	8
Clonazepam*	N03AE01	1
HIPNÓTICOS		
Flunitrazepam	N05CD03	1
Eszopiclona**	N05CF04	2,5
Zolpidem	N05CF02	10
SEDANTES		
Quetiapina	N05AH04	400
Quetiapina*	N05AH04	100
Olanzapina	N05AH03	10
Olanzapina*	N05AH03	5
Risperidona	N05AX08	5
Risperidona*	N05AX08	0,5
*DDD ajustadas de acuerdo a su uso prevalente. ^{21, 26, 27, 28}		
**DDD no aportada por OMS (ver texto).		

En el caso de clonazepam, la DDD definida por la OMS en su uso como antiepiléptico es mayor a la dosis promedio como ansiolítico, por lo cual para obtener datos más representativos de la realidad local se utilizó una DDD ajustada por su uso preferencial en nuestro medio como ansiolítico, en consonancia con trabajos previos similares.^{26, 28} Asimismo, dado que la DDD establecida por la OMS para quetiapina, risperidona y olanzapina se basan en su uso como antipsicóticos en adultos, se usó valores ajustados de DDD para dichos fármacos en base a su utilización como sedantes en el AM con trastornos de conducta por demencia.^{21,27} Para eszopiclona se definió una DDD promedial entre las presentaciones disponibles en nuestro medio dado que no se cuenta con una establecida por la OMS.

Se estudió la distribución por sexo y subgrupo etario (65-74 y 75 años o más), DHD poblacional para cada grupo terapéutico y fármacos en particular, con la intención de obtener una aproximación epidemiológica de la exposición de AM a estos PPI.

Normas éticas

El presente trabajo fue registrado el 1 de junio de 2021 ante la Comisión Nacional de Ética de la Investigación bajo el número de registro N° 4129167.

El protocolo de investigación fue presentado ante el Comité de Ética de Investigación de cada una de las instituciones CASMU IAMPP y AESM el 7 de junio, siendo aprobado por ambos comités en el mes de julio.

Ambas instituciones proporcionaron los datos solicitados de manera anónima por lo que no se necesitó del consentimiento informado de los participantes.

Resultados

Se incluyeron 50316 AM de CASMU IAMPP (un 25.8% de un total de 195182 afiliados en 2019), así como también 49844 AM de la AEPSM (26.6% de sus 187550 afiliados en 2019).

En cuanto al sexo, 18952 (37.7%) de los AM de CASMU pertenecían al sexo masculino, mientras que 31364 (62.3%) correspondían al sexo femenino; en AEPSM 18797 (37.7%) de los AM eran hombres y 31047 (62.3%) eran mujeres.

En relación a los subgrupos etarios analizados, en CASMU unos 22576 (44.9%) tenían entre 65-74 años y otros 27740 (55.1%) tenían 75 años o más. Por su parte, en AEPSM 21860 (43.9%) pertenecían al subgrupo de 65-74 años, y 27983 (56.1%) al de 75 años o más. De esto se desprende que a los efectos del presente estudio, demográficamente ambas poblaciones son comparables. Los datos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Características de la población de AM usuarios de CASMU IAMPP y AEPSM (n promedio de usuarios durante 2019).			
CASMU IAMPP			
	65-74 años	≥ 75 años	Total por sexo
Hombres	9795	9157	18952 (37.7%)
Mujeres	12781	18583	31364 (62.3%)
Total por franja etaria	22576 (44.9%)	27740 (55.1%)	
Total AM	50316 (25.8%)		
AEPSM			
	65-74 años	≥ 75 años	Total por sexo
Hombres	9376	9421	18796 (37.7%)
Mujeres	12484	18563	31047 (62.3%)
Total por franja etaria	21860 (43.9%)	27983 (56.1%)	
Total AM	49844 (26.6 %)		

Benzodiazepinas

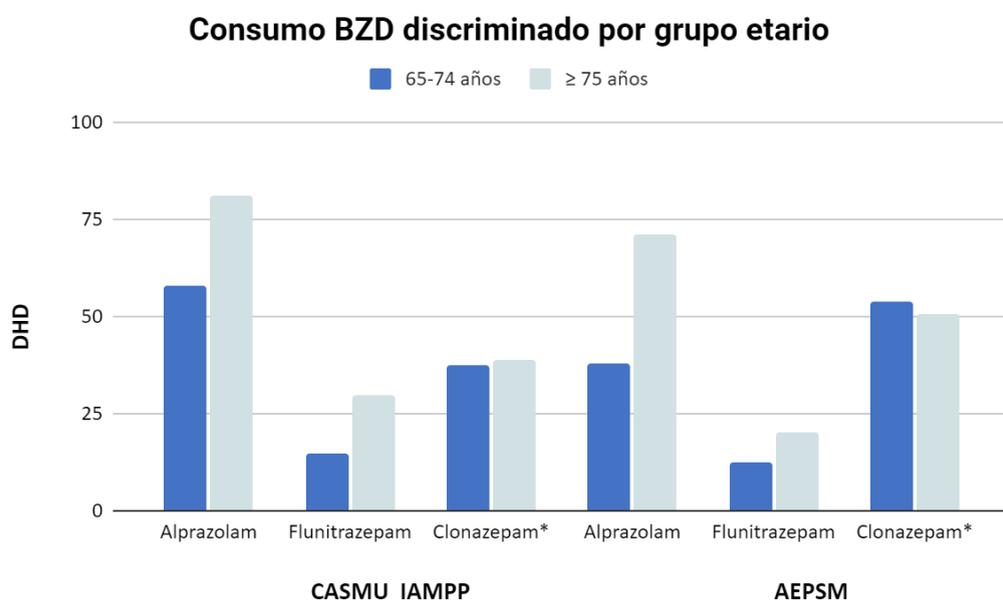
Según los datos obtenidos de AEPSM, la DHD total para las BZD incluidas en el estudio fue 154.45 mientras que tomando en cuenta la DDD ajustada para clonazepam como ansiolítico la DHD fue 246.02. Esto significa que en 2019 entre un 15,4 y un 24,6% de los AM de esta institución retiró una DDD de alguna de las BZD analizadas. La BZD más dispensada fue alprazolam (DHD = 109.05) seguida por flunitrazepam (DHD = 32.32) y clonazepam (DHD = 13.08). La DHD ajustada para clonazepam fue 104.65. Discriminado por subgrupo etario, la DHD para AM entre 65-74 años fue 37.87 para alprazolam, 12.33 para flunitrazepam, y 6.75 para clonazepam, con DHD ajustada = 54.02. La DHD para el subgrupo etario de 75 años o más fue 71.18 para alprazolam, 19.99 para flunitrazepam, 6.33 para clonazepam (ajustada = 50.63). Con respecto a los datos obtenidos en CASMU, la DHD total para BZD incluidas fue 193.48, que escaló a 260.34 tomando en cuenta la DDD ajustada de clonazepam. La BZD más utilizada fue alprazolam (DHD = 139.24), seguida por flunitrazepam (DHD = 44.69) y clonazepam (DHD = 9.55). La DHD corregida para clonazepam fue 76.41. Discriminado por sexo, la BZD más utilizada por los hombres fue alprazolam (DHD = 36.01), seguida por flunitrazepam (DHD = 12.84) y clonazepam (DHD = 2.50, ajustada = 19.97). La BZD más utilizada por el sexo femenino fue alprazolam (DHD = 103.24), seguida por flunitrazepam (DHD = 31.86) y clonazepam (DHD = 7.05, ajustada = 56.44). La BZD más utilizada por los AM entre 65-75 años fue alprazolam (DHD = 58.08), seguida por flunitrazepam (DHD = 14.83) y clonazepam (DHD = 4.70, ajustada = 37.59). Entre los AM de 75 años o más las BZD más utilizadas fueron alprazolam (DHD = 81.16), flunitrazepam (DHD = 29.87) y clonazepam (DHD = 4.85, ajustada = 38.82).

Los datos se resumen en la Tabla 4 y Gráfica 1.

Tabla 4 - Utilización de cada BZD en AM (DHD) discriminado por sexo, grupo etario y total.					
CASMU IAMPP					
	DHD masculino	DHD femenino	DHD 65-75	DHD ≥ 75	DHD total
Alprazolam	36.01	103.24	58.08	81.16	139.24
Flunitrazepam	12.84	31.86	14.83	29.87	44.69
Clonazepam	2.50	7.05	4.70	4.85	9.55
Clonazepam*	19.97	56.44	37.59	38.82	76.41
				DHD totales	193.48
				DHD totales*	260.34
AEPSM					
	DHD masculino	DHD femenino	DHD 65-75	DHD ≥ 75	DHD total
Alprazolam	N/C	N/C	37.87	71.18	109.05
Flunitrazepam	N/C	N/C	12.33	19.99	32.32
Clonazepam	N/C	N/C	6.75	6.33	13.08
Clonazepam*	N/C	N/C	54.02	50.63	104.65
				DHD totales	154.45
				DHD totales*	246.02

*DHD calculada en base a DDD ajustada (véase metodología)

Gráfica 1 - Consumo de BZD en AM discriminado por grupo etario de ambas instituciones en base a DHD.



*DHD calculada en base a DDD “ajustada” (véase metodología)

Antipsicóticos Atípicos

En CASMU, la DHD total de los tres fármacos analizados fue 13.62, pero al considerar las DDD ajustadas para quetiapina, risperidona y olanzapina la DHD fue 62.40. El AA más dispensado a los AM fue quetiapina con una DHD de 10.34, seguido por risperidona y olanzapina, con valores de 1.81 y 1.47 respectivamente. Las DHD ajustadas individualmente fueron: para quetiapina = 41.35, para risperidona = 18.11 y para olanzapina = 2.94. Discriminado por sexo, la DHD de quetiapina en hombres fue 2.77 y en mujeres 7.56; la DHD ajustada fue 11.09 y 30.26, respectivamente. Para risperidona la DHD fue 0.57 en hombres y 1.24 en mujeres (ajustada en hombres 5,71 y en mujeres 12,40). La DHD para olanzapina fue 0.55 en el sexo masculino y 0.92 en el sexo femenino (ajustada fue 1.09 y 1.85, respectivamente). Con respecto al grupo etario, la DHD en AM de 65-74 años fue 2.37 para quetiapina (ajustada = 9.48), para risperidona fue 0.75 (ajustada = 7.52) y para olanzapina fue 0.73 (ajustada = 1.45); mientras que para el subgrupo de 75 años o más la DHD fue 7.97 para quetiapina, 1.06 para risperidona y 0.74 para olanzapina. Las DHD ajustadas fueron: 31.86, 10.59 y 1.48, respectivamente.

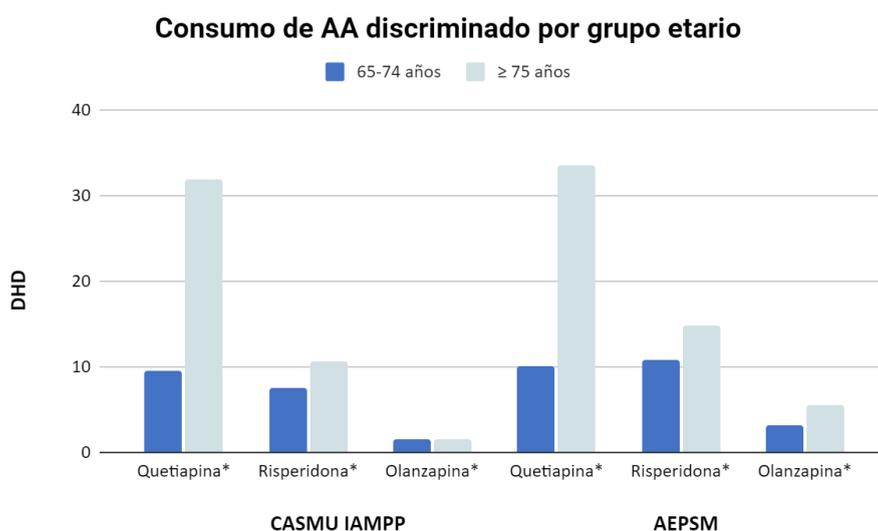
Con respecto a los datos de AEPSM, la DHD total para los tres AA fue 17.89 pero creció a 78.18 al considerar la DDD ajustada de quetiapina. El AA más utilizado fue éste con una DHD de 10.91 (ajustada = 43.63), seguido de olanzapina con una DHD = 4.41 (ajustada = 8.82), y risperidona con DHD = 2.57 (ajustada = 25.73). No fue posible obtener los datos discriminados por sexo debido a que los mismos no fueron brindados por la institución. Al discernir por grupo etario, la DHD para personas entre 65-74 años fue 2.52 para quetiapina (ajustada = 10.06), 1.60 para olanzapina, (3.21 el valor ajustado), y 1.08 para risperidona (ajustada = 10.84). En el grupo de 75 años o más, las DHD fueron 8.39, 2.80 y 1.49 respectivamente, con valores ajustados de 33.57, 5.61 y 14.88. Los datos se resumen en la Tabla 5 y Gráfico 2.

Tabla 5 - Utilización de cada AA en AM (DHD) discriminado por sexo, grupo etario y total.

CASMU IAMPP					
	DHD masculino	DHD femenino	DHD 65-75	DHD ≥ 75	DHD Total
Quetiapina	2.77	7.56	2.37	7.97	10.34
Quetiapina*	11.09	30.26	9.48	31.86	41.35
Risperidona	0.57	1.24	0.75	1.06	1.81
Risperidona*	5.71	12.40	7,52	10,59	18.11
Olanzapina	0.55	0.92	0.73	0.74	1.47
Olanzapina*	1.09	1.85	1,45	1,48	2.94
				DHD Totales	13.62
				DHD Totales*	62.40
AEPSM					
	DHD masculino	DHD femenino	DHD 65-75	DHD ≥ 75	DHD Total
Quetiapina	N/C	N/C	2.52	8.39	10.91
Quetiapina*	N/C	N/C	10.06	33.57	43.63
Risperidona	N/C	N/C	1.08	1.49	2.57
Risperidona*	N/C	N/C	10.84	14.88	25.73
Olanzapina	N/C	N/C	1.60	2.80	4.41
Olanzapina*	N/C	N/C	3.21	5.61	8.82
				DHD Totales	17.89
				DHD Totales*	78.18

* DHD calculadas en base a DDD ajustadas (véase metodología).
N/C: no calculado (dato fuente no aportado)

Gráfica 2 - Consumo de AA en AM discriminado por grupo etario en ambas instituciones en base a DHD.



*DHD calculadas en base a DDD “ajustadas” (véase metodología)

Fármacos Z

Con respecto a AEPSM, la DHD total fue 64.37, con valor de 55.05 para zolpidem (el más utilizado de los FZ) y 9.32 para eszopiclona. Los datos no pudieron ser analizados por sexo debido a que los mismos no fueron brindados por la institución. De acuerdo al grupo etario, la DHD en el grupo de 65-74 fue 16.52 para zolpidem y 2.83 para eszopiclona. En el grupo de 75 años o más, las DHD fueron 38.53 y 6.51 respectivamente.

Según los datos obtenidos en CASMU IAMPP, la DHD total fue de 61.83, con valores de 16.21 para eszopiclona y 45.62 para zolpidem. El FZ más utilizado fue zolpidem. Discriminado por sexo, la DHD para pacientes de sexo femenino fue 12.00 para eszopiclona y 32.69 para zolpidem. En el sexo masculino, la DHD para eszopiclona fue 4.21 y 12.93 para zolpidem. Con respecto al grupo etario, entre los AM de 65 a 74 años la DHD fue 5.20 para eszopiclona y 13.59 para zolpidem. Entre los de 75 años o más, la DHD fue 11.02 para eszopiclona y 32.03 para zolpidem. Los datos se representan en la Tabla 6 y el Gráfico 3.

A continuación, en el Gráfico 4 se resume el consumo de PPI en los AM en ambas instituciones.

Tabla 6 - Utilización de cada FZ en AM (DHD) discriminado por sexo, grupo etario y total.					
CASMU IAMPP					
	DHD masculino	DHD femenino	DHD 65-75	DHD ≥ 75	DHD total
Eszopiclona	4.21	12.00	5.20	11.02	16.21
Zolpidem	12.93	32.69	13.59	32.03	45.62
				DHD totales	61.83
AEPSM					
	DHD masculino	DHD femenino	DHD 65-75	DHD ≥ 75	DHD total
Eszopiclona	N/C	N/C	2.83	6.51	9.34
Zolpidem	N/C	N/C	16.52	38.53	55.05
				DHD totales	64.40

Gráfico 3 - Consumo de FZ en AM discriminado por grupo etario de ambas instituciones en base a DHD.

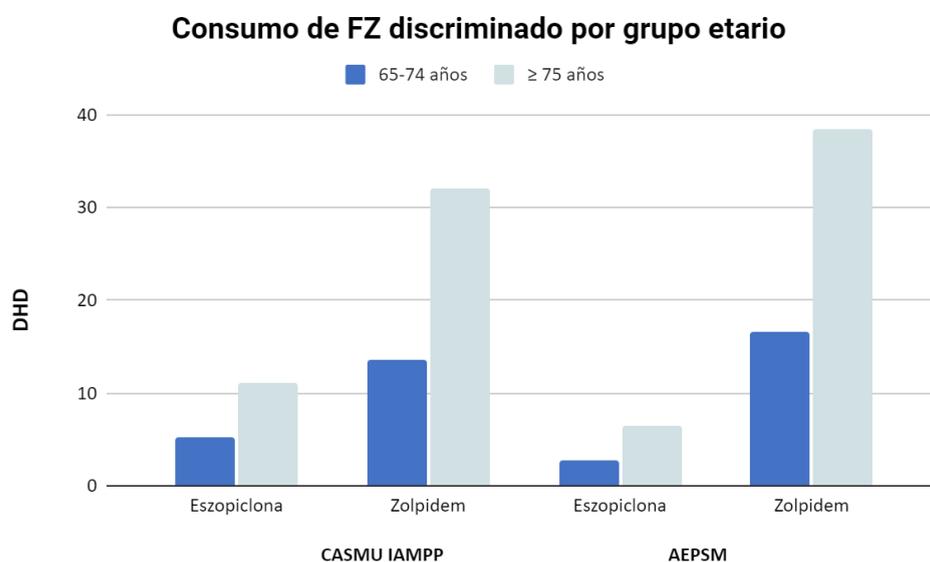
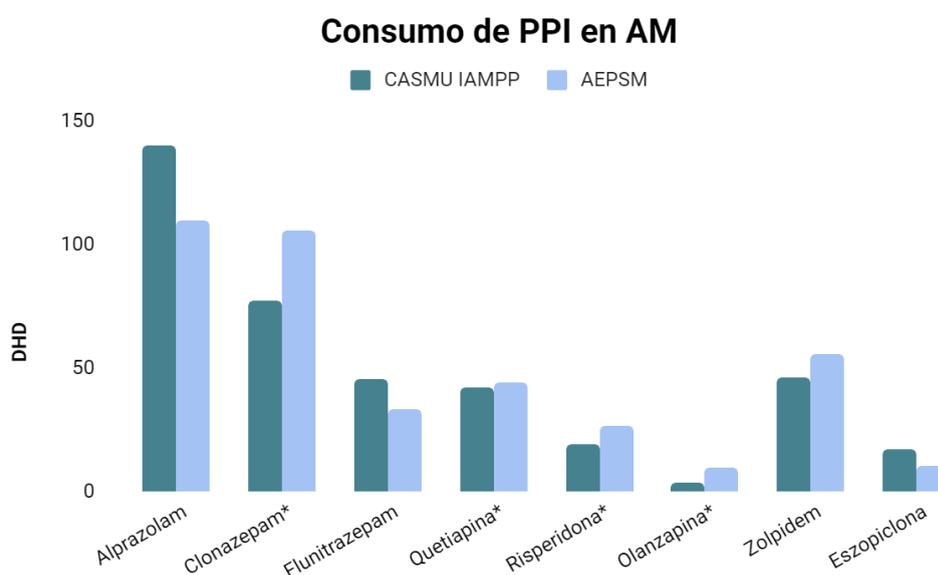


Gráfico 4 - Consumo de PPI en AM en base a DHD total.



*DHD calculadas en base a DDD “ajustadas” (véase metodología).

Discusión

Los resultados obtenidos indican que el uso de PPI en ambas instituciones fue elevado en relación a estudios previos tanto locales^{26,28,29,30} como internacionales.^{31,32}

En CASMU IAMPP, entre el 19% y 26% de los AM utilizaron alguna de las BZD estudiadas, mientras que en la AEPSM lo hicieron entre un 15% y 25%. El valor máximo del intervalo mencionado surge al considerar el uso de clonazepam como ansiolítico, con lo que el consumo es evidentemente mayor.

Considerando los hipnóticos (flunitrazepam, eszopiclona, zolpidem), promedialmente el 10% de los AM de ambas instituciones utilizó alguno, siendo su consumo dos a tres veces mayor en los AM de 75 años o más. De ellos, el más utilizado fue zolpidem seguido por flunitrazepam y eszopiclona.

En ambos prestadores, el uso de AA fue netamente menor que el de BZD, lo cual coincide con el hallazgo de otros trabajos.^{29,30} En CASMU IAMPP, entre el 1.4% y 6.2% de los AM consumió alguno de los AA estudiados, mientras que en AEPSM lo hizo entre el 1.8% y 7.8%. Se evidenció un uso mayor de quetiapina en relación a los otros AA tanto en su uso antipsicótico como sedante. En CASMU IAMPP, el AA estudiado de menor uso fue olanzapina, mientras que en AEPSM fue risperidona.

Con respecto a la utilización de ansiolíticos, se destaca un uso mayoritario de alprazolam. Esto puede deberse a su alta potencia, duración de acción intermedia e inicio de acción rápido, y posiblemente a la preferencia del prescriptor. Sin embargo, debido a las características mencionadas, es una BZD que posee un alto riesgo de dependencia. Clonazepam fue la segunda BZD más consumida en ambas instituciones, aún considerando el ajuste en base a su prevalente uso como ansiolítico en nuestro país, lo cual nos permite establecer mejor comparabilidad con estudios locales previos.^{26,28} Este fármaco posee una duración de acción prolongada, que teóricamente expone por mayor tiempo al riesgo de sufrir RAM a los AM. Su frecuente uso puede estar evidenciando hábitos y preferencias de los prescriptores.

En relación a los hipnóticos, el consumo preferencial de zolpidem podría explicarse por una errónea percepción de mejor perfil de seguridad para los FZ en comparación con las BZD por parte de los prescriptores y usuarios. Sin embargo, éstos no están exentos de tolerancia y dependencia, debido a que su perfil farmacodinámico es similar a las BZD. Es destacable que flunitrazepam fue más consumido que eszopiclona, a pesar de ser más inapropiado para los AM por su mayor duración de acción, riesgo de tolerancia y dependencia.

Quetiapina fue el AA más utilizado en ambas instituciones. Esto puede deberse a su amplio rango de dosis, a su perfil farmacológico (efecto sedante a bajas dosis, disociado de la acción antipsicótica en dosis mayores) y probablemente por su amplia experiencia de uso. No se

encuentra autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la FDA para su utilización en la agitación del adulto mayor con demencia ni en los trastornos de conducta o carácter vinculados al deterioro cognitivo, usos no registrados muy frecuentes en la práctica clínica.^{21,33}

Se destaca un mayor uso en ambas instituciones de todos los fármacos estudiados en usuarios de 75 años o más respecto a usuarios entre 65 y 74 años, a excepción de clonazepam en AEPSM, en contraposición con datos aportados por trabajos previos.^{29,30} Esto puede explicarse por la distribución demográfica de ambos prestadores, pues la subpoblación de 75 años o más corresponde a más de la mitad del total de AM (55.6 % en promedio de ambas instituciones incluidas en el presente estudio vs 45.2% en la RAP Metropolitana de ASSE).^{29,30} Otro factor a considerar es la mayor prevalencia de trastornos del sueño y de conducta en AM de 75 años o más, así como la tendencia a medicalizar el natural acortamiento del sueño en el geronte.

Al igual que en estudios previos, para todos los fármacos estudiados en CASMU, el consumo fue mayor en las mujeres. Este hecho, que coincide con hallazgos de otros trabajos, podría explicarse por estereotipos socioculturales sobre el sexo femenino que le atribuyen mayor prevalencia de patologías psiquiátricas, con mayor frecuencia de consultas vinculadas a ansiedad, angustia, etc, sumado a preconcepciones de género del propio prescriptor, determinando una mayor tendencia a recetar psicofármacos en este subgrupo poblacional.

Alcances y limitaciones del estudio

El presente estudio evalúa indirectamente el consumo de medicamentos a partir de datos de dispensación ambulatoria en farmacias de dos instituciones privadas del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) durante un año. La metodología utilizada en base al despacho ambulatorio es aceptada internacionalmente como una aproximación al uso de medicamentos, si bien tiene algunas limitantes. Dada las particularidades demográficas analizadas de las poblaciones estudiadas (mayor proporción de AM con 75 años o más que en otros prestadores), la extrapolación de los datos presentados debería hacerse con precaución. Se debe tener en cuenta que el retiro de medicación en farmacia no es equivalente a consumo pues puede existir acopio en domicilio, falta de adherencia a la posología indicada, olvidos, confusiones, etc. Por otra parte, es posible que por los costos asociados al ticket moderador y las presentaciones disponibles en las instituciones, los usuarios prefieran obtener algunos psicofármacos en farmacias externas. No se consideró el uso de combinaciones a dosis fijas con BZD y/o AA, lo que podría subestimar los datos. Debido al cálculo en base a datos no identificatorios, no fue posible discriminar entre uso agudo o crónico, considerar el uso concomitante de los fármacos

estudiados, situación frecuente en la práctica clínica, así como tampoco correlacionar el uso de los fármacos y su indicación.

Los datos otorgados en el presente estudio son promedios poblacionales basados en unidades como la DDD, originadas por convención internacional en base al principal uso autorizado en adultos. En la práctica clínica es frecuente el uso no registrado de psicofármacos (clonazepam, quetiapina, risperidona) en dosis diferentes para AM con ansiedad, insomnio o trastornos de conducta vinculados al deterioro cognitivo.

Otra limitante del estudio fue la falta de homogeneidad de los datos fuente aportados por las instituciones. Por ejemplo, no se pudo caracterizar el uso por sexo en una de ellas.

Tampoco se estudió el perfil de prescriptores en cuanto a edad, sexo, y especialidad, variables que influyen en hábitos de prescripción.

El presente trabajo aporta datos locales, de utilización de PPI en AM de dos prestadores de salud. Como ya fue explicado, estos datos permiten establecer un diagnóstico de situación previo a la pandemia de COVID-19 para evitar el sesgo que ésta podría haber provocado en el uso de psicofármacos.

Dado que, como se explicó, la DDD internacionalmente aceptada no valora usos no registrados, se pretendió tener una idea más aproximada a la de la realidad local, ajustando algunas DDD (clonazepam, quetiapina, risperidona, olanzapina) en base a literatura consultada.^{21,26,27}

Conclusiones

El presente trabajo evidencia un elevado uso de BZD, FZ y AA en AM de las instituciones analizadas durante 2019. Este uso que se cree irracional de varias formas, se objetiva en los altos porcentajes de AM a los que se les dispensaron psicofármacos, particularmente BZD y FZ, en el mayor uso en mujeres y en la tendencia al uso en población de mayor edad (más vulnerables a RAM).

A pesar de las limitaciones arriba mencionadas, el trabajo aporta datos locales a nivel de prestadores privados de salud del uso de fármacos definidos como inapropiados para AM a través de herramientas explícitas reconocidas internacionalmente y de uso habitual en la clínica geriátrica.

Los datos presentados sirven como base para futuros cálculos de tendencia temporal del uso de PPI en AM, población especialmente vulnerable a los mismos. Pueden ser útiles como punto de partida para posteriores estudios de utilización-indicación, así como para potenciales estudios enfocados a valorar el impacto negativo sobre la salud de los AM. También pueden servir como insumo para establecer acciones sanitarias tendientes a disminuir el uso de éstos fármacos como

podrían ser restricciones de prescripción, programas institucionales de deprescripción u otras, y para la formación profesional continua de prescriptores, dispensadores y gestores en salud, así como para educación poblacional.

Bibliografía:

1. Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud. [Internet]. WHO.int [citado el 30/5/2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
2. 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(1): 29-34.
3. Carranza Urriolagoitia, Á., Zeballos, J. and Fajardo Ortiz, G., 1995. EL ADULTO MAYOREN AMÉRICA LATINA sus necesidades y sus problemas médico sociales. [ebook] México: Centro Interamericano de Estudios de Seguridad Social, p.2. Available at: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/11/733154/id218018.pdf>> [Accessed 31 May 2021].
4. Thevenet, N., 2021. Cuidados en personas adultas mayores. Análisis descriptivo de los datos del censo 2011. [ebook] Montevideo, Uruguay: Asesoría Marco en Políticas Sociales Ministerio de Desarrollo Social, pp.1-2. Available at: <https://guiaderecursos.mides.gub.uy/innovaportal/file/23285/1/13.05_-_snc_informe_censo_-_adultos_mayores.pdf> [Accessed 31 May 2021].
5. Armijo, J., Flórez, J. and Mediavilla, A., 2014. *Farmacología humana*. 6th ed. Barcelona [etc.]: Elsevier Masson, pp.137-139.
6. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. *Drugs & aging.* 2005;22(1):69-82.
7. Galán Retamal C, Garrido Fernández R, Fernández Espínola S, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MA, Padilla Marín V. Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos. *Farm Hosp.* 2014;38(4):305–16.

8. Gallo C, Vilosio J, Saimovici J. Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos New version of STOPP-START criteria: Tools for the detection of potentially inappropriate medications in the elderly. *Actual en la Práctica Ambulatoria* [Internet]. 2015;18(4):6. Available from: www.evidencia.org.ar
9. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Spanish adaptation of Beers criteria. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(3):375–85.
10. Cabral S, Goyret A. Uso Racional De Medicamentos En El Adulto Mayor. Primera Parte: Conociendo La Carga Anticolinérgica. *Boletín Farm - Hosp clínicas “Dr Manuel Quintela.”* 2019;10.
11. Danza Galdo Á, Cristiani Hally F, Tamosiunas Gorski G. Riesgos asociados al uso de Benzodiazepinas. *Arch Med Interna*. 2009;31(4):103–8.
12. Danza Á, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev Médica del Uruguay*. 2015;31(2):120-7.
13. Nader D, Gowing L. Is Long-Term Benzodiazepine Use a Risk Factor for Cognitive Decline? Results of a Systematic Review. *J Addict*. 2020;2020:1–10.
14. Machado, L., Savio, E., Tamosiunas, G., Fabbiani, S., Garafoni, F., De Santis, A., 2020. *Guía de Farmacología y Terapéutica*. Farmanuario. 30th ed. Montevideo.
15. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
16. Fixen DR. 2019 AGS Beers Criteria for older adults. *Pharm Today* [Internet]. 2019;25(11):42–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ptdy.2019.10.022>.
17. Stucchi-Portocarrero S. ¿Es aún válida la división entre antipsicóticos “clásicos” y “atípicos”? *Rev Neuropsiquiatría*. 2019;82(3):209.

18. Vademecum. N05CF Fármacos relacionados con las benzodiazepinas. [Internet]. Vademecum.es [citado el 31/5/2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/atc-es-N05CF>.
19. Mato M, Olmos I, Toledo M. Evolución del consumo de antipsicóticos en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. Rev Psiquiatr Urug. 2017;81(2):106–12.
20. Mortalidad ADE. Comunicación Sobre Riesgos De Medicamentos Para Profesionales Sanitarios Nota Informativa Antipsicóticos Clásicos Y Aumento De Mortalidad En Pacientes Ancianos Con Demencia. 2008;
21. Infac. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Osakidetza. Manejo de la agitación en el paciente anciano. Infac [Internet]. 2014;22(10):22(10). Available from: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_10_agitacion en el anciano.pdf
22. Provencio RM. Estudios de utilización de medicamentos. Rev Neurol. 1996;24(128):397–9.
23. Who Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. WHOCC - Definition and general considerations [Internet]. www.whocc.no. 2018. Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
24. SINADI. Población afiliada a los Seguros Integrales por tipo de afiliación 2012-2021 [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2021 [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/datos-y-estadisticas/datos/poblacion-afiliada-seguros-integrales-tipo-afiliacion-2012-2021>
25. WHOCC-ATC/DDD Index. [Internet] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health 2021 [cited 2021 Nov 18]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
26. 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 del Uruguay. 2015;31(2):112–9.

27. Matas A. Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias. Bol Ter Andaluz. 2018;33(3):20-7.
28. 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>
29. Plá A., García A., González H., Ferrari C., Melania, Olmedo M., Rodriguez 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%20sico%C3%A1rmacos%20en%20territorio%20nacional%C2%A02017.pdf>
30. Bazán. B, Díaz. C, Bracesco. D, Knuth. I, De León. M, Garafoni. F, Cabral. S, Goyret. A. Uso de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores usuarios de la RAP metropolitana en 2019. Facultad de Medicina, Universidad de la República, 2020.
31. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. JAMA Psychiatry. 2015;72(2):136–42.
32. Tournier M, Pariente A, Bégaud B, Bénard-Larivière A. Use and misuse of benzodiazepines out of France. Press Medicale [Internet]. 2018;47(10):882–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.10.004>
33. Id R. Class 2 Resubmission Application Type NDA Application Number 22047 S-29 Priority or Standard Standard Submission Date Received Date PDUFA Goal Date Division / Office Division of Psychiatry Products ; ODE1 Reviewer Name Cara Alfaro , Pharm . D . Clinical A. 2013;(22047). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/86084/download>