



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótopos en pacientes mayores de 65 años

**Dña. Silvia Rodríguez Sánchez
2021**





UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Farmacología
Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Programa de Doctorado: "Integración y Modulación de Señales en
Biomedicina"**

**Estudio del consumo e intervención
desde la farmacia comunitaria para la
deshabitación de psicótopos en
pacientes mayores de 65 años**

TESIS DOCTORAL

Realizada por:

D^a SILVIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Dirigida por:

D^a Pilar Almela Rojo

Murcia, 2021





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Pilar Almela Rojo, Profesor Titular de Universidad del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en el Departamento de Farmacología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótrpos en pacientes mayores de 65 años ", realizada por D. Silvia Rodríguez Sánchez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 6 de febrero de 2021

Firmante: MARIA DEL PILAR ALMELA ROJO. Fecha-hora: 06/02/2021 10:21:17. Emisor del certificado: C=ES, O=ACCV, OU=PKIACCV, CN=ACCV/CA-120



Mod: T-20

Código seguro de verificación: RUXFMhFS-wKpMndOp-6BC9nou2-CakkwJtu

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.un.es/validador/>

El presente trabajo experimental ha dado lugar a la siguiente comunicación a congresos:

Estudio del consumo y atención farmacéutica para la deshabituación de psicótrofos en pacientes mayores de 65 años en La Murada (Orihuela, Alicante). IX Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios. II Reunión Internacional de Farmacéuticos Comunitarios. 19-22 Octubre 2020.



Agradecimientos

En primer lugar , quiero agradecer a mi tutora, Dra. D^a Pilar Almela Rojo, por su disponibilidad y orientación para el desarrollo de este Doctorado. En concreto, quiero agradecer todo el tiempo dedicado en sus correcciones y su disponibilidad hasta el último minuto antes del depósito final.

También quiero agradecer a todo el personal de la Farmacia de La Murada y en especial a su titular D. Pedro García Armero por haberme dejado realizar mi estudio en su oficina de farmacia.

A mi familia, por su cariño y comprensión en estos años de estudio. Por todo su apoyo y el espacio que me han concedido para poder llevar a buen puerto este proyecto.





Índice

| | | |
|--------|---|----|
| 1 | INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN | 26 |
| 2 | MARCO CONCEPTUAL..... | 31 |
| 2.1 | El paciente anciano, situación actual..... | 32 |
| 2.2 | Envejecimiento | 34 |
| 2.2.1. | Cambios asociados al envejecimiento | 35 |
| 2.2.2. | Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el anciano | 40 |
| 2.2.3. | Recomendaciones farmacológicas en el anciano | 43 |
| 2.3 | Ansiedad e insomnio..... | 47 |
| 2.3.1. | Ansiedad..... | 47 |
| 2.3.2. | Insomnio | 54 |
| 2.4 | Benzodiazepinas | 58 |
| 2.4.1. | Condiciones de dispensación..... | 58 |
| 2.4.2. | Antecedentes históricos | 58 |
| 2.4.3. | Estructura química | 59 |
| 2.4.3. | Acción farmacológica | 61 |
| 2.4.4. | Mecanismo de acción | 62 |
| 2.4.5. | Farmacocinética | 63 |
| 2.4.6. | Clasificación | 66 |
| 2.4.7. | Posología | 69 |
| 2.4.8. | Prevalencia de consumo..... | 70 |



| | |
|---|-----|
| 2.4.9. Contraindicaciones y precauciones | 72 |
| 2.4.10. Interacciones | 73 |
| 2.4.11. Reacciones adversas..... | 78 |
| 2.4.12. Impacto económico del consumo de BZ..... | 84 |
| 2.4.13. Protocolos de actuación en la deshabitación de BZ | 88 |
| 2.4.14. Benzodiazepinas en ancianos | 90 |
| 2.5 Atención farmacéutica en el uso racional de benzodiazepinas. | 90 |
| 2.5.1. Introducción a la atención farmacéutica | 90 |
| 2.5.2. Importancia de la atención farmacéutica en geriatría | 98 |
| 2.5.3. Importancia de la atención farmacéutica en el uso de BZ . | 99 |
| 3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 103 |
| 3.1 Hipótesis | 104 |
| 3.2 Objetivo general | 105 |
| 3.3 Objetivos específicos | 105 |
| 4 MÉTODOS | 106 |
| 4.1 Antecedentes..... | 107 |
| 4.2 Diseño del estudio | 107 |
| 4.3 Ámbito temporal y espacial | 108 |
| 4.4 Participantes y selección de la muestra | 109 |
| 4.4.1. Sujetos de estudio | 109 |
| 4.4.2. Tamaño y selección de la muestra | 110 |
| 4.5 Variables del estudio | 112 |



| | |
|--|-----|
| 4.5.1. Variables sociodemográficas del paciente | 113 |
| 4.5.2. Variables del tratamiento farmacológico del paciente y de su situación clínica..... | 113 |
| 4.5.3. Variables de la intervención farmacéutica..... | 116 |
| 4.6 Procedimiento utilizado en el estudio | 117 |
| 4.6.1. Primera fase..... | 117 |
| 4.6.2. Segunda fase | 125 |
| 4.6.3. Tercera fase | 127 |
| 4.7 Análisis de datos | 129 |
| 4.8 Cumplimiento de aspectos éticos..... | 130 |
| 5 RESULTADOS..... | 132 |
| 5.1 Población del estudio | 133 |
| 5.2 Análisis de las variables sociodemográficas..... | 134 |
| 5.2.1. Rango de edad | 134 |
| 5.2.2. Distribución por sexo | 136 |
| 5.3 Análisis de las variables del tratamiento farmacológico del paciente y de su situación clínica | 136 |
| 5.3.1. Benzodiazepina utilizada | 136 |
| 5.3.2. Otros tratamientos farmacológicos utilizados | 150 |
| 5.3.3. Interacciones..... | 151 |
| 5.3.4. Reacciones adversas | 158 |
| 5.3.5. Estado cognitivo | 158 |
| 5.3.6. Estado hepático | 159 |



| | | |
|--------|---|-----|
| 5.4 | Análisis de las variables de la intervención farmacéutica | 160 |
| 5.4.1. | Participación en la deshabituación. | 160 |
| 5.4.2. | Éxito en la deshabituación..... | 160 |
| 5.4.4. | Resultados del test de Pfeiffer tras la intervención..... | 167 |
| 5.4.5. | Reacciones adversas tras la intervención..... | 168 |
| 5.5 | Esquema resumen de resultados | 169 |
| 6 | DISCUSIÓN | 171 |
| 7 | LIMITACIONES | 186 |
| 8 | CONCLUSIONES | 188 |
| 9 | BIBLIOGRAFÍA | 191 |
| Anexo | | 217 |



Índice de tablas

Tabla 1. Indicadores demográficos Comunidad Valenciana (Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana, 2019).

Tabla 2. Comparativa de la composición corporal entre un adulto joven y un anciano (adaptado de Martínez-De Victoria, 2016 y OMS, 2015).

Tabla 3. Fármacos inapropiados en ancianos (adaptado de INSALUD 1994; Blasco y cols., 2008; Beers y cols. 1991).

Tabla 4. Prevalencia de padecer cualquier TA según factores sociodemográficos (Haro y cols., 2006). IC: Intervalo de confianza.

Tabla 5. Diferencias entre ansiedad fisiológica y ansiedad patológica (Fernández-López y cols., 2012).

Tabla 6. Clasificación TA según el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Tabla 7. Clasificación CIE-10 de los TA (OMS, 1992).

Tabla 8. Ejemplos de radicales sustituyentes en la estructura básica de las BZ (COFCR, 2010).

Tabla 9. Características farmacocinéticas de las BZ, dosis e indicación (SEFAC y SEMERGEN, 2009).

Tabla 10. Clasificación de las BZ y análogos según su semivida de eliminación (adaptación española de la 51^o ed. del British National Formulary, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006).

Tabla 11. Principales BZ y análogos (CGCOF, 2020).



Tabla 12. Subgrupos terapéuticos, según la clasificación ATC2, de mayor consumo en envases en España en 2017 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

Tabla 13. Subgrupos químicos, según clasificación ATC4, de mayor consumo en envases en España en 2017 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 2020).

Tabla 14. Principios activos de mayor consumo en envases en España en 2017 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

Tabla 15. Ranking de utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019). DHD: dosis diaria definida por cada mil habitantes y día.

Tabla 16. Vida media y dosis orales equivalentes de las principales BZ (SVMFIC, 2008).

Tabla 17. Cuadro resumen de los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 18. Relación de BZ utilizadas en ansiedad, insomnio y otras patologías en función de su vida media.

Tabla 19. Tiempo de uso de las BZ por indicación principal.

Tabla 20. Rango de dosis recomendadas de las principales BZ para el tratamiento de adultos jóvenes y adultos mayores (CGCOF, 2020).

Tabla 21. Número de interacciones detectadas con diferentes fármacos o grupos de fármacos.

Tabla 22. Consumo simultáneo de alcohol, valeriana y pomelo con BZ.

Tabla 23. Relación de pacientes participantes en el programa de deshabituación y éxito del mismo.



Índice de figuras

Figura 1. Aumento de la población mayor de 65 años desde 2014 hasta 2019 en España (INE, 2020).

Figura 2. Fórmula de Cockcroft-Gault para hombres, multiplicado por 0.85 para mujeres (Jabary y cols., 2006).

Figura 3. Estructura química básica de una BZ (Estada y Piña, 2008).

Figura 4. Complejo GABA-BZ-ionóforo Cl⁻. Receptores para la unión dentro del complejo y ejemplos (Hurlé y cols., 2008).

Figura 5. Evolución de la utilización de ansiolíticos en España (AEMPS, 2014).

Figura 6. Evolución de la utilización de hipnóticos en España (AEMPS, 2014).

Figura 7. Consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España según su semivida plasmática (AEMPS, 2014).

Figura 8. Distribución por edades de los pacientes con RAM (Esteban y cols., 2017).

Figura 9. Diagrama de flujo del procedimiento de dispensación (CGCOF, 2019).

Figura 10. Clasificación de RNM (Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007).

Figura 11. Diagrama de flujo del procedimiento de Indicación Farmacéutica (Foro de Atención Farmacéutica - Farmacia Comunitaria, panel de expertos. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Madrid. CGCOF, 2009).



Figura 12. Diagrama de flujo del procedimiento de SFT según el Método Dáder (Sabater y cols., 2007).

Figura 13. Esquema temporal de las fases del estudio.

Figura 14. Organigrama de la población de la Murada según criterios de inclusión-exclusión en el estudio.

Figura 15. Fórmula para calcular el número de individuos necesarios para obtener una muestra representativa. N: tamaño de la población. e: margen de error (porcentaje expresado con decimales). z: puntuación z (es la cantidad de desviación estándar que una proporción determinada se aleja de la media. Para un nivel de confianza del 95%, la puntuación z es 1.96). p: es la probabilidad de éxito o proporción esperada.

Figura 16. Consentimiento informado/hoja de información al paciente.

Figura 17. Encuesta inicial al paciente.

Figura 18. Test de Pfeiffer.

Figura 19. Ficha de SFT.

Figura 20. Carta de derivación al médico de atención primaria.

Figura 21. Datos de la población mayor de 65 años que acudió a retirar su medicación a la oficina de farmacia.

Figura 22. Distribución por sexos y rangos de edad en la muestra objeto de estudio.

Figura 23. Comparativa de la distribución por franjas de edad en la población española y en la muestra objeto de estudio.

Figura 24. Distribución por sexo de la muestra.

Figura 25. Distribución por indicación de la BZ en la muestra.



Figura 26. Distribución de pacientes que utilizan una sola BZ en función de su vida media.

Figura 27. Distribución de pacientes que utilizan combinaciones de BZ en función de su indicación y vida media. H: Hipnótico. A: Ansiolítico.

Figura 28. BZ utilizadas como sedantes o hipnóticos según su semivida de eliminación.

Figura 29. BZ utilizadas para la ansiedad según su semivida de eliminación.

Figura 30. Número de pacientes en función de la duración del tratamiento con BZ o análogos.

Figura 31. Número de pacientes en función de la dosis de alprazolam utilizada.

Figura 32. Número de pacientes en función de la dosis de bromazepam utilizada.

Figura 33. Número de pacientes en función de la dosis de clorazepato dipotasio utilizada.

Figura 34. Número de pacientes en función de la dosis de diazepam utilizada.

Figura 35. Número de pacientes en función de la dosis de lorazepam utilizada.

Figura 36. Número de pacientes en función de la dosis de lormetazepam utilizada.

Figura 37. Número de pacientes en función de la dosis de zolpidem utilizada.



Figura 38. Resumen de las dosis utilizadas de cada BZ (adecuada o superior) y situación global.

Figura 39. Número de fármacos utilizados por la población de la muestra.

Figura 40. Número de interacciones con BZ detectadas en los pacientes de la muestra.

Figura 41. Porcentaje de interacciones detectadas con diferentes fármacos o grupos de fármacos.

Figura 42. Número y clasificación de las interacciones según su influencia sobre los niveles plasmáticos de BZ.

Figura 43. Distribución de los pacientes en función del efecto de la/s interacción/es en los niveles plasmáticos de BZ. (1): 1 interacción. (2): 2 interacciones.

Figura 44. Número de pacientes con reacciones adversas.

Figura 45. Clasificación del estado cognitivo de los pacientes según el número de errores cometidos tras la realización del test de Pfeiffer. 0-2: estado cognitivo normal. 3-4: deterioro cognitivo leve. 5-7: deterioro cognitivo moderado.

Figura 46. Distribución de pacientes en función de los valores analíticos GOT/GPT/GGT en los pacientes analizados.

Figura 47. Número de errores en el test de Pfeiffer al inicio y al final de la intervención en los pacientes que participaron en la deshabituación.

Figura 48. Resumen esquemático de los resultados del estudio.



Lista de abreviaturas y siglas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AF: Atención Farmacéutica

AF-FC: Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria

AMPc: Adenosin Mono Fosfato cíclico

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

BZ: Benzodiazepina

CGCOF: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Ed.

clCr: Aclaramiento de Creatina

DDD: Dosis Diaria Definida

DME: Dosis Mínima Eficaz

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5º Ed.

FC: Farmacia Comunitaria

GABA: Ácido gamma-aminobutarínico

GIAF: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica

ICSD: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño

IAM: Interacción Alimento-Medicamento

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry

IMA: Interacción Medicamento-Alimento

IMC: Índice de Masa Corporal



INE: Instituto Nacional de Estadística

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos Personales

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIAAC: Program for the International Assessment of Adult Competencies

PRM: Problemas Relacionados con los Medicamentos

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

REM: Rapid Eye Movement

RNM: Resultado Negativo asociado a la Medicación

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SNS: Sistema Nacional de Salud

SEFAC: Sociedad Española de Farmacia Comunitaria

SEGG: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología

SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

SVMFIC: Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria

TA: Trastorno de Ansiedad

UN: United Nations



RESUMEN

Introducción

Las personas mayores de 65 años constituyen un grupo de población en aumento debido a factores como son la correcta nutrición, mejora de la vivienda, sanidad ambiental y avances médicos. Los cambios fisiológicos propios del envejecimiento deben tenerse en cuenta a la hora de ajustar las dosis de los fármacos, ya que esta población es más sensible a sus efectos.

El paciente anciano suele presentar pluripatologías que precisan de tratamientos farmacológicos. El uso de distintos fármacos puede dar lugar a alteraciones en su metabolismo, ocasionando la acumulación y sobredosificación.

Las benzodiazepinas (BZ) y sus análogos son un grupo farmacológico ampliamente utilizado por la población a pesar de no estar exento de efectos secundarios como son: sedación excesiva, pérdida de memoria, alteración en la coordinación, deterioro cognitivo y riesgo de fracturas ocasionadas por el aumento de las caídas. Además, su utilización difiere de las directrices que se indican en las guías de prescripción en cuanto a posología y duración de tratamiento.

Objetivos

Objetivo general

Comprobar la influencia de la intervención farmacéutica en la mejora de la calidad de vida en una muestra representativa de población mayor de 65 años tras la deshabituación de BZ.



Objetivos específicos

Analizar el consumo de BZ en la población mayor de 65 años. Comprobar si se ajusta a las recomendaciones o si por el contrario es superior.

Comprobar si, mediante la intervención farmacéutica, se consigue deshabituarse a los pacientes dependientes de BZ (tras el análisis de datos de consumo, estado hepático y complicaciones derivadas de su uso).

Analizar si la deshabituación de BZ mejora el estado cognitivo del paciente y por tanto su estado de salud.

Metodología

El estudio se llevó a cabo en una farmacia comunitaria rural de Alicante y se estructuró en tres fases:

1ª Fase: estudio analítico longitudinal observacional retrospectivo sobre el uso de BZ. Se identificó a los pacientes que utilizaban BZ y se les invitó a participar, recogiendo los datos personales, firma de consentimiento informado, realización del test de Pfeiffer y analítica.

2ª Fase: entrevista con el paciente para informar de los resultados obtenidos e invitación a participar en el programa de deshabituación.

3ª Fase: derivación al médico de atención primaria para establecer el protocolo de deshabituación. Seguimiento farmacoterapéutico del paciente.

Resultados

Participaron en el estudio 326 pacientes, de los cuales, 112 utilizaban BZ o análogos de forma habitual (34.4%). El 39.3% de la población las utilizaba como ansiolítico, el 35.7% como hipnótico y un 4.5%



para ambos tratamientos. Las BZ de semivida intermedia fueron las más utilizadas en ambas patologías. En el 93.8% de los pacientes se excedía el tiempo recomendado de utilización y en el 32.7% excedían la dosis recomendada para adultos mayores. Se detectó deterioro cognitivo leve en el 26.8% y moderado en el 10.7% de la muestra.

Solo 11 pacientes aceptaron participar en el programa de deshabituación (9,8%), consiguiéndolo 3 de ellos (33.3%). En todos los casos de los pacientes que se deshabituaron se obtuvieron menos errores al realizar el test de Pfeiffer (estado cognitivo).

Conclusiones

El tiempo de utilización de BZ por la población mayor de 65 años excede las recomendaciones en la mayoría de los casos, utilizándose dosis inapropiadas y unidos a otros fármacos que pueden provocar acumulación en el organismo. El efecto farmacológico puede ser mayor al esperado, dando lugar a un peor estado de salud del paciente.

La deshabituación de estos fármacos mejora el estado cognitivo del paciente y elimina las reacciones adversas derivadas de su uso.

La adecuada comunicación entre profesionales sanitarios puede conseguir mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos, mejorando la calidad de vida del paciente.



SUMMARY

Introduction

People older than 65 years old constitute an increasing population group due to factors such as proper nutrition, housing improvement, environmental health and developments in Medicine. Considering that this population is more sensitive to drugs effects, physiological changes inherent to aging must be taken into account when adjusting its doses.

Elderly patients usually present multiple pathologies that require pharmacological treatments. The use of different drugs can provoke alterations in their metabolism, causing accumulation and overdose.

Benzodiazepines (BZ) and their analogues are a pharmacological group widely used by the entire population even though they are not free of side effects such as: excessive sedation, memory loss, impaired coordination, cognitive decline and risk of fractures caused by falls. In addition, their use differs from the guidelines indicated in the patient information leaflet in terms of dosage and duration of treatment.

Objectives

General objective

To verify the influence of pharmaceutical intervention in the improvement of standard of living in a representative sample of population older than 65 years after BZ cessation.

Specific objective

To analyze the BZ consumption in people older than 65 years old.



To check whether BZ consumption adjusts recommendations or to the contrary, it is higher.

To check whether, by means of pharmaceutical intervention, it is possible to detoxify BZ-dependent patients, by testing consumption data, liver status and complications derived from its use.

To analyze whether the BZ cessation improves the cognitive state of the patient and therefore their health condition.

Methodology

The study was carried out in a rural pharmacy in Alicante and was structured in three phases:

Phase 1. Retrospective observational longitudinal analytical study on the use of BZ. Patients who used BZ were identified and invited to participate, collecting personal data, signing the informed consent, and performing the Pfeiffer test and analysis.

Phase 2. Interview with the patient to report the results and invitation to participate in the cessation program.

Phase 3. Referral to the primary care assistance to establish the cessation plan. Pharmacotherapeutic monitoring of the patient.

Results

326 patients participated in the study, which 112 used BZ or an analogous on a regular basis (34.4%). 39.3% of the group used them as an anxiolytic, 35.7% as a hypnotic and 4.5% for both treatments.

Only 11 patients agreed to participate in the cessation program (9.8%), and 3 of them achieve the withdrawal (33.3%). It obtained fewer errors in the Pfeiffer test (cognitive state) with all patients with have achieved the withdrawal, than the rest of the group.



Conclusions

The using time of BZ exceeds recommendations in most cases of population older than 65 years old, and BZ are used in inappropriate doses and at the same time with other drugs that can cause accumulation in body. The pharmacological effect may be greater than expected, leading to a worse the patient's state of health.

The cessation of this type of drug improves the patient's cognitive state and eliminates adverse reactions derived from its use.

Suitable communication with healthcare professionals can improve the effectiveness of pharmacological treatments, improving life quality of the patient.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótopos en pacientes mayores de 65 años

Introducción y Justificación

1 INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN





Introducción y Justificación

Las personas mayores de 65 años constituyen en la actualidad un grupo de población en aumento en los países desarrollados (Armijo y Sánchez, 2008). Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la cifra de personas mayores de 65 años en España aumenta cada año, llegando para el año 2019 a ser el 19.4% de la población.

En la práctica diaria en la oficina de farmacia, podemos comprobar cómo la utilización de algunos fármacos como son las benzodiazepinas (BZ) dista mucho de las directrices que se indican en las guías de prescripción en cuanto a posología y duración del tratamiento (CGCOF, 2019).

Las BZ son un tipo de fármacos utilizados desde rangos de edad cada vez más bajos y su consumo se ve aumentado en los últimos años de la vida. Su prescripción se ha visto incrementada año tras año debido a su rápida acción, tolerancia y bajo coste para la sanidad (Fernández y cols., 2002), aunque estos fármacos no están exentos de efectos secundarios como son: sedación excesiva, pérdida de memoria, alteración en la coordinación, deterioro cognitivo y riesgo de fracturas ocasionadas por el aumento de las caídas (Barberá y cols., 2007).

En el paciente anciano encontramos frecuentemente pluripatologías que precisan de distintos tratamientos farmacológicos. El consumo simultáneo de 5 o más medicamentos, que supera incluso a los indicados clínicamente, es conocido como polimedicación o polifarmacia, y puede provocar alteraciones en la vía metabólica, causando la acumulación y sobredosificación de algunos de ellos, y dando lugar a efectos indeseables (Buitrago, 2013).

Con el aumento de la edad del paciente, es común la aparición de cambios biológicos que pueden dar lugar a modificaciones en la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos, viéndose afectada



Introducción y Justificación

la concentración de estos en sangre y, por tanto, su acción farmacológica (Sepúlveda y cols., 2002).

La mayor propensión a efectos secundarios en los ancianos se debe principalmente a (CGCOF, 2019):

- Deficiencias en la biotransformación hepática, dando lugar a la acumulación del fármaco.
- Sensibilidad aumentada a la acción farmacológica: los ancianos son más sensibles que otros grupos poblacionales, tanto a los efectos beneficiosos como a los perjudiciales de los fármacos, incluso a dosis más bajas.

Las deficiencias en la biotransformación hepática pueden dar lugar a que se duplique la semivida de ciertas BZ (CGCOF, 2019) mientras que la sensibilidad aumentada a la acción farmacológica se debe a cambios farmacodinámicos en los receptores de los fármacos (Castelden y cols., 1977).

Las BZ se metabolizan a nivel hepático por vía oxidativa y conjugativa. La vía oxidativa produce metabolitos activos con una vida media plasmática mayor que el compuesto inicial, que se conjugan con el ácido glucurónico para su inactivación y eliminación, mientras que la vía conjugativa no da lugar a metabolitos activos. Por este motivo, en pacientes mayores y con hepatopatías estarán indicadas las BZ que se metabolicen por conjugación, tales como lorazepam, lormetazepam y oxazepam (Hurlé y cols., 2008).

El uso de BZ durante periodos largos está desaconsejado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), siendo su recomendación de máximo 1 mes para patologías de insomnio e inferior a 3 meses para la ansiedad, incluyendo el tiempo



Introducción y Justificación

necesario para su retirada. Cuando los tiempos de utilización son superiores, es frecuente la aparición de dependencia, por lo que su retirada se dificulta (Tsunoda y cols., 2010).

Existen varios estudios en la Comunidad Valenciana que reconocen el mal uso que se hace de las BZ en la población (Velert y cols., 2006; Barberá y cols., 2008) y de cómo el trabajo interdisciplinar entre médicos y farmacéuticos puede adecuar el uso de BZ en ancianos (Velert, 2011).

La farmacia comunitaria es un establecimiento sanitario de fácil acceso para la población y con profesionales sobradamente preparados para realizar atención farmacéutica y ofrecer al paciente la información sanitaria necesaria sobre el correcto uso de los medicamentos, detectar interacciones, efectos secundarios y comprobar que el tiempo de uso no excede de las recomendaciones. Además, el farmacéutico, debe reconocer las alteraciones y limitaciones propias de su edad que presenta el paciente anciano y saber diferenciarlas de las ocasionadas por el uso de fármacos. Este profesional sanitario, en su estrategia de atención farmacéutica, podrá, por tanto, contribuir desde la farmacia, ayudando al paciente en la deshabituación de BZ, para mejorar así el uso de este grupo de fármacos en la población y la calidad de vida del paciente.

Mediante este estudio se pretende adecuar el uso de las BZ en pacientes mayores de 65 años desde la farmacia comunitaria, eliminando la prescripción de este grupo de fármacos cuando su utilización excede las recomendaciones, siempre bajo la supervisión del médico. Asimismo, se incluye el objetivo de realizar educación sanitaria a los pacientes, para informales de los peligros que el uso



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótopos en pacientes mayores de 65 años

Introducción y Justificación

continuado de estos medicamentos puede tener sobre su salud, en cuanto al deterioro cognitivo y al riesgo de fracturas.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótopos en pacientes mayores de 65 años

Marco Conceptual

2 MARCO CONCEPTUAL





Marco Conceptual

2.1 El paciente anciano, situación actual

El aumento de la esperanza de vida es uno de los grandes avances del último siglo. En el año 2015, había 901 millones de personas mayores de 65 años en el mundo, lo que representa el 12.3% de la población total (UN, 2015). A principios del siglo XX, la esperanza de vida era de 45 años y, actualmente, está en torno a los 82 años (INE, 2020). Factores como la nutrición, la mejora de la vivienda, la sanidad ambiental y la medicina son determinantes para el aumento de esta esperanza de vida (Singh, 2012; Pérez-Díaz y cols., 2014).

Las personas mayores de 65 años constituyen en la actualidad un grupo de población en aumento en los países desarrollados (Armijo y Sánchez, 2008). Si observamos las cifras del INE, podemos comprobar cómo la cifra de personas mayores de 65 años ha ido creciendo desde 2014, tanto a nivel nacional como en la Comunidad Valenciana, siendo en 2015 el 18.53% y llegando para el año 2019 a constituir el 19.4% de la población (figura 1).

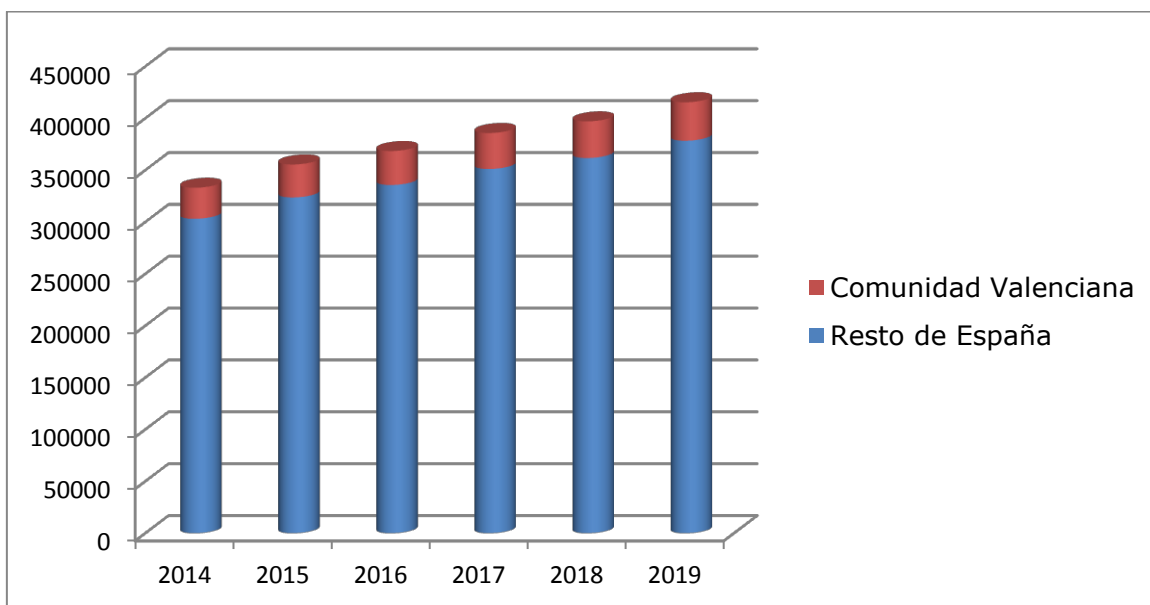


Figura 1. Aumento de la población mayor de 65 años desde 2014 hasta 2019 en España (INE, 2020).



Marco Conceptual

Los indicadores demográficos para el año 2019 del Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana (tabla 1) nos permiten observar algunos parámetros como son:

| | |
|------------------------------------|--------------|
| Dependencia | 54.86 |
| Longevidad | 44.1 |
| Maternidad | 19.1 |
| Tendencia | 82.3 |
| Renovación población activa | 77.9 |
| Envejecimiento | 152.3 |

Dependencia: $(\text{Pob.} < 15 \text{ años} + \text{Pob.} > 64 \text{ años}) / \text{Pob. de 15 a 64 años} \times 100$. Relación entre el grupo de población activa y los grupos de individuos económicamente dependientes.

Longevidad: $(\text{Pob.} > 74 \text{ años} / \text{Pob.} > 64 \text{ años}) \times 100$. Indicador del envejecimiento demográfico. Permite medir el grado de supervivencia de los ancianos.

Maternidad: $(\text{Pob. de 0 a 4 años} / \text{Mujeres de 15 a 49 años}) \times 100$. Población menor de cinco años respecto de las mujeres en edad fértil. Puede considerarse una aproximación a la tasa global de fecundidad.

Tendencia: $(\text{Pob. de 0 a 4 años} / \text{Pob. de 5 a 9 años}) \times 100$. Indicador de la dinámica demográfica. Para valores >100 refleja descenso de la natalidad, menor crecimiento demográfico y envejecimiento.

Renovación población activa: $(\text{Pob. de 20 a 29 años} / \text{Pob. de 55 a 64 años}) \times 100$. Relación tamaño grupos en edad de incorporarse a la actividad con los que se produce la salida.

Envejecimiento: $(\text{Pob.} > 64 \text{ años} / \text{Pob.} < 15 \text{ años}) \times 100$. Relación población dependiente anciana con población infantil.

Tabla 1. Indicadores demográficos Comunidad Valenciana (Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana, 2019).



Marco Conceptual

De la anterior tabla, prestaremos especial atención a dos parámetros, longevidad y envejecimiento, parámetros relacionados con el grado de supervivencia de los ancianos. Podemos observar que, para el parámetro longevidad, los datos muestran un valor de 44.1, lo que nos indica que el 44.1% de la población mayor de 64 años tiene más de 74 años. En cuanto al parámetro envejecimiento, observamos un valor de 152.3, lo que implica que existe una mayor proporción de población mayor de 64 años que población menor de 15 años (aproximadamente 3:2), es decir, nos encontramos ante una población envejecida.

En España, las personas mayores siguen teniendo un nivel cultural bajo según los resultados del informe PIAAC (Program for the International Assessment of Adult Competencies), lo que supone, en términos de salud, una peor educación sanitaria para este grupo poblacional (OCDE, 2013).

2.2 Envejecimiento

El envejecimiento se define como la suma de todas las alteraciones que se producen en el organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte. Su inicio no tiene una edad cronológica, sino que se produce en algún momento indeterminado de la madurez y su progresión es individual, por lo que es difícil que coincidan la edad cronológica (tiempo desde el nacimiento) y la edad fisiológica (capacidad funcional). Podemos dividir la vida humana en un primer proceso evolutivo que acaba con la madurez y un segundo proceso involutivo que se identifica con el envejecimiento (cuando el cuerpo llega a la madurez fisiológica y el índice catabólico es mayor que el índice anabólico de regeneración celular).



Marco Conceptual

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera mayores a aquellos individuos de 60 años o más; sin embargo, en la mayoría de los países desarrollados se acepta la vejez como la etapa que empieza alrededor de los 65 años, coincidiendo con la jubilación, y que acaba con la muerte (SEGG, 2007).

El envejecimiento conlleva una serie de alteraciones físicas y psíquicas en los individuos, entre las que podemos destacar (SEGG, 2007):

- ✓ Deterioro funcional y sistemático del individuo ocasionado por el desgaste de la actividad de su vida.
- ✓ Menor adaptabilidad al disminuir los mecanismos de reserva funcional de los sistemas orgánicos.
- ✓ Propensión a enfermar debido a la vulnerabilidad orgánica y psíquica.
- ✓ Disminución de la independencia social y menor capacidad de ser autónomos.
- ✓ Aislamiento, con tendencia a la soledad, consecuencia de las pérdidas humanas y de la escasa disponibilidad de recursos psicofísicos para mantener las relaciones con otras personas.
- ✓ Sensación de hallarse al final de la existencia debido a la menor vitalidad y capacidad personal.

2.2.1. Cambios asociados al envejecimiento

En términos biológicos, el envejecimiento es un proceso que se caracteriza esencialmente por la pérdida de mecanismos de reserva, lo que implica una mayor vulnerabilidad a los estímulos. Los cambios aparecidos con el envejecimiento tienen una mayor repercusión en el metabolismo energético y en la reserva funcional orgánica (OMS, 2015).



Marco Conceptual

En este proceso biológico natural se producen unas modificaciones orgánicas que dan lugar a un deterioro de las capacidades funcionales. En el paciente anciano se producen una serie de cambios fisiológicos generales como son (Arbonés y cols., 2003):

- Atrofia de órganos y tejidos (hiperpigmentación e hiperqueratosis, atrofia en los sentidos).
- Infiltración de grasa y aumento de los depósitos de glucógeno.
- Alteración en la permeabilidad celular.

Todos estos cambios darán lugar a alteración en la estructura del colágeno, en tejidos conjuntivo y conectivo y, en consecuencia, degeneración articular, artrosis, alteración del equilibrio, etc.

Al analizar, de forma más específica, los cambios asociados al envejecimiento, encontramos que se pueden producir a distintos niveles:

1. Cambios en la composición corporal.

- Aumento y redistribución de la masa grasa.
- Descenso de la masa magra.
- Disminución del contenido de agua.
- Disminución del contenido mineral óseo.
- Pérdida de tejido metabólicamente activo, por lo tanto, disminución del metabolismo basal.
- Aumento del índice de masa corporal (IMC) debido a la pérdida de talla.

En la tabla 2 se muestra una comparativa de la composición corporal en adultos jóvenes y ancianos:



Marco Conceptual

| | Adulto joven | Anciano |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Masa grasa | 15% | 30% |
| Masa magra | 45% | 27% |
| Agua | 70% | 40% |
| Tejido óseo (Calcio) | ≈1200 g | Hasta 40% menos |
| Metabolismo basal | | 10-20% menos |
| IMC | 20 y 25 kg/m ² | 23 y 28 kg/m ² |

Tabla2. Comparativa de la composición corporal entre un adulto joven y un anciano (adaptado de Martínez-De Victoria, 2016 y OMS, 2015).

2. Cambios en órganos y tejidos.

- Sistema digestivo: pérdida de dentición, menor salivación, atrofia de la mucosa, menor respuesta peristáltica, reflujo, reducción del tamaño y funciones hepáticas y pancreáticas, tendencia a gastritis atrófica, menor absorción a nivel intestinal por el acortamiento de las vellosidades, tendencia a la aparición de divertículos y alteraciones en la motilidad (Arbonés y cols., 2003; Barao y cols., 2017). Debe tenerse en cuenta que la mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado y, en los casos en que se produzca insuficiencia hepática, si la actividad enzimática y el flujo sanguíneo se ve disminuido, la eliminación de fármacos también podrá verse afectada (en especial los biotransformados por reacciones de fase I: oxidación, reducción e hidrólisis). En cambio, los que son biotransformados por fase II (conjugación), no se verán afectados (Arbonés y cols., 2003).



Marco Conceptual

- Sistema osteoarticular: la musculatura y el sistema óseo en el paciente anciano se ven mermados, lo que dificulta la autonomía (Lasheras y cols., 2000).
- Sistema renal: el número de nefronas se ve disminuido y, por tanto, se reduce el filtrado glomerular y con ello la capacidad renal de concentrar la orina. Puede aumentarse el riesgo de deshidratación (Olivares y cols., 2001). La disminución de la función renal y, por tanto, de su flujo sanguíneo, conduce a un menor aclaramiento de creatina (clCR, < 50 ml/min) (relacionado con la pérdida muscular) y a un descenso del filtrado glomerular (pudiendo verse afectada la eliminación de sustancias de desecho, entre ellas los fármacos) (Arbonés y cols., 2003).
- Sistema cardiovascular: puede producirse hipertrofia cardíaca, por lo que disminuye la capacidad de contracción del miocardio y, con ello, la perfusión de determinados órganos. Con relativa frecuencia, puede aparecer insuficiencia cardíaca, como consecuencia de la aparición de calcificaciones, fibrosis, aumento de colágeno intersticial, pérdida de respuesta en los receptores adrenérgicos β , menor actividad del eje renina-angiotensina, pérdida de funcionalidad en baroreceptores, desequilibrio entre factores de coagulación, etc., que conducirá a la pérdida de funcionalidad del corazón (Arbonés y cols., 2003). Además, la pérdida de elasticidad de los vasos sanguíneos incrementa la resistencia periférica y contribuye a la hipertensión arterial. Por último, la actividad de los receptores LDL disminuye con la edad, por lo que el colesterol y los triglicéridos plasmáticos aumentan (Zarit y Zarit, 1989).
- Sistema respiratorio: posible aparición de insuficiencia respiratoria, debido a la debilidad en los músculos respiratorios y las



Marco Conceptual

alteraciones a nivel de la columna (calcificaciones en los cartílagos y tendones, desviación, disminución en la respuesta, etc.).

- Sistema nervioso: el número de células del sistema nervioso disminuye, por lo que se produce enlentecimiento de los movimientos, disminución de la memoria y puede aparecer temblor senil (Solera, 2013a). También es frecuente la disminución de la fase REM (*rapid eye movement*) del sueño (sueño reparador), pudiendo dificultar la adaptación al entorno (Arbonés y cols., 2003). A nivel del sistema sensorial, también se producen cambios como son: disminución de la agudeza visual, deterioro del olfato y del gusto, pérdida auditiva y pérdida de reflejos (Yamazaki y cols., 2016).

- Sistema inmune: disminución de la inmunidad a consecuencia del menor aclaramiento de antígenos, toxicidad de macrófagos frente a células cancerosas, aumento de linfocitos T de memoria, menor reactividad frente a antígenos exógenos, mayor respuesta autoinmune, etc. (Arbonés y cols., 2003).

- Sistema endocrino: resistencia a la insulina, tendencia al hipotiroidismo y, en general, menor producción hormonal (Arbonés y cols., 2003).

3. Cambios metabólicos.

El metabolismo basal disminuye en un 10-20% entre individuos jóvenes y ancianos. En especial, el metabolismo de los hidratos de carbono se ve alterado y, según los datos del estudio di@bet.es (Soriguer y cols., 2011), la prevalencia de diabetes tipo 2 es mayor, entre el 30-33%. De este estudio se concluye que la diabetes acelera el envejecimiento del individuo.



Marco Conceptual

4. Cambios psicosociales.

Junto al envejecimiento pueden surgir problemas socioeconómicos, pérdida de familiares o amigos, disminución de la autoestima o abandono de la actividad laboral, que pueden conducir a aislamiento y depresión (SEGG, 2007).

5. Presencia de enfermedades.

En el paciente anciano encontramos frecuentemente pluripatologías que precisan de distintos tratamientos farmacológicos. Los diferentes fármacos empleados pueden competir por el mismo receptor, afectándose, por tanto, el metabolismo esperado y provocando la acumulación y sobredosificación de algunos de ellos, dando lugar a efectos indeseables (Sepúlveda y cols., 2002).

6. Cambios en la actividad física.

Las limitaciones de movilidad de las personas mayores conducen a pérdida de elasticidad, tono y masa muscular (OMS, 2015).

2.2.2. Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el anciano

Los cambios biológicos que se producen con el aumento de la edad pueden afectar a la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos (Sepúlveda y cols., 2002) y provocar cambios en la concentración en sangre de estos, aumentando el riesgo de reacciones adversas. Además, la pluripatología que estos pacientes suele padecer conduce a una polifarmacia, que también puede aumentar la frecuencia de estas reacciones adversas.

La variabilidad entre los pacientes en cuanto a sus capacidades metabólicas requeriría de una adaptación posológica adecuada a cada paciente de forma individual (De Paz y Guerra, 1994).



Marco Conceptual

2.2.2.1. *Modificaciones farmacocinéticas*

Diferentes estudios indican que los procesos farmacocinéticos más afectados en esta población son la distribución y, sobre todo, la eliminación (Herrera y Montero, 2005). Pero cabe destacar que con la edad se producen cambios en todos los procesos farmacocinéticos:

✚ Absorción: en el paciente anciano, el pH del estómago aumenta, se retrasa el vaciado gástrico y disminuye la motilidad y el flujo sanguíneo intestinal (Arriola y cols., 2009). La absorción podrá verse aumentada cuando se utilicen medicamentos con un marcado efecto de primer paso. También hay que tener en cuenta las posibles intervenciones en el tracto gastrointestinal.

✚ Distribución: debe considerarse cuando se utilicen fármacos que se distribuyen por el agua corporal (disminuida en este grupo de población). Si se calcula la dosis del fármaco en función del peso podría dar lugar a una intoxicación, debido a su acumulación en la grasa corporal. Es importante tener en cuenta la posible desnutrición en este grupo poblacional, que lleva asociada una hipoalbuminemia, con riesgo de intoxicación por fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas. Además, en el caso concreto de las BZ, debemos tener en cuenta que son fármacos liposolubles, por lo que su distribución puede estar afectada y tender a su acumulación en los depósitos grasos, viéndose incrementada su semivida de eliminación (Arriola y cols., 2009).

✚ Metabolismo: a este nivel es importante tener en cuenta la gran variabilidad entre individuos. El metabolismo a nivel hepático dependerá del buen estado funcional del hígado; en las personas mayores, la masa y flujo hepático se pueden ver reducidos en relación al peso del paciente. Así, la vida media del fármaco dentro del organismo podría aumentarse debido al enlentecimiento del



Marco Conceptual

metabolismo o por el consumo de otras sustancias (tabaco o alcohol) o fármacos (CGCOF, 2019; Stockley, 2007).

Las BZ se metabolizan en el hígado por dos vías: la oxidativa y la conjugativa. Los metabolitos producidos en su descomposición por la primera vía suelen tener actividad y perdurar en el tiempo a nivel plasmático. Para eliminar estos metabolitos del organismo, deberán unirse al ácido glucurónico. Esta vía puede verse reducida por la presencia de enfermedades hepáticas, inhibidores metabólicos o por la edad. En cambio, la vía conjugativa no da lugar a metabolitos activos, por lo que los fármacos que se metabolicen por esta vía están especialmente indicados en pacientes con hepatopatías o en pacientes ancianos. Las BZ que utilizan esta última vía metabólica (lorazepam, lormetazepam y oxazepam) serían las indicados en la población anciana con el objetivo de minimizar las reacciones adversas (Hurlé y cols., 2008).

✚ Excreción: el proceso de excreción es el mayor responsable de las reacciones adversas en el anciano, afectando tanto a la eliminación de fármacos como de sus metabolitos, debido a la degeneración renal. Por ello, deberá ajustarse la dosis del fármaco en función del $clCr$ (Garjón, 2009). En condiciones de normalidad, el $clCr$ es de 20-25 mg/Kg/24 h en hombres y 15-20 mg/Kg/24 h en mujeres. Para corregir en función de la edad se utiliza la fórmula de Cockroft-Gault (Jabary y cols., 2006).

$$clCr = \frac{(140 - edad) \times (peso \text{ en } kg)}{72 \times creatina \text{ sérica} (mg/100ml)}$$

Figura 2. Fórmula de Cockroft-Gault para hombres, multiplicado por 0.85 para mujeres (Jabary y cols., 2006).

La eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación de BZ.



2.2.2.2. *Modificaciones farmacodinámicas*

Con la edad, algunos receptores de los órganos pueden verse modificados en número y sensibilidad, haciendo que se vea alterado el inicio, mantenimiento y duración de la acción de los fármacos, independientemente de los niveles plasmáticos de los mismos. Los sistemas más afectados por estas modificaciones son el sistema nervioso central (SNC) y el sistema cardiovascular.

La degeneración a nivel cerebral y la disminución del número de receptores de neurotransmisores potencia la acción de ciertos fármacos a nivel del SNC, como es el caso de los psicótrópos. Además, el menor número de receptores β -adrenérgicos y la menor síntesis de adenosil monofosfato cíclico (AMPC) en mayores, aumenta la respuesta de los fármacos tanto estimulantes como bloqueantes (Nolan y O'Malley, 1980). Se ha visto que la alteración de estos receptores β -adrenérgicos da lugar a un aumento en la sensibilidad de fármacos que actúan sobre SNC como son las BZ, los sedantes y los analgésicos (Cook y cols., 1984).

También se han observado alteraciones en la termorregulación y estabilidad postural en el anciano provocadas por diferentes fármacos, entre los que se encuentran las BZ (Feely y Coakley, 1990).

2.2.3. *Recomendaciones farmacológicas en el anciano*

El objetivo del uso racional del medicamento es conseguir el mejor resultado terapéutico con el menor número de fármacos, a la menor dosis y durante un período de tiempo corto, siendo el coste del mismo razonable. En la práctica diaria es común la continua adición de principios activos al tratamiento del paciente, llevando a un uso



Marco Conceptual

excesivo de fármacos que, en ocasiones, conduce a incumplimiento (Alonso y cols., 2006; Bacigalupo y cols., 2018).

El uso racional del medicamento es fundamental en la población en general. En el paciente anciano, debido a la pluripatología que presenta y a las características especiales de este grupo de población, este uso racional se hace más importante todavía y el tratamiento prescrito debe ser estudiado y analizado para tener el mejor efecto terapéutico posible (Arriola y cols., 2009; Beers y cols., 1991; Hanlon y cols., 2002).

Podemos considerar como inapropiados en el anciano aquellos fármacos con las siguientes características:

- I. Utilidad terapéutica baja: no se ha demostrado su utilidad terapéutica en ensayos clínicos controlados.
- II. Fármacos no indicados: no existe patología que justifique su uso.
- III. Potencialmente inadecuados: contienen algún principio activo que no debe ser utilizado en personas mayores, la dosis empleada es excesiva o se utilizan durante un tiempo mayor al indicado.

| Utilidad terapéutica baja | No indicados | Inadecuados |
|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Antivaricosos tópicos | Placebos | Hipnóticos y sedantes |
| Protectores capilares | Ansiolíticos en hipertensión arterial | BZ de acción larga |
| Vacunas asociadas | Tratamientos indefinidos | Meprobamato |



Marco Conceptual

| | | |
|--|---------------------|--|
| AINEs tópicos | Fármacos en cascada | Barbitúricos de acción corta |
| Psicoanalépticos | | Antidepresivos |
| Expectorantes | | Amitriptilina |
| Antiespasmódicos | | Asociaciones antidepresivos - antipsicóticos |
| Alcaloides | | Antihipertensivos |
| Antihemorroidales sin corticoides | | Metildopa, propranolol, reserpina |
| Antibióticos con sulfamidas tópicos | | Analgésicos |
| Andrógenos asociados a hormonas | | Dextropropoxifeno |
| Antisépticos urinarios | | Pentazocina |
| Corticoides sistémicos | | AINEs |
| Antibióticos asociados | | Indometazona |
| Relajantes musculares | | Antidiabéticos orales |
| Hipnóticos y sedantes asociados | | Clorpropamida |
| Psicolépticos asociados a psicoanalépticos | | Tratamientos de demencia |
| Antiasmáticos asociados | | Isoxsuprina |



Marco Conceptual

| | |
|---------------------------------|---|
| Corticoides con antiinfecciosos | Antiagregantes plaquetarios |
| | Dipiridamol |
| | Relajantes musculares antiespasmódicos |
| | Ciclobenzaprina, metocarbamol, carisoprodol |
| | Se deben evitar determinadas dosis de: Hipnóticos-sedantes Antipsicóticos Antihipertensivos Anti-H2 |

Tabla 3. Fármacos inapropiados en ancianos (adaptado de INSALUD 1994; Blasco y cols., 2008; Beers y cols. 1991).

En 1991, Beers y cols. desarrollaron los Criterios Explícitos de Medicación Inadecuada en adultos mayores residentes en asilos. Posteriormente, un consejo de expertos actualizó y amplió los conceptos allí recogidos. En 2003, Fick y cols. actualizaron esta información, siendo esta la que se utiliza en la actualidad, junto con los criterios de STOPP/START descritos en 2008 por un grupo de expertos (Delgado y cols., 2015). En este texto de consenso se recogen las BZ de vida media-larga como fármacos inapropiados para su uso en ancianos cuando se utilizan durante periodos de tiempo superiores a un mes, debido al riesgo que presentan de provocar



Marco Conceptual

sedación, confusión, pérdida de equilibrio y riesgo de caídas (Beers, 1997; Oscanoa, 2005; Fick y cols., 2003; Gallagher y cols., 2008).

2.3 Ansiedad e insomnio

2.3.1. Ansiedad

Definición de ansiedad

La ansiedad es un signo subjetivo referido por el paciente como angustia, irritabilidad, aprensión o miedo ante situaciones cotidianas de la vida, que puede verse acompañado de síntomas como son inquietud, fatiga, falta de concentración, irritabilidad, temblores, palpitaciones, taquicardia, rubor o insomnio (Sandín y Chorot, 1995; Gámez y Sánchez-Bujalón, 2011). También se puede definir como un estado emocional (nerviosismo) del paciente derivado de una preocupación (Sicras-Mainar y cols., 2009).

Se produce como consecuencia de una mayor excitación del SNC en respuesta a ciertos estímulos o también a causa de algún trastorno mental (Baronet, 2010).

Dependiendo de su intensidad e influencia sobre la vida del individuo, puede ser considerada como una reacción normal (señal de alerta ante estímulos potencialmente perjudiciales) o patológica (merma las capacidades del paciente) (Moch, 2009).

Es un trastorno psiquiátrico muy frecuente en la población adulta en España, con una prevalencia del 6.2%, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (Bernaldo de Quirós y cols., 2012). Se calcula que el 20% de la sociedad desarrollará ansiedad a lo largo de la vida (Barrondo-Barrondo y cols., 2008).



Neurobiología de la ansiedad

La ansiedad provoca una respuesta fisiológica regulada por el sistema nervioso autónomo (SNA). Ante una situación de estrés, el hipotálamo aumenta el tono simpático liberándose catecolaminas desde la médula suprarrenal hacia las vías adrenérgicas, modulando así la respuesta simpática. En esta situación, estructuras como la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal son estimuladas, produciéndose una alteración en las emociones (aparece el miedo y la ansiedad), mientras que se produce una inhibición a nivel del núcleo accumbens y, como consecuencia, una disminución de la liberación del ácido gamma-aminobutárico (GABA), aumentando la actividad del SNC (Granados y Sánchez-Bujalón, 2011).

Causas de la ansiedad

Existen varios factores desencadenantes de trastornos de ansiedad (TA):

Factores biológicos

Existen pacientes con una predisposición genética (personas con hipersesibilidad neurobiológica) a padecer TA, así como pacientes con perfiles de personalidad característicos que condicionan su aparición (personas tímidas, introvertidas, etc.) (Martínez-Barrondo y cols., 2008).

Factores psicosociales

La probabilidad de desarrollar ansiedad aumenta cuando los sujetos refieren problemas de relación con los demás: académicos, laborales o económicos. Existen agentes desencadenantes como pueden ser accidentes, pérdidas u otras situaciones de estrés que también aumentan la prevalencia de ansiedad (Reyes-Tica, 2010).



Marco Conceptual

En España, el proyecto ESEMeD relacionó la probabilidad de padecer algún TA con las características sociodemográficas de la población (Haro y cols., 2006) (tabla 4).

| FACTOR SOCIODEMOGRÁFICO | | PREVALENCIA (IC del 95%) |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|
| Sexo | Varón | 2.5 |
| | Mujer | 7.6 |
| Edad (años) | 18-24 | 7.8 |
| | 25-34 | 4.2 |
| | 35-49 | 4.5 |
| | 50-64 | 6.0 |
| | >65 | 3.9 |
| Estado civil | Casado o en pareja | 5.0 |
| | Previamente casado | 7.1 |
| | Nunca casado | 4.8 |
| Educación (años) | 5-8 | 5.7 |
| | 9-12 | 5.0 |
| | >13 | 4.7 |
| Empleo | Empleo remunerado | 4.5 |
| | Desempleado | 7.8 |
| | Jubilado | 3.9 |
| | Ama/o de casa | 6.6 |
| | Estudiante | 4.5 |
| | Baja maternal | 7.3 |
| | Discapacidad | 9.0 |

Tabla 4. Prevalencia de padecer cualquier TA según factores sociodemográficos (Haro y cols., 2006). IC: Intervalo de confianza.

Clasificación de la ansiedad

Como hemos comentado anteriormente, la ansiedad es un estado emocional natural del ser humano, pero cuando se prolonga en el tiempo o se produce sin un motivo aparente se considera un estado patológico. Las diferencias entre ambos tipos de ansiedad quedan reflejadas en la tabla 5 (Fernández-López y cols., 2012).



Marco Conceptual

| Ansiedad fisiológica | Ansiedad patológica |
|------------------------------------|---|
| Presencia de amenaza | No existe amenaza o es desproporcionada |
| Respuesta proporcional al estímulo | Respuesta desproporcionada al estímulo |
| Limitada en el tiempo | Tiempo de duración excesivo |
| Menor componente somático | Mayor componente somático |
| Respuesta de adaptación | Respuesta excesiva |

Tabla 5. Diferencias entre ansiedad fisiológica y ansiedad patológica (Fernández-López y cols., 2012).

Los TA aparecen reflejados en la quinta edición del Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) (tabla 6).

309.21 (F93.0) Trastorno de ansiedad por separación

313.23 (F94.0) Mutismo selectivo

300.29 (F40.2) Fobia específica (F40.218) Animal especificar si:

(F40.228) Entorno natural

(F40.230) Miedo a la sangre

(F40.231) Miedo a las inyecciones

(F40.232) Miedo a otra atención médica

(F40.233) Miedo a una lesión



(F40.248) Situacional

(F40.298) Otra

300.23 (F40.10) Trastorno de ansiedad social (fobia social)

300.01 (F41.0) Trastorno de pánico

300.22 (F40.00) Agorafobia

300.02 (F41.1) Trastorno de ansiedad generalizada

293.84 (F06.4) Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica

300.09 (F41.8) Otro trastorno de ansiedad especificado

300.00 (F41.9) Otro trastorno de ansiedad no especificado.

Tabla 6. Clasificación TA según el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

La OMS clasificó los TA en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (tabla 7), definiéndolos como trastornos neuróticos secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (OMS, 1992).

F40. Trastornos de ansiedad fóbica

F40.0 Agorafobia

F40.1 Fobias sociales



Marco Conceptual

F40.2 Fobias específicas (aisladas)

F40.8 Otros trastornos de ansiedad fóbica

F40.9 Trastorno de ansiedad fóbica sin especificación

F41 Otros trastornos de ansiedad

F41.0 Trastorno de pánico

F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada

F41.2 Trastorno mixto ansioso- depresivo

F41.3 Otro trastorno mixto de ansiedad

F41.8 Otros trastornos de ansiedad especificados

F41.9 Trastorno de ansiedad sin especificación

F42 Trastorno obsesivo- compulsivo

F43 Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación

F43.0 Reacción a estrés agudo

F43.1 Trastorno de estrés post- traumático

F43.2 Trastorno de adaptación

F43.8 Otras reacciones a estrés grave

F43.9 Reacción a estrés grave sin especificación

F44 Trastornos disociativos

F45 Trastornos somatomorfos

F48 Otros trastornos neuróticos

Tabla 7. Clasificación CIE-10 de los TA (OMS, 1992).



Tratamiento de la ansiedad

La estrategia terapéutica utilizada en el tratamiento de los TA pretende conseguir aliviar sus síntomas, prevenir las recidivas y evitar las secuelas. En este sentido, cualquier tratamiento utilizado debe restaurar la salud, mejorar la calidad de vida, reducir la discapacidad y preservar la autonomía (Mckay y cols., 2012).

En la práctica clínica, el tratamiento habitual de la ansiedad se realiza con medicamentos ansiolíticos, que actúan específicamente sobre regiones determinadas del SNC provocando la sedación y, por tanto, eliminando la excitabilidad que presentan los pacientes, pero sin inducir el sueño (Estada y Piña, 2008). El arsenal terapéutico utilizado incluye antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y BZ (Baronet, 2010).

Según la Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC), los fármacos ansiolíticos quedan recogidos en el grupo N05B. Dentro de este grupo encontramos diferentes subgrupos (CGCOF, 2020):

- N05BA: derivados de la BZ. Actualmente son el tratamiento de primera elección para pacientes con ansiedad. Incluye fármacos como son diazepam, oxazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, bromazepam, alprazolam, etc.
- N05BB: derivados de difenilmetano. En España solo se comercializa la hidroxizina (antihistamínico H1), que tiene capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y producir efecto ansiolítico.



Marco Conceptual

- N05BC: carbamatos. Incluye los principios activos: meprobamato, emilcamato, mebutamato y combinaciones de meprobamato, aunque no se comercializan en España.
- N05BD: derivados del dibenzo-biciclo-octadieno. Dentro de este grupo solo se describe un principio activo, la benzoctamina, aunque no se comercializa en España.
- N05BE: azaspirodecanodionas. En España se comercializa la buspirona mientras que otros como la gepirona o la ipsapirona están siendo estudiados todavía.
- N05BX: otros ansiolíticos. Este grupo incluye mefenoxolona, gedocamilo y etifoxina, fármacos no comercializados en España.

2.3.2. Insomnio

Definición de sueño

El sueño es una necesidad fisiológica del ser humano y presenta características especiales que varían con la edad y el medio ambiente. Se regula a nivel cerebral mediante diferentes neurotransmisores dando lugar al ritmo circadiano (ritmo biológico intrínseco de carácter periódico), que se manifiesta con intervalos de 24 horas que mantienen el ciclo sueño-vigilia. La luz artificial por la noche y las actividades de la vida moderna contribuyen al aumento de la prevalencia de los trastornos del sueño, que pueden afectar a las funciones cognitivas de manera especial en niños y adultos mayores (Lira y Custodio, 2018).

El insomnio se define como la incapacidad para iniciar y/o mantener el sueño. Es el trastorno psiquiátrico más frecuente y puede afectar a la salud de la persona que lo padece (Alberdi y cols., 2016).

Funciones del sueño

Durante el sueño se producen los siguientes acontecimientos:



Marco Conceptual

- Restablecimiento y conservación de la energía.
- Eliminación de radicales libres producidos durante el día.
- Regulación de la actividad eléctrica cortical.
- Regulación térmica.
- Regulación metabólica y endocrina.
- Homeostasis sináptica.
- Activación inmunológica.
- Consolidación de la memoria.

Algunas de estas etapas son imprescindibles para tener la energía necesaria para la siguiente jornada y otras nos ayudan al aprendizaje y a crear recuerdos (Tortero y Vanini, 2010).

Neurobiología del sueño

El sueño puede ser regulado a través de distintas sustancias y neurotransmisores cerebrales estimulantes como son dopamina, norepinefrina, histamina, orexina y glutamato; por sustancias y neurotransmisores cerebrales inhibitorios como son GABA, adenosina y glicerina; y por sustancias y neurotransmisores reguladores tales como acetilcolina, serotonina y melatonina (Lira y Custodio, 2018). La concentración de todas estas sustancias y neurotransmisores puede verse afectada por multitud de patologías y trastornos (Díaz-Negrillo, 2013).

Según la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-2), los criterios diagnósticos de insomnio son:

- I. Existe dificultad para iniciar el sueño, para conseguir un sueño continuo o existe un despertar matutino antes de la hora deseada. También puede manifestarse como una sensación de "sueño no reparador" o de escasa calidad.



Marco Conceptual

- II. El problema del sueño existe, aunque la circunstancia y la oportunidad sean adecuadas.
- III. Existe al menos uno de los siguientes síntomas que reflejan las consecuencias diurnas de los problemas de sueño nocturnos:
- Fatiga.
 - Pérdida de memoria, concentración o atención.
 - Problemas sociales o escaso rendimiento escolar.
 - Irritabilidad o trastorno del ánimo.
 - Somnolencia diurna.
 - Reducción de la motivación, energía o iniciativa.
 - Tendencia a los errores o accidentes en el lugar de trabajo o conduciendo.
 - Tensión, cefaleas, síntomas gastrointestinales provocados por la privación de sueño.

Tratamiento del insomnio

El fenómeno del sueño debe ser lo más parecido posible al sueño fisiológico, tanto en tiempo (7-8 horas de media en el adulto), como en estructura, para que el sueño sea reparador. En relación a este último aspecto, el sueño debe estar bien estructurado en 4 fases: Fase I o etapa de adormecimiento, Fase II o etapa de sueño ligero, Fase III o etapa de sueño profundo o sueño Delta y Fase de sueño REM o etapa de sueño paradójico (Lira y Custodio, 2018).

En la población anciana son muy frecuentes los problemas de sueño, siendo el envejecimiento un factor de riesgo para padecer insomnio. Además, se ha comprobado que la mala calidad del sueño aumenta el riesgo de mortalidad (Royuela y cols., 2000).

La primera estrategia en el manejo del insomnio es buscar y tratar todas las causas reversibles de este antes de indicar hipnóticos



Marco Conceptual

(Ruscín y Linnebur, 2018). En primer lugar, se deben utilizar medidas no farmacológicas como la educación para la salud, la higiene del sueño o la terapia cognitiva conductual y también realizar cambios en el estilo de vida tales como evitar bebidas con cafeína, limitar las siestas, realizar actividad física o modificar los horarios del paciente.

Sin embargo, con mucha frecuencia se recurre a los fármacos hipnóticos cuando esta terapia no farmacológica es insuficiente (Díez-González y cols., 2016).

El tratamiento farmacológico del insomnio se realiza con fármacos hipnóticos como son las BZ y los fármacos relacionados con éstas (fármacos Z). Todos ellos alteran en diferente medida la estructura del sueño, disminuyendo la fase REM y las fases de sueño profundo, fundamentales para el descanso y la consolidación de la memoria (Doerr y cols., 2010).

Según la ATC, los fármacos hipnóticos y sedantes quedan recogidos en el grupo N05C. Dentro de este grupo se encuentran los siguientes subgrupos (CGCOF, 2020):

- N05CA: barbitúricos.
- N05CB: combinaciones de barbitúricos.
- N05CC: aldehídos y derivados.
- N05CD: derivados de la BZ. Su efecto hipnótico predomina sobre el sedante.
- N05CE: derivados de la piperidinediona.
- N05CF: fármacos relacionados con BZ. Comparten el mismo mecanismo de acción que las BZ ya que utilizan los mismos receptores y tienen acción ansiolítica, hipnótica y relajante muscular. Se conocen como fármacos Z porque sus nombres comienzan por la letra "Z": zolpidem, zopiclona y zaleplon.




Marco Conceptual

- N05CH: agonistas del receptor de melatonina.
- N05CM: otros hipnóticos y sedantes.
- N05CX: hipnóticos y sedantes en combinación, excluidos barbitúricos.

Existe una diferencia considerable entre la sedación, propia de ansiolíticos, y la somnolencia, característica de hipnóticos, aunque con frecuencia se utilizan de forma indistinta. Tanto un grupo de fármacos como otro se utiliza para cuadros patológicos similares, ya que la diferencia en su efecto se deberá en muchas ocasiones a la dosis administrada. En el caso particular de las BZ, a dosis altas actúan como hipnóticos, induciendo el sueño de forma más o menos rápida y alargando la duración de este (Álamo y cols., 2011), mientras que a dosis bajas actúan como ansiolíticos.

2.4 Benzodiazepinas

2.4.1. Condiciones de dispensación

Las BZ son medicamentos englobados en la lista IV del Convenio Internacional sobre sustancias psicotrópicas de Viena suscrito por España el 21 de febrero de 1971. Todas las especialidades que contengan en su composición estos principios activos deben marcar en su embalaje el símbolo  (CGCOF, 2019) y, para su dispensación, requieren de receta médica oficial que deberá contener los datos de identificación del médico prescriptor, del paciente y del medicamento. Además, deberá anotarse en el reverso de la receta el DNI de la persona que retira el medicamento y dicha dispensación será anotada en el libro recetario (Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre).

2.4.2. Antecedentes históricos

La primera BZ, el clordiazepóxido, se sintetizó de manera accidental en 1957 como resultado de una reacción no planificada por el



Marco Conceptual

laboratorio Hoffman-La Roche. La acción farmacológica encontrada durante un rutinario procedimiento de cribado hizo que estos fármacos pronto empezaran a estudiarse de forma más amplia y comenzaran a ser prescritos, ya que presentaban buenas propiedades ansiolíticas y parecían no presentar efectos de dependencia. Más adelante se sintetizaron derivados más potentes que se emplearon como hipnóticos. En los años 70 se describieron los primeros efectos de dependencia de estos fármacos, confirmándose en los años 80 tras realizar diversos ensayos clínicos. Posteriormente, en la década de los 90, se descubrieron derivados no benzodiazepínicos, zolpidem y zopiclona, con una mejor eficacia y tolerabilidad, aunque no exentos de riesgos, ya que se han asociado a ellos fenómenos de dependencia física y psíquica (Estada y Piña, 2008).

2.4.3. Estructura química

Todas las BZ están formadas por un anillo bencénico unido a un anillo diazepínico (anillo de siete lados) fusionado a un anillo aromático (figura 3). Estos fármacos se clasifican, en función de la posición de los átomos de nitrógeno en su estructura química, en dos grupos: 1,4 benzodiazepinas y 1,5 benzodiazepinas. En su posición 7 todas tendrán un radical NO_2 o Cl^- (que le confiere su actividad hipnótico-sedante) (Cuéllar, 1996; Herrera y Montero, 2005).

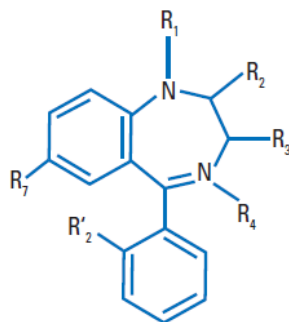
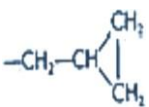


Figura 3. Estructura química básica de una BZ (Estada y Piña, 2008).



Marco Conceptual

A esta estructura básica se le pueden incorporar diversos radicales para dar lugar a los diferentes derivados (tabla 8). Estas sustituciones tendrán como resultado el cambio en la farmacología, en la potencia y en las propiedades farmacocinéticas (distribución y excreción) de los principios activos resultantes, afectando a la duración del efecto (Hurlé y cols., 2008).

| Benzodiazepina | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₇ | R _{2'} |
|------------------------|---|---------------------|----------------|------------------|-----------------|
| Alprazolam | Anillo triazolo fusionado | | -H | -Cl | -H |
| Brotizolam | Anillo triazolo fusionado | | -H | Anillo tieno | -Cl |
| Clordiazepóxido | (-) | - NHCH ₃ | -H | -Cl | -H |
| Clobazam | -CH ₃ | =O | -H | -Cl | -H |
| Clonazepam | -H | =O | -H | -NO ₂ | -Cl |
| Clorazepato | -H | =O | - | -Cl | -H |
| Demoxepam | -H | =O | -H | -Cl | -H |
| Diazepam | -CH ₃ | =O | -H | -Cl | -H |
| Flurazepam | -CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ | =O | -H | -Cl | -F |
| Halazepam | CH ₂ CF ₃ | =O | -H | -Cl | -H |
| Lorazepam | -H | =O | -OH | -Cl | -Cl |
| Midazolam | Anillo imidazolo fusionado | | -H | -Cl | -F |
| Nitrazepam | -H | =O | -H | -NO ₂ | -H |
| Nordazepam | -H | =O | -H | -Cl | -H |
| Oxazepam | -H | =O | -OH | -Cl | -H |
| Prazepam |  | =O | -H | -Cl | -H |
| Quazepam | -CH ₂ CF ₃ | =S | -H | -Cl | -F |



Marco Conceptual

| | | | | | |
|-----------|---------------------------|----|-----|-----|-----|
| Temazepam | -CH ₃ | =O | -OH | -Cl | -H |
| Triazolam | Anillo triazolo fusionado | -H | -Cl | -Cl | -Cl |

Tabla 8. Ejemplos de radicales sustituyentes en la estructura básica de las BZ (COFCR, 2010).

2.4.3. Acción farmacológica

Las BZ tienen distintos efectos en función de la estructura molecular y la dosis empleada:

- Acción ansiolítica: reducen la tensión emocional y mejoran el rendimiento del paciente.
- Acción hipnótica: disminuyen el tiempo de latencia para que comience el sueño no-REM, el tiempo de vigilia y el número de despertares.
- Acción relajante muscular: acción característica de todas las BZ, aunque con distinta potencia según el compuesto. En su mecanismo se ven implicadas diferentes estructuras como son médula espinal, formación reticular, ganglios basales y cerebelo. Se utilizan en cuadros de ansiedad con tensión muscular.
- Acción anticonvulsivante: el diazepam es el medicamento que se utiliza generalmente por su utilidad en ataques epilépticos, convulsiones febriles, etc.

De forma general, podemos decir que, a dosis bajas, las BZ son ansiolíticas, a dosis altas hipnóticas y miorelajantes y, a dosis muy altas, son anticonvulsivantes. También pueden producir amnesia anterógrada, por lo que se utilizan en la inducción de la anestesia (Lorenzo y cols., 2008).



2.4.4. Mecanismo de acción

Las BZ se comportan como fármacos depresores de la actividad neuronal como consecuencia de la potenciación de la actividad del GABA.

Los receptores para el GABA son de varios tipos:

- Ionotrópicos (GABA_A y GABA_C)
- Metabotrópicos (GABA_B)

El mecanismo de acción de las BZ se basa en su acción como agonista selectivo de los receptores tipo A del GABA (GABA_A), situados en la membrana plasmática del terminal postsináptico, aumentando la acción del GABA y, por tanto, produciendo una inhibición a nivel del SNC.

Cuando la BZ se une al receptor del GABA_A, se produce una modificación tridimensional de la estructura del receptor que favorece la afinidad del neurotransmisor GABA, provocándose la apertura del canal del Cl⁻ (figura 4). En consecuencia, tiene lugar una hiperpolarización de la neurona, haciéndola menos susceptible a estímulos activadores y, por tanto, produciendo la inhibición neuronal. Esta acción se conoce como modulación alostérica (Haro y cols., 2003).

Marco Conceptual

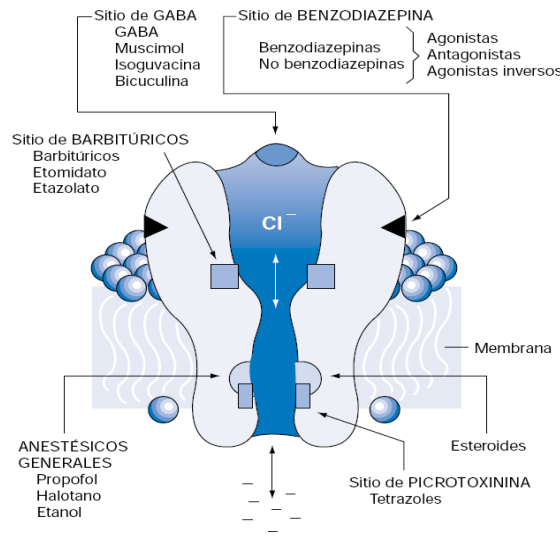


Figura 4. Complejo GABA-BZ-ionóforo Cl⁻. Receptores para la unión dentro del complejo y ejemplos (Hurlé y cols., 2008).

Dentro de los receptores GABA, se cree que existen al menos 5 subtipos de sitios benzodiazepínicos que modulan alostéricamente el receptor GABA_A, pero solamente 3 tienen importancia a nivel de BZ (Hurlé y cols., 2008):

- I. ω1: se sitúa en cerebelo, mediará acciones ansiolíticas e hipnótico-sedantes.
- II. ω2: se sitúa en cuerpo estriado y espina dorsal, mediará las acciones relajantes.
- III. Receptor periférico: se sitúa en riñón.

2.4.5. Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de las BZ dependerán de los sustituyentes que presentan en su anillo principal. Su liposolubilidad y su metabolismo variará entre unos compuestos y otros y con ello su farmacocinética (Hurlé y cols., 2008).

De forma general, podemos describir las siguientes características farmacocinéticas para las BZ (Fernández-García y cols., 2003):



Absorción

Las BZ tienen una fácil absorción cuando se administran por vía oral y al cabo de 2-4 horas su concentración plasmática es máxima. Su utilización con el estómago vacío facilita la absorción, mientras que, si se utiliza de forma conjunta con antiácidos que contengan aluminio u otros fármacos que retrasen el vaciamiento gástrico, la absorción se verá reducida.

Cuando se administran por vía intramuscular o rectal, su absorción es más irregular, dando niveles plasmáticos menores que por vía oral.

La administración por vía intravenosa requiere una perfusión lenta, reservándose para los casos de urgencia y bajo monitorización, ya que puede producir depresión respiratoria.

Distribución

Dependerá de la lipofilia de la molécula de BZ utilizada, ya que habrá un equilibrio dinámico en función de la afinidad por los distintos tejidos (mayor afinidad por órganos más grasos como el cerebro). De forma general, y debido a la liposolubilidad de estos compuestos, atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

En un 90% de los casos los fármacos circulan unidos a proteínas plasmáticas.

Por otra parte, las BZ atraviesan la placenta, por lo que su uso está contraindicado en mujeres embarazadas.

Metabolismo y eliminación

Las BZ se metabolizan a nivel microsomal en el hígado por oxidación, desalquilación e hidroxilación. A continuación, sus metabolitos son conjugados con ácido glucurónico o sulfato y se eliminan por el riñón (por vía urinaria se excretan entre el 60-80 % de los metabolitos



Marco Conceptual

inactivos, oxidados o conjugados). Los metabolitos, en ocasiones, pueden ser más activos que los fármacos originales (>vida media), dando lugar a efectos acumulativos cuando se administran a intervalos regulares.

Las BZ también son excretadas con la leche materna, por lo que están contraindicadas en la lactancia.

En la tabla 9 se recogen las características farmacocinéticas de las principales BZ:

| BZ | Dosis equivalente | Vida media (h) | Clasificación | Pico plasmático máximo | Inicio de la acción | Dosis (mg/día) | Indicación |
|-----------------|-------------------|----------------|---------------|------------------------|---------------------|----------------|-------------|
| Alprazolam | 0.5 | 12-15 | Intermedia | 1.5 | Intermedia | 0.75-3 | Ansiolítico |
| Bentazepam | 12.5 | 2.2-4.5 | Corta | 1-2 | Intermedia | 25-100 | Ansiolítico |
| Bromazepam | 2 | 10-20 | Intermedia | 1-3 | Lenta | 3-12 | Ansiolítico |
| Clobazam | 10 | 9-30 | Intermedia | 2 | Intermedia | 10-30 | Ansiolítico |
| Clorazepato | 7.5 | 30-100 | Larga | 3 | Intermedia | 1-4 | Ansiolítico |
| Clordiazepoxido | 10 | 15-40 | Larga | 2.2 | Intermedia | 5-45 | Ansiolítico |
| Diazepam | 5 | 20-100 | Larga | 1 | Larga | 5-20 | Ansiolítico |
| Ketazolan | 10 | 15-50 | | 2-10 | Intermedia | 15-45 | Ansiolítico |
| Lorazepam | 1 | 9-22 | Intermedia | 1.5 | Intermedia | 1-7.5 | Ansiolítico |
| Lormetazepam | 1 | 9-15 | Intermedia | 1 | Rápida | 0.5-2 | Hipnótico |

Tabla 9. Características farmacocinéticas de las BZ, dosis e indicación (SEFAC y SEMERGEN, 2009).



2.4.6. Clasificación

Las BZ pueden clasificarse en función del tiempo que tarda en aparecer su acción desde que son administradas. Así, podemos encontrar:

- Efecto rápido
- Efecto intermedio
- Efecto lento

También se han descrito otras clasificaciones según su vida media. La clasificación clásica de las BZ recoge tres grupos en los que se tienen en cuenta los valores de la semivida de eliminación de los fármacos y de los metabolitos activos (Hurlé y cols., 2008):

- Acción corta (menos de 6 horas)
- Acción intermedia (de 6 a 24 horas)
- Acción prolongada (más de 24 horas)

Debemos tener en cuenta que esta última clasificación se realiza a partir de los efectos que se producen al administrar una dosis única vía oral. En el caso de tratamientos continuados, la semivida se verá afectada por la posología (pautas de administración) y por el tiempo tras el cual se obtienen unos niveles estables. A modo de ejemplo, podemos observar cómo fármacos como el diazepam (acción prolongada) alcanzan niveles constantes en sangre cuando se utilizan de forma frecuente y en intervalos regulares, en 5 semividas de eliminación y lo mismo ocurre en su retirada, requieren 5 semividas para que se elimine más del 90%.

En la tabla 10, se recogen las principales BZ y fármacos análogos clasificados según su vida media y también según su principal indicación.



Marco Conceptual

| ACCIÓN CORTA < 6 H | ACCIÓN INTERMEDIA 6-24 H | ACCIÓN PROLONGADA >24 H | |
|-----------------------|-----------------------------|---|--------------|
| BROTIZOLAM | FLUNITRAZEPAM | FLURAZEPAM | HIPNÓTICOS |
| MIDAZOLAM | LORAZEPAM | NITRAZEPAM | |
| TRIAZOLAM | LORMETAZEPAM | NITRAZEPAM+MEPRABOMATO | |
| ZOLPIDEM | TEMAZEPAM | QUAZEPAM | |
| ZOPLICONA | | | |
| BENZATEPAM | ALPRAZOLAM | CLORAZEPATO DIPOTÁSICO+PIRIDOXINA+GABOB | ANSIOLÍTICOS |
| CLOTIAZEPAM | BROMAZEPAM | CLORAZEPATO DIPOTASIO | |
| CLOXAZOLAM | CAMAZEPAM | CLORDIAZEPÓXIDO | |
| | CLOBAZAM | CLORADIAZEPÓXIDO+PIRIDOXINA | |
| | KETAZOLAM | DIAZEPAM | |
| | OXAZEPAM | DIAZEPAM+G-AMINO B HIDROXIBUTÍRICO ÁCIDO | |
| | OXAZOLAM | DIAZEPAM + PIRIDOXINA | |
| | PINAZEPAM | HALAZEPAM | |
| | | MEDAZEPAM | |
| | | PRAZEPAM | |

Tabla 10. Clasificación de las BZ y análogos según su semivida de eliminación (adaptación española de la 51ª ed. del British National Formulary, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006).

Las BZ de vida media larga se administran como dosis única nocturna. Las de vida media intermedia y vida corta se administran entre 2 y 4 veces al día (Rochín, 2005).

A pesar de esta clasificación, podemos encontrar en la práctica clínica que una misma BZ se utiliza como ansiolítica o hipnótica en función



Marco Conceptual

de la dosis empleada. Así, de forma general, todas son ansiolíticas a dosis bajas e hipnóticas a dosis altas, como se ha comentado anteriormente.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) propone una clasificación más simple en la que se recogen 2 grupos (acción larga y acción corta), según la semivida plasmática eficaz sea mayor o menor de 12 horas, teniendo en cuenta a sus metabolitos activos (tabla 11):

| PRINCIPIO ACTIVO | SEMIVIDA PLASMÁTICA EFICAZ (HORAS) | METABOLITOS ACTIVOS A NIVEL HEPÁTICO | VELOCIDAD DE ABSORCIÓN ORAL |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| ACCIÓN LARGA | | | |
| Flurazepam | 51 - 100 | Sí | Muy rápida |
| Clorzepato dipotásico | 40 - 60 | Sí | Rápida |
| Quazepam | 25 - 41 | Sí | Muy Rápida |
| Diazepam | 15 - 60 | Sí | Muy Rápida |
| Medazepam | 26 - 53 | Sí | Muy Rápida |
| Clordiazepóxido | 7 - 28 | Sí | Lenta |
| Clobazam | 20 | Sí | - |
| Bromazepam | 8 - 19 | Sí | Muy Rápida |
| Pinazepam | 15 - 17 | Sí | Muy Rápida |
| ACCIÓN CORTA | | | |
| Alprazolam | 11 -13 | No | Muy Rápida |
| Lorazepam | 12 | No | Lenta |
| Lormetazepam | 10 | - | Muy Rápida |
| Oxazepam | 7 - 10 | No | Lenta |
| Clotiezepam | 5 - 6 | No | Muy Rápida |
| Triazolam | 2 - 4 | No | Muy Rápida |
| Midazolam | 1 - 3 | Sí | Muy Rápida |

Tabla 11. Principales BZ y análogos (CGCOF, 2020).



Marco Conceptual

Es muy importante tener en cuenta que las BZ de acción larga presentan como inconveniente la acumulación que se produce por la administración repetida, dando en ocasiones como resultado una sedación excesiva y propensión a accidentes. Sin embargo, a la hora de su retirada o privación, no presentan efectos de rebote, ansiedad, agresividad o síndrome de abstinencia, debido a esta lentitud en la eliminación, que minimiza los efectos de privación (Barberá y cols., 2008).

2.4.7. Posología

Se han descrito diferentes patrones de utilización de las BZ (Dailly y Bourin, 2008):

- Uso agudo: se utiliza en ocasiones puntuales (ej. crisis de ansiedad) y en dosis única, como máximo durante 7 días.
- Uso intermitente: se utiliza 2 o 3 veces por semana y durante periodos largos (más de 4 meses). En pacientes mayores esta pauta será la recomendable.
- Uso continuo: se utiliza todos los días. Esta forma de utilización no está recomendada, sin embargo, es la más frecuente.

La AEMPS indica que las BZ no deben utilizarse durante un tiempo superior a un mes, en el caso del insomnio, ni superior a tres meses para el caso de la ansiedad (incluyendo en estos periodos el tiempo de retirada gradual del medicamento).

Las dosis de BZ en el anciano deben corresponder, en líneas generales, a la mitad de la dosis de un adulto joven (CGCOF, 2019).

Marco Conceptual

2.4.8. Prevalencia de consumo

En España, a diferencia de otros países de la Unión Europea, se utilizan más los ansiolíticos que los hipnóticos. Según los datos de la AEMPS, el lorazepam es el fármaco ansiolítico más utilizado seguido de alprazolam, observándose una tendencia al alza en el consumo de estos en los últimos años (figura 5).

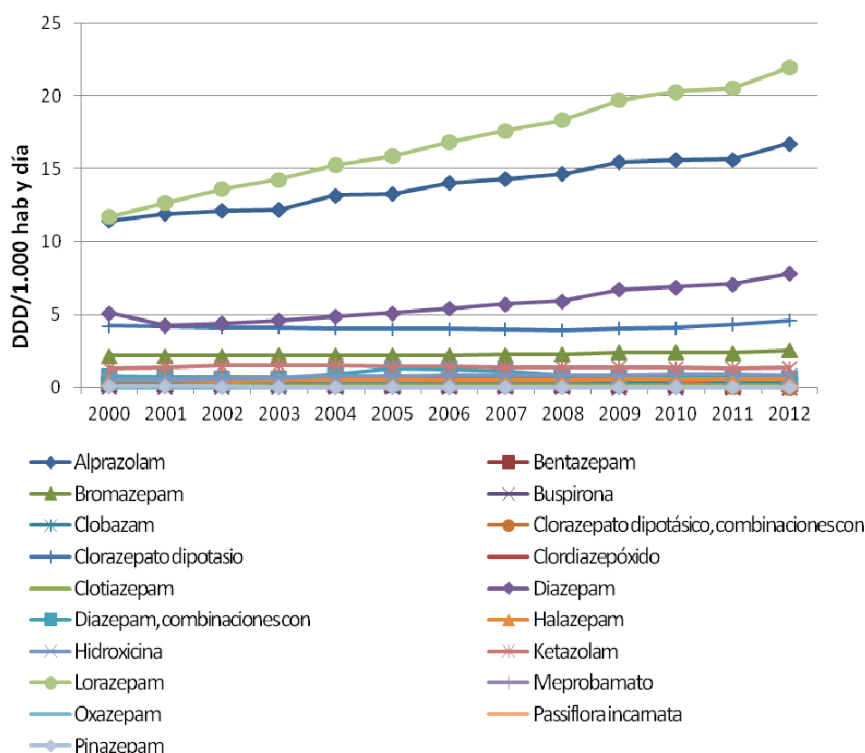


Figura 5. Evolución de la utilización de ansiolíticos en España (AEMPS, 2014).

Para el caso de los hipnóticos, aunque su utilización es mucho menor en nuestro país, también se observa un aumento en la dosis diaria definida (DDD, unidad técnica de medida y comparación, que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza para la indicación principal) con el paso del tiempo. En este grupo, el lormetazepam es el más utilizado, seguido del zolpidem (figura 6).

Marco Conceptual

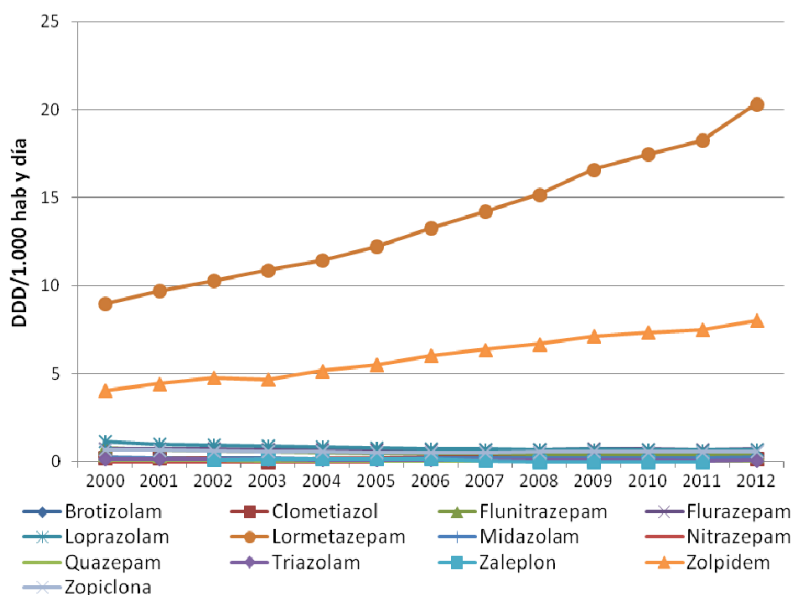


Figura 6. Evolución de la utilización de hipnóticos en España (AEMPS, 2014).

Si observamos la evolución por grupos según su semivida de eliminación, podemos comprobar como los más utilizados son los de semivida plasmática intermedia, seguidos de lejos por los de semivida larga y por último los de semivida corta. En todos ellos se observa también un incremento del consumo año tras año.

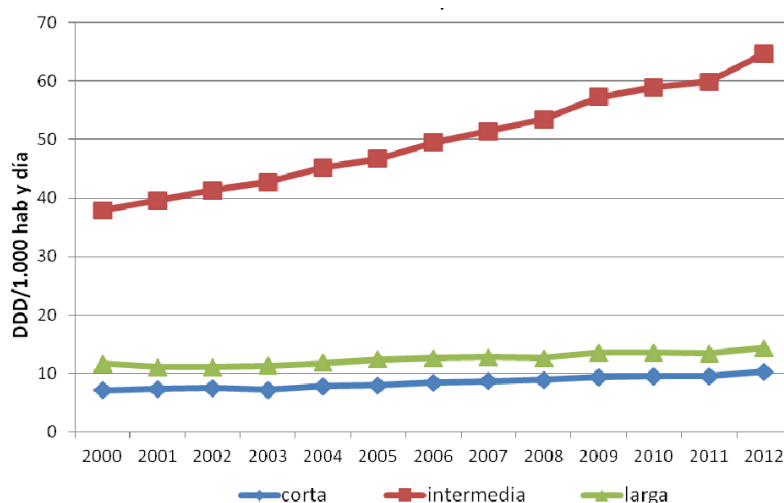


Figura 7. Consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España según su semivida plasmática (AEMPS, 2014).



2.4.9. Contraindicaciones y precauciones

El uso de BZ está contraindicado en los siguientes supuestos:

- Alergia a BZ
- Miastenia grave
- Insuficiencia respiratoria severa
- Intoxicación etílica aguda
- Coma o síncope
- Apnea del sueño
- Insuficiencia hepática severa

Además, se deben usar con precaución en pacientes con las siguientes patologías:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Drogodependencia
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Porfiria
- Amnesia
- Psicosis
- Reacciones psiquiátricas y paradójicas
- Insomnio de rebote o ansiedad
- Ansiedad asociada a depresión

También deben evitarse en el primer trimestre de embarazo y durante la lactancia, y no se recomienda su uso en niños (CGCOF, 2019).

El uso de BZ debe estar controlado en pacientes mayores de 65 años, ya que se trata de personas más sensibles al efecto de estos fármacos y su utilización es superior a la de la población adulta.



Marco Conceptual

Además, este grupo de población es más susceptible a la ataxia y a las caídas (Martindale, 2008). Respecto a este punto, los pacientes ancianos tratados con BZ de acción corta tienen menos propensión a las caídas que los tratados con BZ de acción larga. La recomendación general será utilizar la dosis mínima eficaz (DME) y aumentarla de forma gradual con el fin de minimizar la probabilidad de desarrollar ataxia, mareos y sedación excesiva (CGCOF, 2019).

2.4.10. Interacciones

Las BZ pueden presentar interacciones a diferentes niveles:

- *Interacciones con medicamentos*

Al aumentar la edad del paciente, existe mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas del SNC como son: Alzheimer, Parkinson, apoplejía, depresión, ansiedad o insomnio. Todas estas patologías provocan discapacidad, disminución de la calidad de vida y aumento de los costes sanitarios (Evans, 2003).

Además, los pacientes ancianos suelen presentar varias patologías que requieren de la utilización de múltiples fármacos. La prescripción inapropiada puede ocasionar problemas relacionados con los medicamentos: interacciones farmacológicas y reacciones adversas (Frankfort y cols., 2006).

De forma general, las BZ no deben utilizarse de manera conjunta con depresores del SNC (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes), ya que pueden potenciar su acción (CGCOF, 2019).

Las BZ se metabolizan por oxidación microsómica en el hígado (excepto el lorazepam que se metaboliza por glucuroconjugación). Cuando se administran de forma conjunta con otros fármacos



Marco Conceptual

inhibidores o inductores de isoenzimas hepáticos (sobre todo del citocromo P-450), sus concentraciones plasmáticas se verán aumentadas o disminuidas.

Las interacciones de las BZ en las que su efecto se ve aumentado se pueden clasificar en tres tipos (Martindale, 2008; Stockley, 2007; CGCOF, 2019):

- Interacciones relevantes:
 - ✓ Analgésicos opiáceos (fentanilo)
 - ✓ Antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol o itraconazol con midazolam y triazolam)
 - ✓ Antivíricos
 - ✓ Bloqueantes de canales de calcio (diltiazem y verapamilo con midazolam y triazolam)
 - ✓ Clozapina y macrólidos (eritromicina, claritromicina y telitromicina con midazolam y triazolam)
- Interacciones moderadas: aumentan el efecto cuando se utilizan con fármacos inhibidores del sistema enzimático P-450:
 - ✓ ISRS: fluvoxamina y fluoxetina con alprazolam, bromazepam y diazepam.
 - ✓ Betabloqueantes: propranolol y metoprolol con bromazepam y diazepam
 - ✓ Ciprofloxacino con diazepam
 - ✓ Disulfiram con clordiazepóxido
 - ✓ Isodiazida con diazepam y triazolam
 - ✓ Omeprazol con diazepam
 - ✓ Midazolam y ácido valproico con cobazam, diazepam y lorazepam
 - ✓ Cimetidina con alprazolam, clobazam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam y triazolam



Marco Conceptual

- Interacciones menores: en BZ que se metabolizan por conjugación.

Por otra parte, también se pueden producir interacciones en las que el efecto de las BZ se ve disminuido cuando se utilizan de forma conjunta con fármacos que actúan induciendo el citocromo P-450:

- ✓ Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital y fenitoína

- *Interacciones con alimentos y bebidas*

Podemos describir tres tipos de interacciones entre fármacos y nutrientes (Lasheras y cols., 2003):

- Interacción alimento-medicamento (IAM): se define como la influencia de la dieta sobre los fármacos.
- Interacción medicamento-alimento (IMA): describe la influencia de los fármacos sobre el aprovechamiento de los nutrientes, y en definitiva, sobre el estado nutricional.
- Influencia del estado nutricional sobre la disposición de los fármacos.

En este trabajo prestaremos especial atención al primer tipo de interacción (IAM), ya que algunos alimentos podrían afectar tanto a la farmacocinética como a la farmacodinamia de las BZ. Como consecuencia, se podría producir una alteración en la acción prevista del fármaco debido a la presencia de una concentración distinta a la esperada.

Para el grupo de fármacos que estamos estudiando, encontramos las siguientes interacciones:

- ✓ BZ+Alcohol: las BZ no deben utilizarse de manera conjunta con el alcohol ya que éste aumenta su potencia sedante, es decir, tiene acciones aditivas. El riesgo se



Marco Conceptual

acentúa ya que el paciente no advierte que la acción de la BZ se está viendo incrementada por el consumo del alcohol (Stockley, 2007). Algunos estudios muestran un aumento de las alteraciones a nivel psicomotor en el 20-30% de los pacientes que utilizan BZ y alcohol de manera conjunta (Ochs y cols., 1984). En general, el deterioro en las destrezas dependerá de cada fármaco en particular, de su dosificación y de la cantidad de alcohol que se consume. Además, no todas las personas tienen la misma tolerancia al alcohol, por lo que la respuesta puede diferir considerablemente (Chan, 1984).

- ✓ BZ+Alimentos: la administración conjunta con alimentos podría retrasar y disminuir la acción hipnótica de flunitracepam y loprazolam; por ello, se recomienda no administrarlos durante la cena, ya que podría retrasarse su acción inductora del sueño (Stockley, 2007).
- ✓ BZ+Zumo de pomelo: el zumo de pomelo puede aumentar la biodisponibilidad del diazepam, midazolam y triazolam cuando se administran por vía oral. Aunque los estudios de su uso conjunto en adultos jóvenes no ha dado resultados preocupantes, no está claro si otros factores como la edad avanzada o la cirrosis hepática podrían incrementar estos efectos (Kupfershmidt y cols., 1995; Lilja y cols., 2000; Özdemir y cols., 1998).
- ✓ BZ+Tabaco: es posible que los fumadores necesiten dosis mayores de algunas BZ y de zolpidem en relación a los no fumadores (Stockley, 2007). Algunos estudios han demostrado que el tabaco aumenta el aclaramiento de alprazolam (Smith y cols., 1983), clorazepato (Norman y



Marco Conceptual

cols., 1981), diazepam (Greenblatt y cols., 1980), lorazepam (Greenblatt y cols., 1979) y oxazepam (Ochs y cols., 1981). Por otra parte, se ha observado que algunos componentes del humo del tabaco son inductores enzimáticos, por lo que se verá aumentado el metabolismo hepático de las BZ, disminuyendo así sus efectos.

- ✓ BZ+Xantinas: la cafeína es antagonista del efecto hipnótico y ansiolítico de diazepam (Meyer y cols., 1984), clonazepam (Koella y cols., 1985) y triazolam (Mattila y cols., 1992). Se recomienda vigilar la ingesta de alimentos con este componente en los casos en que el tratamiento no alcance los objetivos previstos.
- ✓ Zopiclona+Cafeína: la eficacia terapéutica de este fármaco se puede ver comprometida por antagonizar la cafeína su acción hipnótica. Se recomendará reducir el consumo de bebidas que contengan cafeína (Mattila y cols., 1992).

- *Interacciones con plantas medicinales*

La utilización de plantas medicinales de forma conjunta con fármacos sintéticos puede ocasionar interacciones que pueden dar lugar a efectos tanto beneficiosos como perjudiciales (Vanaclocha y cols., 2014).

- ✓ Extracto de valeriana: algunos estudios indican que se utiliza en el 3.1% de la población mayor de 65 años (Batanero-Hernán y cols., 2017) y, si se toma de manera conjunta con las BZ, potencia el efecto de éstas, pudiendo dar lugar a sobresedación. Los constituyentes de la valeriana tienen afinidad por los receptores



Marco Conceptual

benzodiazepínicos centrales y periféricos GABA_A y por los de los barbitúricos, por lo que poseen efectos similares al diazepam y pueden incrementar sus efectos (López-Rodríguez y cols., 2007).

- ✓ Hipérico: induce al citocromo P-450 3A4. Las BZ que utilizan este receptor pueden ver cómo su metabolismo se ve inhibido por el consumo de hipérico y esto conduce a la disminución de su efecto, como ocurre con el flunitrazepam y loprazolam (Wenk y cols., 2004).
- ✓ Melisa: algunos estudios indican que se utiliza en el 2.1% de la población mayor de 65 años y, si se toma de manera conjunta con las BZ, potencia su efecto, pudiendo dar lugar a sobredosificación (Batanero-Hernán y cols., 2017).
- ✓ Tila: su uso en la población mayor de 65 años se sitúa en el 18.2% según el estudio de Batanero-Hernán de 2017. Los flavonoides presentes en la tila pueden producir efectos moduladores de la transmisión serotoninérgica, complementado el efecto gabaérgico de las BZ y favoreciendo, por tanto, los efectos sedantes (Noguerón-Merino y cols., 2015).

2.4.11. Reacciones adversas

La OMS define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como cualquier efecto perjudicial no deseado que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (WHO, 1966).



Marco Conceptual

Las RAM ocasionan un incremento de la morbimortalidad y un aumento de los costes sanitarios, convirtiéndose en un problema de salud pública (De Cos y cols., 1997). Diversos estudios han demostrado que las RAM son muy frecuentes y en ciertas ocasiones pueden dar lugar a un aumento de los ingresos en hospitales, mayor tiempo de estancia e incremento en la mortalidad (Pirmohamed y cols., 2004; Davies y cols., 2016). Con el objetivo de identificar nuevas RAM y prevenir los riesgos asociados al uso de fármacos nace el concepto de farmacovigilancia (Montané y Santesmases, 2020).

Como se ha comentado anteriormente, con el aumento de la edad de los pacientes aumenta el número de patologías que presentan y esto conduce a un aumento en el número de fármacos que utilizan. Diversos estudios realizados en España ponen de manifiesto que los mayores de 65 años son los que tienen mayor riesgo de padecer RAM (Esteban y cols., 2017) (figura 8).

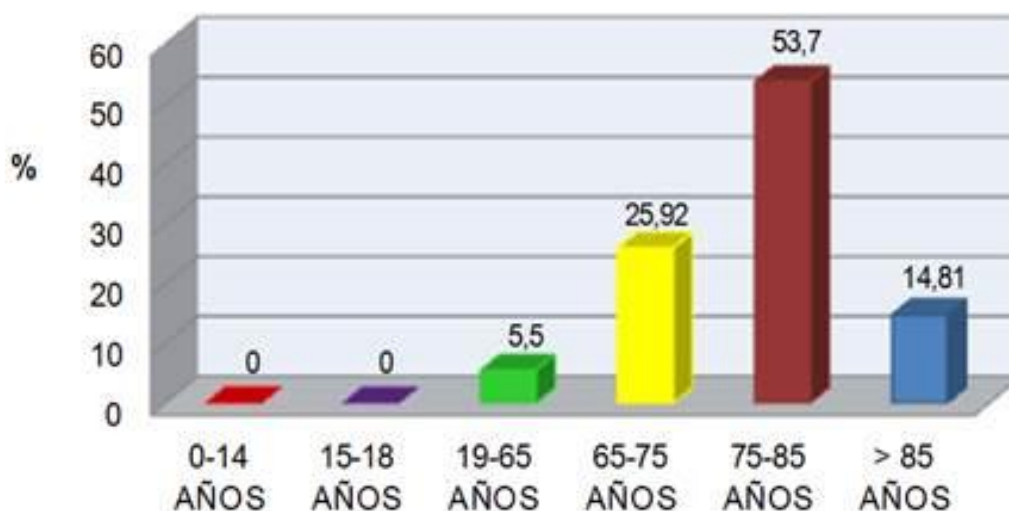


Figura 8. Distribución por edades de los pacientes con RAM (Esteban y cols., 2017).

En el caso particular de las RAM descritas en BZ, se ha visto que en la mayor parte de los casos se produce una prolongación en la acción



Marco Conceptual

farmacológica de estas, afectando al SNC. La gravedad de los efectos adversos será dosis-dependiente (De la Serna, 2013).

Las principales reacciones adversas de las BZ, según el documento de consenso Estrés e Insomnio de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen) de 2009, son:

- Somnolencia diurna
- Mareos, ataxia, disartria, incoordinación motora, diplopía y síndrome confusional
- Amnesia anterógrada
- Reacción paradójica: desinhibición y agresividad
- Depresión respiratoria
- Estreñimiento, sequedad de boca, sabor amargo o vómitos
- Incontinencia urinaria
- Disfunción sexual
- Dependencia
- Síndrome de abstinencia en los procesos de retirada

La frecuencia de aparición de estos efectos adversos es la siguiente (CGCOF, 2019):

- Sistema nervioso:
 - > 10%, sedación residual, somnolencia
 - 1-10%, ataxia, confusión, depresión y mareos
 - 0.1-1%, reducción de la libido, impotencia
 - <0.01%, temblor, vértigo, ototoxicidad, tinnitus, cefaleas, convulsiones, amnesia retrógrada, desinhibición, euforia, coma, pensamientos suicidas, ansiedad, agitación, excitación, agresividad, alteraciones del sueño, alucinaciones, dependencia física y psíquica.



Marco Conceptual

- Osteo-musculares: 1-10%, miastenia
- Respiratorias: <0.01%, apnea e insuficiencia respiratoria
- Generales: 1-10%, hipotermia y astenia
- Piel: <0.01%, anafilaxia y erupciones
- Gastrointestinales: anorexia, náuseas, dispepsia

El paciente anciano es más sensible a experimentar tanto los efectos beneficiosos como los perjudiciales derivados de las BZ. Se recomienda la utilización de las BZ de semivida corta ya que las de semivida larga se han relacionado con la mayor propensión a sufrir caídas, deterioro cognitivo, sedación diurna e incontinencia (Barberá y cols., 2008; Redondo y cols., 2007).

2.4.11.1. Caídas

Las fracturas ocasionadas por las caídas en pacientes mayores suponen un gasto sanitario importante, lo que constituye un problema de salud pública en nuestro entorno. Diversos estudios ponen de manifiesto que entre el 20-30% de los pacientes mayores de 65 años sufre una o más caídas al año. Además, en casi el 10% de estos pacientes se produce una fractura a consecuencia de la caída (3-5% fractura de cadera) y más del 50% requieren atención médica (Carballo-Rodríguez y cols., 2018; Rodríguez-Molinero y cols., 2015; Suelves y cols., 2010; Da Silva y cols., 2008).

Entre las causas modificables de padecer caídas se encuentra el consumo de fármacos. Hay una relación lineal entre el número de medicamentos consumidos y el mayor riesgo a padecer caídas, estableciéndose como cifra peligrosa, a partir de 4 fármacos (Lawlor y cols., 2003). Dentro de los fármacos potencialmente relacionados con las caídas se encuentran los psicotrópicos (Varas-Fabra y cols., 2006; Calero y col., 2009b; Leipzig y cols., 1999).



Marco Conceptual

Las BZ de vida media larga suelen estar asociadas a un mayor riesgo de caídas (Vestergaard y cols., 2008) y el riesgo de fracturas en pacientes tratados con BZ es superior al doble que en pacientes no tratados con ellas (Danza y cols., 2015).

2.4.11.2. Dependencia

Se estima que, en 2017, aproximadamente 18 millones de personas abusaron de medicamentos opioides, depresores del SNC y estimulantes en Estados Unidos (SAMHSA, 2018). Según la Encuesta Nacional Sobre Consumo de Drogas y la Salud de 2017, en España, durante el año anterior, el número de nuevos tratamientos con tranquilizantes recetados alcanzó el millón y medio y el de sedantes recetados llegó a 271.000 unidades.

Como se ha comentado en el apartado de posología, las recomendaciones según la AEMPS en cuanto al tiempo de utilización de las BZ son de un mes para el tratamiento del insomnio y de tres meses para la ansiedad, incluyendo el tiempo de retirada gradual del medicamento (Beers y cols., 1992; Gallagher y cols., 2008). Los periodos de utilización mayores pueden dar lugar a la aparición de dependencia, lo que dificulta su retirada (Ashton, 2005; Vicens y Fiol, 2008; Tsunoda y cols., 2010).

Los sujetos que consumen BZ presentan dependencia con una alta frecuencia, produciéndose un síndrome de abstinencia, dependiente de la dosis y la duración de tratamiento, al intentar retirar la medicación (CGCOF, 2019).

Al iniciar un tratamiento con estos fármacos, el paciente suele presentar somnolencia y falta de coordinación, pero conforme el organismo se acostumbra a los efectos del mismo se crea tolerancia y los efectos secundarios comienzan a desaparecer. Con el uso



Marco Conceptual

continuado, el paciente suele presentar tolerancia y necesita dosis mayores para lograr los efectos terapéuticos. El consumo continuado lleva por tanto a dependencia y a síntomas de abstinencia cuando se intenta retirar el fármaco (Gunja, 2013).

La capacidad de producir dependencia ocasiona el consumo de estos fármacos durante largos periodos de tiempo y en dosis mayores, a pesar de las recomendaciones de las guías terapéuticas.

De forma general, podemos decir que se pueden producir síntomas de abstinencia tras la utilización de estos fármacos a las dosis terapéuticas habituales en tratamientos de 6-8 meses de duración.

El cuadro de abstinencia está caracterizado por:

- Síntomas psicológicos de ansiedad (insomnio, irritabilidad y disforia).
- Síntomas somáticos de ansiedad (temblor, palpitaciones, vértigo, sudoración y espasmos musculares).
- Trastornos de la percepción (intolerancia al ruido y la luz, sensación de movimiento o sabor metálico).
- Insomnio de rebote, en los hipnóticos de acción corta.

El tiempo y la intensidad de estos síntomas varía en función de la farmacocinética de la BZ utilizada. En las de acción larga, los pacientes presentan un cuadro suave y dura varios días, mientras que en las de acción corta, es intenso y breve.

Existen unas reglas para minimizar los cuadros de abstinencia:

1. Utilizar la DME.
2. No superar los 4-6 meses de tratamiento (preferentemente la duración del tratamiento debe ser inferior a 1 mes). Evaluar periódicamente la suspensión del tratamiento.



Marco Conceptual

3. Reducir progresivamente las dosis hasta la suspensión total del fármaco.
4. La pauta de reducción puede ser: mitad de dosis durante un tiempo equivalente a 5 veces su semivida plasmática y, tras este tiempo, suspensión.
5. Los depresores del SNC (tranquilizantes, sedantes e hipnóticos), pueden enlentecer la actividad cerebral (Gunja, 2013).
6. Las BZ no se deben recetar para tratamientos a largo plazo por el alto riesgo de tolerancia, dependencia y adicción que presentan. Se cree que los fármacos Z tienen menos efectos secundarios y menos riesgo de dependencia que las BZ (NIDA, 2020).

2.4.12. Impacto económico del consumo de BZ

Las BZ son uno de los grupos farmacológicos más usados en la población desde que se descubrieron, debido a su efecto rápido, su eficacia y tolerabilidad (Dell'osso y Lader, 2013; Louvet y cols., 2015). Además, el consumo de BZ a largo plazo se ha relacionado con un incremento del gasto sanitario (Fang y cols., 2009).

El uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos es frecuente en la mayoría de los países desarrollados (Hollingworth y Siskind, 2010; Linnet y cols., 2016; Parsaik y cols., 2016) y se ha observado que su consumo es mayor en mujeres que en hombres (Matud y cols., 2017; Huerta y cols. 2016; Fuentealba y cols., 2000; Hollingworth y Siskind, 2010).

En España, el gasto farmacéutico corresponde al 19% del presupuesto sanitario (Simó y cols., 2004), viéndose incrementado



Marco Conceptual

en los últimos años. Los fármacos psicótopos suponen un gran peso, al encontrarse entre los más consumidos en la población general (Carrasco-Garrido y cols., 2001).

El gasto farmacéutico a través de receta del Sistema Nacional de Salud (SNS) en 2017 fue de 10.620 millones de euros. Si observamos los datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, los psicolépticos (Grupo N05) fueron el segundo subgrupo terapéutico más prescrito en nuestro país (en número de envases), después de los analgésicos (N02), suponiendo un gasto de 704.067,9 euros, el séptimo en cuantía (tabla 12).

| Subgrupo Terapéutico ATC2 | | Nº envases (miles) | % envases s/total | % envases 2017/2016 | Importe PVP-IVA (miles de euros) |
|---------------------------|---|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|
| N02 | Analgésicos | 96.554,8 | 10,2 | 2,9 | 718.224,1 |
| N05 | Psicolépticos | 83.550,6 | 8,9 | 0,2 | 704.067,9 |
| C09 | Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina | 80.347,2 | 8,5 | 1,3 | 837.760,7 |
| A02 | Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos | 71.563,4 | 7,6 | -3,1 | 423.636,9 |
| C10 | Agentes modificadores de los lípidos | 68.942,4 | 7,3 | 1,0 | 858.110,9 |
| N06 | Psicoanalépticos | 47.069,7 | 5,0 | 1,7 | 848.748,4 |
| B01 | Agentes antitrombóticos | 44.904,5 | 4,8 | 0,2 | 725.804,9 |
| A10 | Fármacos usados en diabetes | 44.350,2 | 4,7 | 2,5 | 1.467.127,6 |
| M01 | Productos antiinflamatorios y antirreumáticos | 38.396,2 | 4,1 | -4,6 | 253.061,1 |
| J01 | Antibacterianos para uso sistémico | 33.489,7 | 3,5 | -2,4 | 237.373,9 |
| % s/total | | | 64,6 | | |

Observaciones: ATC2 = Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química, Nivel 2: subgrupo terapéutico. PVP-IVA= Precio Venta al Público-Impuesto sobre el Valor Añadido. s/total= sobre el total.

Tabla 12. Subgrupos terapéuticos, según la clasificación ATC2, de mayor consumo en envases en España en 2017 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

Por otra parte, según datos de ese mismo año 2017, los ansiolíticos derivados de las BZ ocupan el tercer lugar en cuanto a número de



Marco Conceptual

envases prescritos si tenemos en cuenta los subgrupos químicos de mayor consumo en envases (tabla 13).

| Subgrupo Químico ATC4 | | Nº envases (miles) | Porcentaje (%) envases s/total | Porcentaje (%)Δ envases 2017/2016 | DHD | Importe PVP-IVA (miles de euros) | CTD (euros) |
|-----------------------|--|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------|----------------------------------|-------------|
| A02BC | Antiulcerosos: inhibidores de la bomba de protones | 66.671,1 | 7,1 | -3,6 | 117,8 | 393.978,97 | 0,20 |
| C10AA | Hipolipemiantes: inhibidores de la HMG CoA reductasa | 58.712,4 | 6,2 | 0,0 | 101,4 | 549.609,81 | 0,32 |
| N05BA | Ansiolíticos: derivados de la benzodiazepina | 52.634,8 | 5,6 | 0,1 | 55,7 | 97.713,93 | 0,10 |
| N02BE | Analgésicos y antipiréticos: Anilidas | 38.346,9 | 4,1 | 1,6 | 24,9 | 86.791,74 | 0,20 |
| B01AC | Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina | 30.883,0 | 3,3 | -1,9 | 54,1 | 154.915,53 | 0,17 |
| M01AE | Antiinflamatorios: derivados del ácido propiónico | 27.130,7 | 2,9 | -3,2 | 25,8 | 94.895,50 | 0,22 |
| C09AA | Inhibidores de la ECA, monofármacos | 23.827,4 | 2,5 | 1,8 | 69,6 | 82.662,91 | 0,07 |
| N02BB | Analgésicos y antipiréticos: Pirazolonas | 23.777,3 | 2,5 | 4,8 | 5,3 | 53.663,46 | 0,60 |
| C09CA | Antagonistas de angiotensina II, monofármacos | 21.304,6 | 2,3 | 0,6 | 52,1 | 248.990,50 | 0,28 |
| N06AB | Antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina | 19.828,4 | 2,1 | 1,0 | 48,4 | 177.643,61 | 0,22 |
| N02AJ | Analgésicos opioides combinados con otros analgésicos | 19.258,6 | 2,0 | 3,6 | 10,0 | 107.724,17 | 0,64 |
| C07AB | Agentes beta-bloqueantes selectivos | 17.931,1 | 1,9 | 7,5 | 18,5 | 55.620,07 | 0,18 |
| C09DA | Antagonistas de angiotensina II y diuréticos | 17.829,5 | 1,9 | 0,7 | 29,4 | 244.472,24 | 0,49 |
| N06AX | Otros antidepresivos | 17.085,8 | 1,8 | 5,3 | 26,0 | 312.276,68 | 0,71 |
| A10BA | Hipoglucemiantes: Biguanidas | 16.062,0 | 1,7 | -2,9 | 20,2 | 31.543,51 | 0,09 |
| % s/total | | - | 47,8 | - | - | - | - |

Observaciones: ATC4 = Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química, Nivel 4: subgrupo químico. DHD= Dosis Habitante Día. PVP-IVA= Precio Venta al Público - Impuesto sobre el Valor Añadido. CTD= Coste Tratamiento Día. s/total= sobre el total. Población Padrón municipal a 1 de enero de 2017 (INE)

Tabla 13. Subgrupos químicos, según clasificación ATC4, de mayor consumo en envases en España en 2017 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 2020).

A continuación, en la tabla 14 se muestra que cinco BZ (lorazepam, alprazolam, lormetazepam, diazepam y bromazepam) se encuentran dentro de los veinte principios activos de mayor consumo en número de envases, según datos también del 2017:



Marco Conceptual

| Principio Activo o Asociación ATC5 | | Nº envases (miles) | (%) envases s/total | (%) envases 2017/2016 | DHD | Importe PVP-IVA (miles de euros) | CTD (euros) |
|------------------------------------|--|--------------------|---------------------|-----------------------|------|----------------------------------|-------------|
| A02BC01 | Omeprazol | 49.715,0 | 5,3 | -5,0 | 94,2 | 133.358,43 | 0,1 |
| N02BE01 | Paracetamol | 38.246,1 | 4,1 | 1,8 | 24,9 | 86.626,34 | 0,2 |
| B01AC06 | Ácido acetilsalicílico (Antiagregante) | 25.862,6 | 2,7 | -1,1 | 45,5 | 42.089,97 | 0,1 |
| C10AA01 | Simvastatina | 25.733,0 | 2,7 | -2,3 | 28,9 | 38.591,53 | 0,1 |
| N02BB02 | Metamizol sódico | 23.777,3 | 2,5 | 4,8 | 5,3 | 53.663,46 | 0,6 |
| C10AA05 | Atorvastatina | 23.127,8 | 2,5 | 4,0 | 55,5 | 310.557,66 | 0,3 |
| N05BA06 | Lorazepam | 17.850,2 | 1,9 | 0,9 | 22,2 | 29.380,31 | 0,1 |
| A10BA02 | Metformina | 16.062,0 | 1,7 | -2,9 | 20,2 | 31.543,51 | 0,1 |
| C09AA02 | Enalapril | 14.894,7 | 1,6 | 1,1 | 42,2 | 28.057,78 | 0,04 |
| M01AE01 | Ibuprofeno | 14.817,5 | 1,6 | -7,7 | 12,4 | 35.832,57 | 0,2 |
| C07AB07 | Bisoprolol | 13.620,4 | 1,4 | 11,3 | 9,9 | 35.625,20 | 0,2 |
| N02AJ13 | Tramadol y paracetamol | 13.539,7 | 1,4 | -0,1 | 7,8 | 88.155,15 | 0,7 |
| N05BA12 | Alprazolam | 12.347,9 | 1,3 | -0,4 | 15,8 | 30.611,23 | 0,1 |
| C03CA01 | Furosemida | 11.191,9 | 1,2 | 3,4 | 19,4 | 24.905,15 | 0,1 |
| N05CD06 | Lormetazepam | 10.199,3 | 1,1 | 1,5 | 22,0 | 22.577,28 | 0,1 |
| C08CA01 | Amlodipino | 9.944,7 | 1,1 | 2,9 | 22,8 | 16.576,42 | 0,04 |
| N05BA01 | Diazepam | 8.170,4 | 0,9 | 3,9 | 9,0 | 13.964,02 | 0,1 |
| A02BC02 | Pantoprazol | 8.006,6 | 0,8 | -0,7 | 9,8 | 103.619,04 | 0,6 |
| M01AE17 | Dexketoprofeno | 7.898,4 | 0,8 | 3,1 | 3,1 | 31.637,67 | 0,6 |
| N05BA08 | Bromazepam | 7.263,4 | 0,8 | -2,1 | 2,2 | 7.994,99 | 0,2 |
| % s/total | | | 37,3 | | | | |

Observaciones: ATC5 = Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química, Nivel 5: principio activo. DHD= Dosis Habitante Día. CTD= Coste Tratamiento Día. PVP-IVA= Precio Venta al Público - Impuesto sobre el Valor Añadido. s/total= sobre el total. Población Padrón municipal a 1 de enero de 2017 (INE).

Tabla 14. Principios activos de mayor consumo en envases en España en 2017 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2020).

Respecto a la utilización de BZ en España (representado como DHD), alprazolam, lorazepam y lormetazepam constituyen más del 50% de las BZ utilizadas en 2019 (tabla 15).

| ATC | % DHD |
|---------------------|---------|
| Lormetazepam | 25.76 % |
| Lorazepam | 25.15 % |
| Alprazolam | 17.42 % |
| Diazepam | 10.93 % |
| Zolpidem | 8.32 % |
| Clorazepato | 4.10 % |
| Bromazepam | 2.48 % |
| Ketazolam | 1.27 % |
| Flurazepam | 0.83 % |
| Hidroxicina | 0.75 % |



Marco Conceptual

| | |
|----------------------------------|--------|
| Combinaciones de diazepam | 0.69 % |
| Zopiclona | 0.59 % |
| Loprazolam | 0.52 % |
| Clobazam | 0.43 % |
| Clometiazol | 0.26 % |
| Midazolam | 0.25 % |
| Brotizolam | 0.13 % |
| Quazepam | 0.05 % |
| Triazolam | 0.05 % |
| Pinazepam | 0.01 % |
| Clortiazepam | 0.01 % |

Tabla 15. Ranking de utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019). DHD: dosis diaria definida por cada mil habitantes y día.

2.4.13. Protocolos de actuación en la deshabituación de BZ

Existen diferentes estudios tanto a nivel nacional (Fidalgo y cols., 2001; Góngora y cols., 2004; Blasco y cols., 2008; Calero y cols., 2009b; Bejarano y cols., 2008), como a nivel de la Comunidad Valenciana (Velert y cols., 2006; Barberá y cols., 2008), en los que se describe el mal uso que se hace de las BZ en toda la población y, en especial, en personas mayores.

Se han realizado intervenciones a nivel interdisciplinar entre médicos y farmacéuticos comunitarios para tratar de adecuar los tratamientos con BZ en personas mayores (Velert y cols., 2011).

Según la Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria (SVMFIC), el método que debe seguirse para conseguir la deshabituación de BZ es descender entre un 10 y un 25% la dosis diaria cada 2-3 semanas, valorando, en función de la dependencia que presenta el paciente, el porcentaje de bajada de la dosis (10% cuando la dependencia es mayor y 25% cuando es menor). Preferentemente, se repartirán y espaciarán las dosis, coincidiendo la última dosis con la noche.



Marco Conceptual

En casos de abstinencia, la última dosis empleada se utilizará unas semanas más antes de reducir nuevamente la dosis. Si el grado de abstinencia es muy grande, podremos volver a la dosis previa. Se ajustará la duración de las etapas en función del nivel de dependencia.

Diferentes estudios recomiendan el cambio de las BZ de vida media corta, que son las que más dependencia generan, por otras de vida media larga (ej. diazepam) en dosis equivalentes (Haro y cols., 2003; Vicens y Fiol, 2008). La dosis diaria deberá ajustarse según los valores indicados en la tabla 16.

| Principio activo (nombre comercial) | Vida media (horas)* | Dosis equivalente (mg)** |
|--|---------------------|--------------------------|
| Acción ultracorta (<6 horas) | | |
| Bentazetam (Tiadipona®) | 2-5 | 25 |
| Acción corta (6-24 h) | | |
| Alprazolam (Trankimazin®) | 12-15 | 0.25-0.5 |
| Bromazepam (Lexatin®) | 10-20 | 3-6 |
| Lorazepam (Orfidal®) | 11-30 | 0.5-1 |
| Lormetazepam (Noctamid®) | 11-30 | 0.5-1 |
| Acción larga (>24 horas) | | |
| Clobazam (Noiafren®) | 18 | 10 |
| Clorazepato (Tranxilium®) | 30-48 | 7.5 |
| Diazepam | 20-100 | 5 |
| Ketazolam (Sedotime®) | 6-25 | 7.5 |

* La vida media presenta una considerable variabilidad individual. **Las dosis equivalentes difieren entre autores.

Tabla 16. Vida media y dosis orales equivalentes de las principales BZ (SVMFIC, 2008).



Marco Conceptual

Para conseguir adecuar la dosis se procederá al fraccionamiento de la forma farmacéutica y, cuando dicha dosis sea mínima, se dará en forma de toma única nocturna para mejorar el sueño. La reducción de dosis, en ocasiones, requerirá de la complementación del tratamiento con otro tipo de fármacos que serán sustitutivos de las BZ. Podrán utilizarse fármacos sustitutivos como son los antidepresivos (trazodona 100 mg o mirtazapina 15 mg).

Como medidas no farmacológicas a utilizar durante el proceso de deshabituación tenemos: entrevistas con algún facultativo sanitario, refuerzo positivo ante la evolución y apoyar con hábitos higiénicos de estrés e insomnio.

Existen unidades de conductas adictivas que utilizan técnicas de psicoterapia y modificación de conducta a las que podremos remitir a los pacientes cuando se produzca fracaso en la deshabituación, dependencia al alcohol u otras drogas o cuando exista patología psiquiátrica tratada en salud mental.

2.4.14. Benzodiazepinas en ancianos

Según algunos estudios (Allen, 1986; Lechevallier y cols, 2003), se estima que entre el 20-25% de los ancianos utilizan BZ para el tratamiento de ansiedad, insomnio u otro tipo de enfermedades. El consumo de BZ se considera excesivo en pacientes mayores, siendo utilizado en el 75% de los casos de forma crónica (Cruz, 2002; Aguilera, 2004; Calero y cols. 2009a).

2.5 Atención farmacéutica en el uso racional de benzodiazepinas

2.5.1. Introducción a la atención farmacéutica

El concepto de Atención Farmacéutica (AF) proviene de la traducción del término Pharmaceutical Care, que fue definido en 1975 por Mikeal



Marco Conceptual

y cols. como "el cuidado que los pacientes necesitan y reciben para asegurar la seguridad y el uso racional de los medicamentos". Sin embargo, el desarrollo de este concepto fue llevado a cabo por Hepler y Strand en 1990 para resolver la morbilidad relacionada con el uso de medicamentos.

En 1993, la OMS amplía el concepto de AF en su informe de Tokio, reconociendo el papel del farmacéutico en la prevención de la enfermedad y provisión de la salud y la necesidad de cambios a nivel asistencial para el trabajo conjunto de los profesionales sanitarios con el fin del beneficio de paciente y de la comunidad (OMS,1993).

En España, en 1999, Faus y Martínez-Romero definieron la AF como el seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente, con dos objetivos:

- 1) Responsabilizarse con el paciente de que el medicamento prescrito por el médico o indicado por el farmacéutico va a hacer el efecto deseado.
- 2) Monitorizar al paciente durante el tratamiento para evitar que aparezcan problemas no deseados y, en caso de aparición, buscar la solución.

El Documento de Consenso sobre AF emitido por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2001 marcó el inicio del desarrollo de todos los servicios farmacéuticos dirigidos al binomio paciente-medicamento.

En 2004, el CGCOF creó un grupo de trabajo denominado Foro de AF, formado por representantes de instituciones que abarcaban todos los ámbitos de interés que tenían relación con la AF (Sánchez-Caro y Abellán, 2004). Su función principal era establecer unas



Marco Conceptual

generalidades de terminología y procedimientos sobre las que basarse para su desarrollo.

El Plan Estratégico de Política Farmacéutica de 2004 y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios constituyeron el marco estratégico de referencia a las políticas de uso racional de los medicamentos, siendo un respaldo (conceptual y jurídico) para el desarrollo de estrategias en AF y Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT). En esta Ley 29/2006 se recoge la esencialidad del trabajo conjunto de farmacéuticos y otros profesionales sanitarios para garantizar la accesibilidad al medicamento, ofreciendo consejo sanitario, SFT y apoyo profesional a los pacientes. También se contempla la necesidad de establecer un sistema para el seguimiento de los tratamientos a los pacientes que contribuyan a asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos.

En el año 2006, el Foro de AF hizo la declaración institucional "Nuestro compromiso del 1 al 10", donde ya se recogía una terminología consensuada, procedimientos y herramientas de registro para la práctica de la AF.

En 2008 se publicó el Documento de Consenso de Foro de AF, documento que contempla los enfoques, previsiones y pautas recomendadas en la actuación a tres niveles: dispensación, indicación y SFT. En el mismo se considera al paciente como el eje fundamental de la actividad farmacéutica y define AF como la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, indicación y SFT.

En 2009, con el fin de profundizar en el desarrollo de la AF, se constituyó el Foro AF en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC) y en



Marco Conceptual

2010 publicó por primera vez su Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria, donde se recogen ejemplos resueltos que utilizan la sistemática de trabajo que había sido consensuada.

En 2014, en el documento de la Declaración de Córdoba (CGCOF, 2014), se recoge *"que además de evolucionar en el servicio de dispensación, se debía contemplar e impulsar los nuevos servicios profesionales farmacéuticos desde la farmacia comunitaria, en la mejora del uso responsable de los medicamentos y de los productos sanitarios, así como la salud de los pacientes"*.

En la actualidad, el Foro AF-FC es un grupo de trabajo constituido por el CGCOF, la Fundación Pharmaceutical Care, SEFAC, la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Farmacia y el Grupo de Investigación en AF (GIAF) de la Universidad de Granada y, entre sus objetivos, se encuentra contribuir a la implantación de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales consensuados, tanto los relacionados con la AF (dispensación, indicación farmacéutica, SFT, adherencia terapéutica, conciliación de la medicación, etc.), como los relacionados con la salud comunitaria (campañas sanitarias, cribados de enfermedades, etc).

En la reciente Guía Práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria, publicada en 2019 por Foro AF-FC, encontramos las siguientes definiciones:

- Dispensación: *"es el servicio profesional del farmacéutico encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo*

Marco Conceptual

adecuado, con la información para su buen uso y de acuerdo con la normativa vigente. Para una dispensación profesional el farmacéutico ha de tener en consideración una serie de datos o informaciones relacionados con el paciente y sus medicamentos para evaluar qué medicamento es el adecuado y proceder a su entrega garantizando el uso racional del medicamento, de acuerdo con la normativa vigente”.

El diagrama de flujo del proceso de dispensación se muestra en la figura 9:

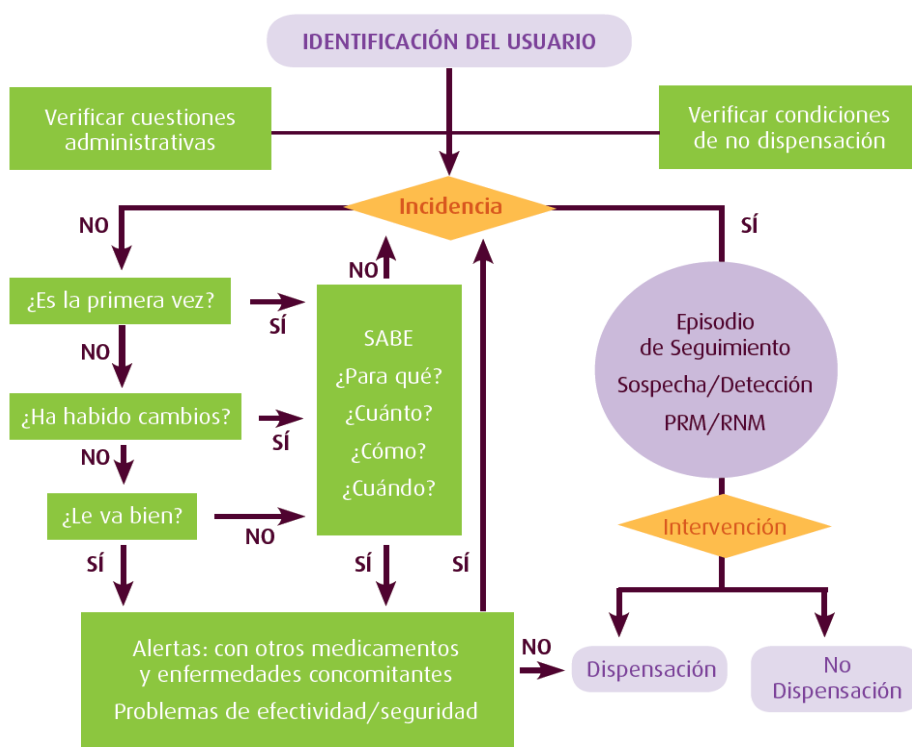


Figura 9. Diagrama de flujo del procedimiento de dispensación (CGCOF, 2019).

PRM (problemas relacionados con el medicamento): se trata de elementos del proceso que suponen para el paciente un riesgo de sufrir RNM (resultado negativo a la medicación).



Marco Conceptual

PRM: "aquellas situaciones que, en el proceso de uso de medicamentos, causan o pueden causar la aparición de un RNM"

RNM: "son resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos"

Los RNM se clasifican en 3 categorías, según estén relacionados con la necesidad, la efectividad y la seguridad de los fármacos utilizados. En la figura 10 se muestra esta clasificación:

| | |
|---------------------|--|
| NECESIDAD | Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita. |
| EFFECTIVIDAD | Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación. Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación. |
| SEGURIDAD | Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento. Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento. |

Figura 10. Clasificación de RNM

(Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007).

- Indicación farmacéutica: "es el servicio profesional prestado ante la demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin

Marco Conceptual

saber qué medicamento debe adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un problema de salud concreto".

El diagrama de flujo del proceso de indicación farmacéutica se muestra en la figura 11:

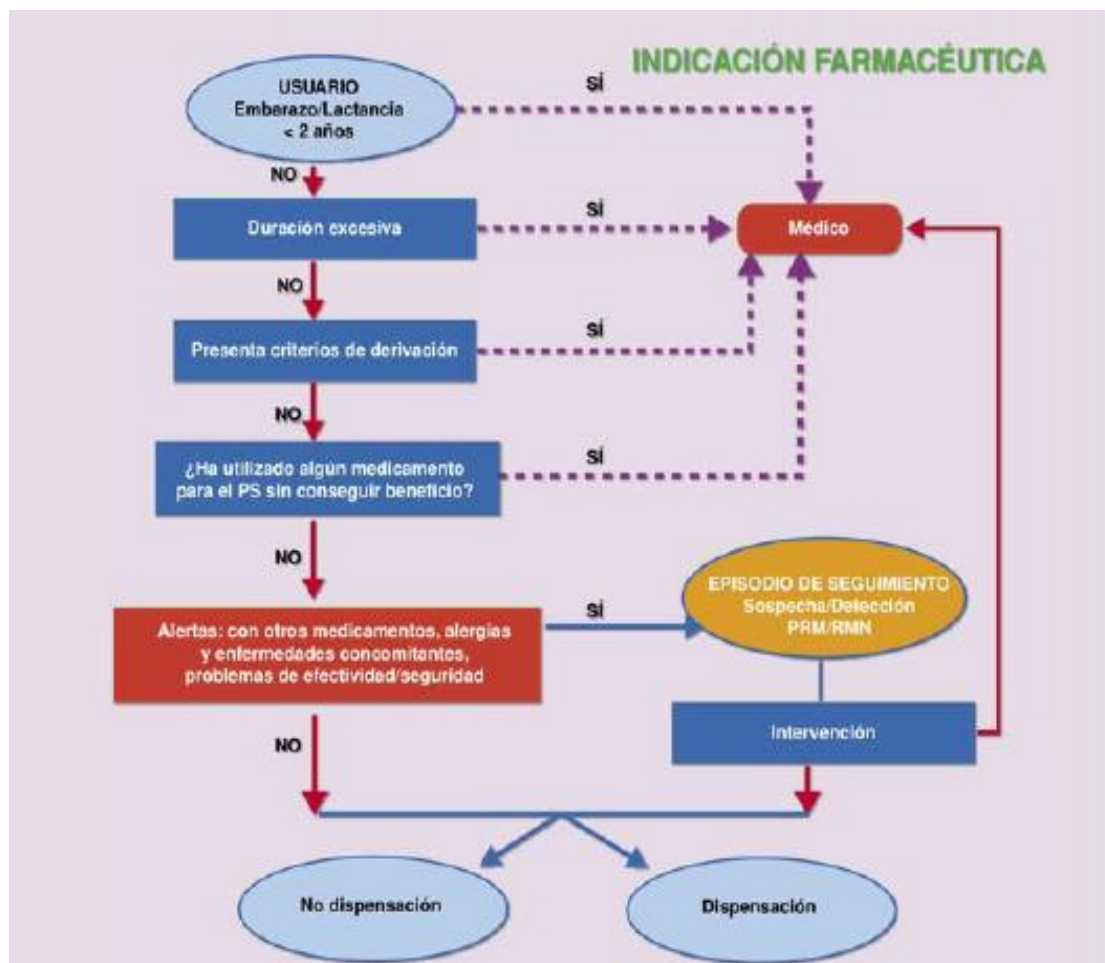


Figura 11. Diagrama de flujo del procedimiento de Indicación Farmacéutica (Foro de Atención Farmacéutica - Farmacia Comunitaria, panel de expertos. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Madrid. CGCOF, 2019).

- SFT: "es el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con los medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados

Marco Conceptual

a los medicamentos (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

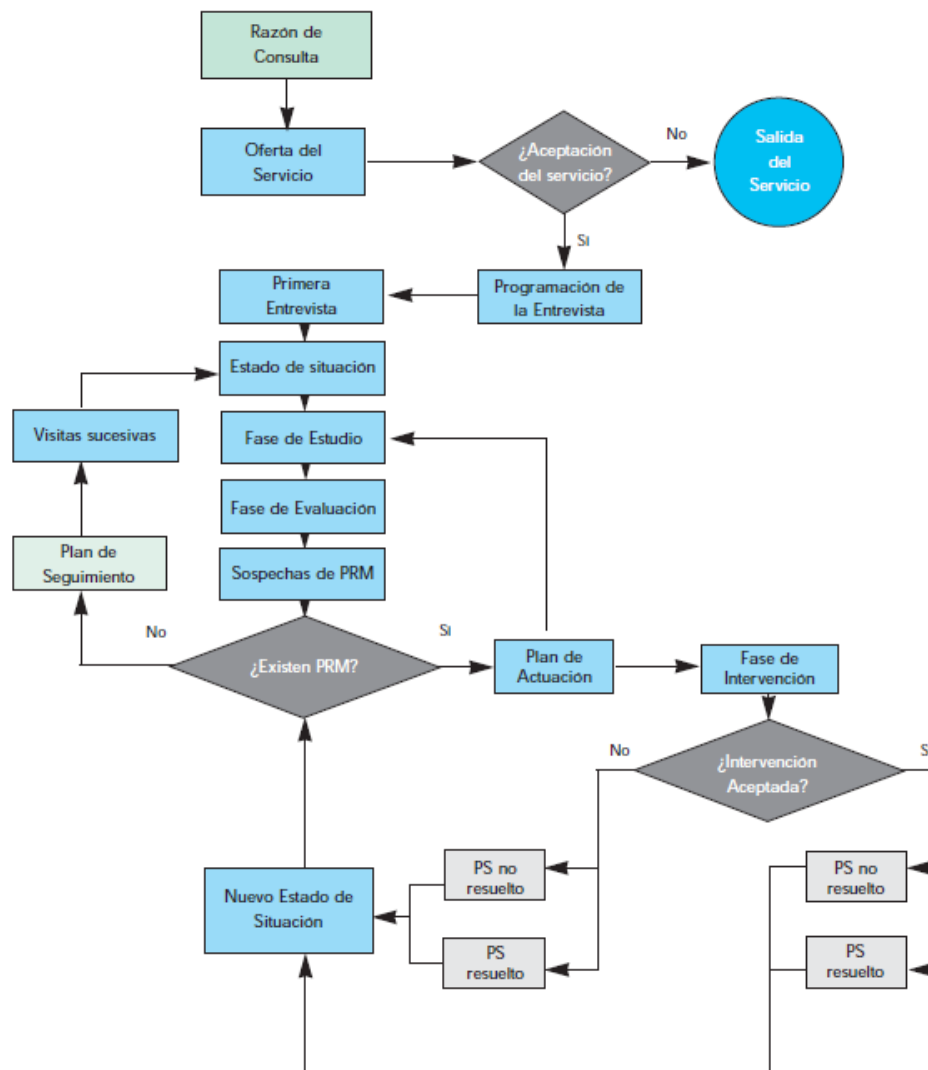


Figura 12. Diagrama de flujo del procedimiento de SFT según el Método Dáder (Sabater y cols., 2007).

- Conciliación de la medicación: es el servicio que "permite identificar, clasificar, evaluar y resolver posibles discrepancias en



Marco Conceptual

el tratamiento farmacológico generadas en el tránsito entre los niveles asistenciales del sistema sanitario".

- Adherencia terapéutica: *"incluye tanto el comportamiento de los pacientes en relación con sus tratamientos farmacológicos como el seguimiento de las recomendaciones higiénico-dietéticas o la adopción de cambios de estilos de vida en los pacientes".*

Aunque la mayoría de los profesionales farmacéuticos realiza actividades relacionadas con los cinco servicios descritos de forma sistematizada y se ha avanzado mucho en los últimos años, es necesario conocer qué necesidades tiene el farmacéutico y motivarlo para poder implantar los servicios que aún no realiza.

2.5.2. Importancia de la atención farmacéutica en geriatría

Las características fisiológicas y patológicas del paciente anciano descritas anteriormente sugieren la valoración integral de estos pacientes. Los distintos profesionales sanitarios implicados en la atención del anciano deben analizar de manera individual a cada paciente para diseñar un plan de cuidados personalizado, con el objetivo final de mejorar y/o mantener su autonomía (Genua y cols., 2002). Es, por tanto, fundamental la integración de los farmacéuticos en el equipo multidisciplinar que trata al paciente anciano, para colaborar en la mejora del nivel asistencial de estos pacientes. En algunos hospitales el farmacéutico ya tiene un papel protagonista en el seguimiento de estos pacientes, aunque, en otros muchos, sigue siendo otro profesional sanitario el encargado de realizar estas funciones. A nivel de farmacia comunitaria (FC) esta labor se desarrolla de forma inadvertida por el paciente en la mayoría de las ocasiones.



Marco Conceptual

El farmacéutico es muy necesario en la atención al anciano, si tenemos en cuenta los riesgos que conlleva el uso de los medicamentos y productos sanitarios de forma inapropiada, para aportar conocimientos específicos en los siguientes aspectos:

- Aspectos relacionados con la selección del medicamento.
- Aspectos relacionados con el ajuste de la posología.
- Aspectos relacionados con el cumplimiento farmacológico.
- Aspectos relacionados con el estado nutricional.
- Aspectos relacionados con la prevención y tratamiento de úlceras por presión, etc.
- Aspectos relacionados con problemas de uso (dificultades de adquisición, incumplimiento, comprensión de tratamientos, apertura de envases, etc.).

Finalmente, los objetivos generales a desarrollar y protocolizar en la AF en geriatría son:

- Que el paciente reciba el medicamento adecuado en las condiciones idóneas.
- Que sea administrado correctamente en el intervalo adecuado.
- Que se realice un seguimiento del tratamiento (cumplimiento, reacciones adversas, interacciones, sobredosificación, etc.).
- Que reciba una información correcta y precisa del medicamento.
- Que paciente o cuidadores reciban una correcta educación sanitaria.

2.5.3. Importancia de la atención farmacéutica en el uso de BZ

Las BZ son los psicofármacos más utilizados en el adulto mayor y su uso conlleva la aparición de distintos efectos adversos (Flores, 2016), que suelen producirse como consecuencia de situaciones inapropiadas



Marco Conceptual

en el tratamiento con estos fármacos, tales como la alta tasa de prescripción y la duración excesiva en el tratamiento (Airagnes y cols., 2016).

Entre las RAM más frecuentes en el anciano causadas por el tratamiento con BZ se encuentran: sedación, ataxia, vértigo, descoordinación motora, mayor riesgo a caídas y fracturas, amnesia global transitoria, déficit en el procesamiento sensorial y en el razonamiento verbal (Ayuso, 2008; Velert y cols., 2012). Su uso lleva asociado también el riesgo de aparición de tolerancia y dependencia (Markota y cols., 2016), así como una mayor mortalidad en los pacientes que los utilizan.

Además, tanto a corto como a largo plazo, el uso de BZ en el anciano puede dar lugar a la aparición de los siguientes síntomas (Schneemilch y Brinkers, 2015):

- A corto plazo: mareos, dolores de cabeza, náuseas y taquicardia.
- A largo plazo: ansiedad, fatiga, sueño e irritabilidad.

Aunque para esclarecer la relación causal entre la aparición de diversos efectos adversos y el uso de BZ debería realizarse un estudio homogéneo en que los pacientes con las mismas características fueran asignados aleatoriamente a un grupo u otro, los resultados que arrojan los diversos estudios que han sido publicados indican que existe un uso inapropiado, riesgo de dependencia y un posible riesgo de deterioro de salud en los pacientes mayores que los utilizan (Rojas-Jara y cols., 2019).

Si tenemos en cuenta los criterios de Beers y STOPP-START (Delgado y cols., 2015), las BZ y sus análogos (fármacos Z) son fármacos potencialmente inadecuados en ancianos ya que están relacionados



Marco Conceptual

con importantes efectos adversos. De forma general, en caso de necesitar su prescripción, deberá hacerse de forma individualizada, con la menor dosis y durante el menor tiempo posible (Mir y cols., 2019).

Existen alternativas no farmacológicas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio en el anciano cuyo uso se recomienda en primer lugar, antes de utilizar fármacos. Entre estas estrategias se encuentra la terapia cognitivo-conductual en la ansiedad y también medidas de higiene del sueño en el insomnio (Markota y cols., 2016).

Cuando el tratamiento no farmacológico no es suficiente, habrá que recurrir a la implantación de un tratamiento farmacológico, que deberá limitarse en el tiempo (<4 semanas) y ajustar la dosis al individuo y al cuadro clínico que refiera (Delgado y cols., 2015).

Entre las BZ que no están indicadas en el anciano se encuentra el diazepam, debido a su semivida de eliminación larga y a su riesgo de acumulación (Vincens y Sempere, 2014). Además, algunas BZ están totalmente contraindicadas en pacientes que hayan sufrido alguna caída y cuando están siendo tratados con dos o más fármacos que actúan sobre el SNC (Markota y cols., 2016). Por último, los fármacos Z deben evitarse en casos de delirio.

La actuación profesional del farmacéutico debe consistir en identificar e intervenir cuando se detecten problemas reales o potenciales relacionados con el uso de fármacos. De este modo y para el caso particular de las BZ, debe informarse adecuadamente al paciente, al inicio de la prescripción, de los objetivos del tratamiento, su duración y los riesgos inherentes de estos fármacos (Vincens y Sempere, 2014). La vigilancia durante el tratamiento es fundamental para identificar prescripciones potencialmente inadecuadas y valorar su



Marco Conceptual

retirada. La retirada deberá ser gradual y progresiva en función de la dependencia del paciente hasta su total supresión, con el fin de evitar el síndrome de abstinencia (Markota y cols., 2016).



3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





Hipótesis y objetivos

3.1 Hipótesis

Las especiales características fisiológicas y las pluripatologías que generalmente presenta el paciente anciano hacen que el uso de BZ en esta población pueda suponer un perjuicio para su salud. La disminución de la capacidad metabólica en estos pacientes puede conducir a la acumulación y a los consecuentes efectos indeseables de estos fármacos. Además, cuando se utilizan durante un tiempo mayor al recomendado, en dosis altas, o se utilizan combinaciones de BZ, el estado cognitivo de los pacientes puede verse mermado debido a la sedación excesiva y, en consecuencia, provocar graves reacciones adversas como pueden ser las caídas, lo que conlleva el riesgo de fracturas (Danza y cols., 2015). Por otra parte, su uso indiscriminado durante periodos superiores a los recomendados por la AEMPS puede dar lugar a la aparición de tolerancia y dependencia (Martindale, 2008).

La FC, por su amplia distribución y accesibilidad, suele ser el primer lugar donde los pacientes acuden para consultar sus problemas de salud, siendo además el lugar donde necesariamente acceden a retirar su medicación. Este hecho sugiere que la actuación del profesional farmacéutico sobre el anciano consumidor de BZ puede mejorar el uso de estos fármacos. En este sentido, el farmacéutico juega un papel esencial en la prevención e identificación de PRM asociados a las BZ.

Por tanto, nuestra hipótesis de trabajo es que la intervención farmacéutica en pacientes mayores de 65 años usuarios de oficina de farmacia y consumidores de BZ va a adecuar la utilización de estos fármacos y a mejorar el conocimiento de los mismos, contribuyendo así a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.



Hipótesis y objetivos

3.2 Objetivo general

El objetivo general de este estudio es comprobar, desde la FC, la influencia de la intervención farmacéutica en la mejora de la calidad de vida de una muestra representativa de población mayor de 65 años consumidora de BZ y análogos (grupos terapéuticos N05BA y N05CD) del municipio de La Murada (Orihuela-Alicante).

3.3 Objetivos específicos

- 1- Estudiar el patrón de consumo de BZ en la población objeto de estudio (La Murada-Orihuela-Alicante).
- 2- Analizar si el consumo de BZ se ajusta a las recomendaciones de prescripción de la AEMPS en cuanto al tipo (principios activos recomendados en el paciente anciano), duración de tratamiento y dosis.
- 3- Comprobar si, mediante la intervención farmacéutica, se consigue deshabituarse a los pacientes dependientes de BZ, tras analizar sus hábitos de consumo, su estado hepático y las posibles complicaciones derivadas de su uso continuado en el tiempo.
- 4- Analizar si la deshabituación de BZ mejora el estado cognitivo del paciente, mejorando por tanto su estado de salud.



4 MÉTODOS





4.1 Antecedentes

El presente trabajo de investigación se planteó para continuar mi proyecto para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados del Tercer ciclo realizado en la Universidad de Granada con fecha 12 de mayo de 2011 titulado: "Estudio de la adicción a los ansiolíticos por los pacientes mayores de 65 años en la zona farmacéutica 7 de la C.A. de Murcia".

4.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio estructurado en tres fases:

Primera fase: estudio analítico logitudinal observacional retrospectivo de la población mayor de 65 años sobre el consumo o no de BZ. En esta etapa, se clasificaron los pacientes según empleaban o no BZ en su tratamiento habitual para determinar el patrón de consumo en la población objeto de estudio. A los pacientes que utilizaban BZ, se les invitó a participar en el estudio para la deshabituación. Durante este tiempo, se les citó para la recogida de datos, firma del consentimiento informado y realización del test de Pfeiffer y de la analítica.

Segunda fase: tras el estudio de todos los datos anteriormente obtenidos se volvió a citar a los pacientes participantes para informarles de los resultados de la analítica y se les expusieron los riesgos del uso continuado de esta medicación, invitándolos a participar de forma voluntaria en la deshabituación.

Tercera fase: los pacientes que aceptaron participar en la deshabituación fueron derivados al médico de atención primaria para que este estableciera el protocolo de deshabituación. La oficina de farmacia informó al profesional médico sobre los pacientes que querían participar en el estudio, así como del problema de salud



Métodos

encontrado al revisar su tratamiento y, mediante reunión entre ambas partes (médico y farmacéutico), se consensuó el protocolo más adecuado, según las guías de la SVMFIC.

Desde la oficina de farmacia se hizo el seguimiento del paciente durante todo el proceso de deshabituación con el objetivo de notificar al médico cualquier incidencia que pudiera ocurrir durante dicho proceso.

Transcurrido el tiempo necesario para la eliminación de la BZ del tratamiento del paciente, se repitió el test de Pfeiffer para determinar la mejora o no del estado cognitivo.

4.3 Ámbito temporal y espacial

El presente trabajo se ha llevado a cabo en la farmacia de D. Pedro García Armero en La Murada (Orihuela - Alicante), durante seis meses del año 2016 (de mayo a octubre). Se realizó en esta pedanía del municipio de Orihuela ya que en ella solo había una oficina de farmacia y así era posible cumplir nuestro objetivo de poder abarcar a toda la población mayor de 65 años y obtener una muestra representativa de la misma.

En la figura 13 se muestra un esquema del ámbito temporal del estudio:

Métodos

Figura 13. Esquema temporal de las fases del estudio.

4.4 Participantes y selección de la muestra

4.4.1. Sujetos de estudio

La población participante se delimitó por los criterios de inclusión y exclusión del estudio (tabla 17).

4.4.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o superior a 65 años.



Métodos

- Pacientes que acuden de forma regular a la oficina de farmacia donde se ha realizado el estudio a retirar su tratamiento farmacológico.
- Pacientes con centro de salud de referencia localizado en La Murada.
- Pacientes que acceden a participar en el estudio.

4.4.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con edad inferior a 65 años.
- Pacientes que utilizan estupefacientes en su prescripción.
- Pacientes pertenecientes a otra zona de salud.
- Pacientes que rehúsan participar.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|---------------------------------|
| Edad \geq 65 años | Edad $<$ 65 años |
| Pacientes que acuden a la oficina de farmacia a retirar su tratamiento | Utilizan estupefacientes |
| Adscritos al centro de salud de La Murada | No adscritos al centro de salud |
| Acceden a participar | No acceden a participar |

Tabla 17. Cuadro resumen de los criterios de inclusión y exclusión.

4.4.2. Tamaño y selección de la muestra

El centro de salud de La Murada prestó atención médica a 2.722 pacientes en el año 2016, de los cuales 456 eran mayores de 65 años.



Métodos

Durante el tiempo que duró nuestro estudio acudieron a la oficina de farmacia de D. Pedro García Armero 476 pacientes mayores de 65 años, familiares o cuidadores de estos a retirar sus tratamientos prescritos. Este número era mayor al número de ancianos usuarios del centro de salud ya que 87 no pertenecían a este centro. Una vez excluidos del estudio estos 87 pacientes, de los 389 pacientes restantes descartamos a 16 por usar estupefacientes, a 47 que no quisieron participar (aunque sí utilizaban BZ) y a 214 que no usaban ansiolíticos o hipnóticos (figura 14). Por tanto, la muestra final de estudio estuvo constituida por 112 pacientes.

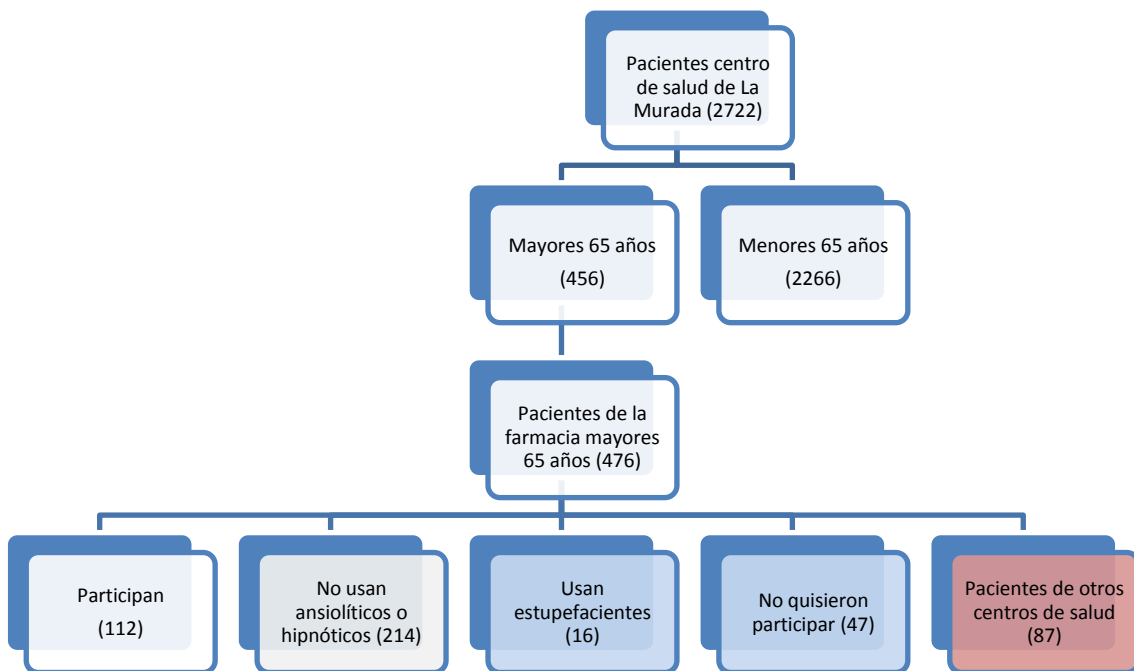


Figura 14. Organigrama de la población de la Murada según criterios de inclusión-exclusión en el estudio.

Con el objetivo de conocer si nuestra muestra era representativa, se utilizó la siguiente fórmula (figura 15):



$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N}\right)}$$

Figura 15. Fórmula para calcular el número de individuos necesarios para obtener una muestra representativa. N: tamaño de la población. e: margen de error (porcentaje expresado con decimales). z: puntuación z (es la cantidad de desviación estándar que una proporción determinada se aleja de la media. Para un nivel de confianza del 95%, la puntuación z es 1.96). p: es la probabilidad de éxito o proporción esperada.

Si tenemos en cuenta que la potencial población a estudiar era 456 pacientes mayores de 65 años de la Murada, para que nuestro estudio sea representativo de la población con un margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%, deberemos tener al menos 209 pacientes en el estudio.

Si por el contrario, queremos que sea representativa del total de pacientes mayores de 65 años (adscritos o no al sistema de la seguridad social), para el mismo margen de error y nivel de confianza, deberemos tener al menos 247 pacientes.

Por tanto, una vez sumados los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y restados los que cumplían los criterios de exclusión, obtenemos una población de 326 pacientes, cifra superior al tamaño muestral necesario para poder indicar que nuestra muestra es representativa.

4.5 Variables del estudio

Los datos relativos a este estudio se recogieron en un documento Excel, con las siguientes variables:



4.5.1. Variables sociodemográficas del paciente

- Edad.

Definición: Tiempo vivido por un individuo desde su nacimiento, expresado en años.

Clasificación: Variable cuantitativa continua.

- Sexo.

Definición: Condición orgánica que caracteriza a los individuos en masculino y femenino y hace posible la reproducción y, por tanto, la continuidad de la especie.

Clasificación: Variable cualitativa ordinal dicotómica.

Categorías: Hombre, mujer.

4.5.2. Variables del tratamiento farmacológico del paciente y de su situación clínica

- BZ utilizada.
 - Indicación.

Definición: Motivo por el que se prescribe la BZ.

Clasificación: Variable cualitativa nominal.

Categorías: ansiedad, sedante o hipnótico, ansiedad y sedante o hipnótico, y otras patologías como relajante muscular, antiepiléptico o para la hipertensión arterial.

- Tipo de BZ utilizada según su vida media.

Definición: Clasificación de la BZ empleada atendiendo al tiempo que permanece el fármaco o sus metabolitos activos en sangre y, por tanto, son responsables de acción farmacológica.

Clasificación: Variable cualitativa ordinal politómica.

Categorías: Semivida de eliminación corta (<6 horas), intermedia (6-24 horas) y larga (> 24 horas).



Métodos

- Duración del tratamiento

Definición: Tiempo continuado de utilización desde el inicio de la prescripción.

Clasificación: Variable cuantitativa continua.

Categorías: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 meses, 1, 2, 3, 4,... años.

- Dosis utilizada

Definición: Miligramos de fármaco utilizados en 24 horas.

Clasificación: Variable cuantitativa continua.

Categorías: 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 mg.

- Tratamiento farmacológico.

Definición: Número de fármacos utilizados administrados en 24 horas.

Clasificación: Variable cuantitativa continua.

Categorías: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

- Consumo de pomelo, alcohol o valeriana.

Definición: Consumo habitual de pomelo, alcohol o valeriana por la población que compone el estudio.

Clasificación: Variable cualitativa ordinal dicotómica.

Categorías: Si, no.

- Farmacología utilizada por el paciente, clasificada según su principal indicación.

Definición: Tratamientos farmacológicos utilizados por el paciente en el momento del estudio.

Clasificación: Variable cualitativa discreta.



Métodos

Categorías: Antiarrítmicos y antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, analgésicos y antiinflamatorios, atirreumáticos, antidepressivos, inhibidores de la bomba de protones, antiagregantes plaquetarios y trombóticos, antibióticos, antihistamínicos, antineoplásicos, colirios oftálmicos, broncodilatadores, hormonas tiroideas, antivertiginosos y fármacos tópicos.

- Reacciones adversas detectadas.

Definición: Cualquier efecto perjudicial no deseado que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica.

Clasificación: Variable cualitativa discreta.

Categorías: Caídas, desorientación, mareos y gastritis.

- Resultados del test de Pfeiffer antes de la intervención.

Definición: Cuestionario realizado al inicio del estudio (antes de realizar ninguna intervención) que detecta la existencia y el grado de deterioro cognitivo. Analiza la memoria a corto y largo plazo, la orientación, la capacidad de reconocer hechos cotidianos y la capacidad de realizar cálculos mentales sencillos. La evaluación de los pacientes se realiza en función del número de errores cometidos.

Clasificación: Variable cuantitativa discreta.

Categorías: 0-10 errores.

- Valores analíticos de aspartato aminotransferasa (GOT)/ alanina aminotransferasa (GPT)/ gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

Definición: Enzimas sintetizadas en hígado, páncreas, miocardio, riñón, sistema nervioso y músculo estriado. Valores elevados (>50



Métodos

U/L para GOT, >31 para GPT y >35 para GGT en mujeres y >55 para GOT, >37 para GPT y >40 para GGT en hombres) son indicativos de hepatopatías entre otras afecciones.

Clasificación: Variable cuantitativa continua.

Categorías: 18-58 U/L.

4.5.3. Variables de la intervención farmacéutica

- Participación en la deshabituación.

Definición: Pacientes de la muestra que accedieron a participar en el programa de deshabituación de BZ.

Clasificación: Variable cualitativa ordinal dicotómica.

Categorías: Si, no.

- Éxito en la deshabituación.

Definición: Pacientes de la muestra que consiguieron eliminar de su tratamiento las BZ tras participar en el proceso de deshabituación.

Clasificación: Variable cualitativa ordinal dicotómica.

Categorías: Si, no.

- Resultados del test de Pfeiffer tras la deshabituación.

Definición: Cuestionario realizado tras la intervención (pacientes deshabituados del uso de BZ) que detecta la existencia y el grado de deterioro cognitivo. Analiza la memoria a corto y largo plazo, la orientación, la capacidad de reconocer hechos cotidianos y la capacidad de realizar cálculos mentales sencillos. La evaluación de los pacientes se realizará en función del número de errores cometidos.

Clasificación: Variable cuantitativa discreta.

Categorías: 0-10 errores.



- Reacciones adversas tras la deshabituación.

Definición: Cualquier efecto perjudicial no deseado debido a la utilización de fármacos referidos por el paciente tras la deshabituación de BZ.

Clasificación: Variable cualitativa discreta.

Categorías: Caídas, desorientación, mareos y gastritis.

4.6 Procedimiento utilizado en el estudio

El procedimiento llevado a cabo en cada una de las fases del estudio fue el siguiente:

4.6.1. Primera fase

Durante el servicio profesional de la dispensación, se identificaron todos los pacientes mayores de 65 años que utilizaban tratamientos farmacológicos y los retiraban en la oficina de farmacia donde se realizó este estudio.

4.6.1.1. Oferta del estudio

La oferta del estudio se realizó en el mes de mayo de 2016 a los pacientes que acudieron a la oficina de farmacia y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Para ello, se invitó verbalmente a estos pacientes a formar parte del estudio y se les entregó el documento de consentimiento informado/hoja de información al paciente (figura 16), en el que se explicaba con detalle el procedimiento a seguir, así como todos los aspectos relacionados con el cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).



CONSENTIMIENTO INFORMADO
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INVESTIGADOR: Silvia Rodríguez Sánchez

Tutor: Pilar Almela Rojo

Este documento tiene por objeto ofrecerte información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar: **"Estudio del consumo y deshabituación de ansiolíticos en mayores de 65 años en La Murada"**.

Los datos que de este estudio se obtengan serán utilizados para realizar una tesis doctoral en atención farmacéutica por la Universidad de Murcia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevarse este documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no. La participación en este estudio es completamente voluntaria puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de opinión retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. El objetivo de este estudio es investigar si se están utilizando los ansiolíticos de forma correcta en cuanto a la duración del tratamiento: insomnio: 4 semanas y Ansiedad: 12 semanas, estudiando de forma simultánea, si existe deterioro a nivel cognitivo por parte del paciente y si existe daño hepático que pudiera ocasionar niveles superiores de fármaco de los deseados ocasionando algún problema de salud. Para dicho estudio, se necesitará realizar un análisis de sangre en el que se medirán transaminasas (GOT y GPT), sin coste alguno para el paciente.

Los datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la Ley 15/1999 de 13 de diciembre.

No existe ningún riesgo ni físico ni psicológico para usted. Se garantiza la confidencialidad de su identidad.

Si lo deseas, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. El estudio es completamente confidencial estando presente siempre en el mismo la protección de datos. Muchas gracias por su colaboración

Datos contacto: Teléfono: 650317662 Correo electrónico: silvia.rodriguez1@um.es

D/Dña..... con DNI

acepto participar en el estudio de investigación **"Estudio del consumo y deshabituación de ansiolíticos en mayores de 65 años en La Murada"**.

Manifiesto que tras haber leído este documento, me considero adecuadamente informado/a y haber aclarado todas mis dudas con el personal del equipo investigador.

Por lo tanto, doy mi consentimiento voluntario para realizar las pruebas y preguntas que me tengan que hacer para dicho estudio.

La Murada a de de 20.....

Firma del Paciente Firma del investigador

Figura 16. Consentimiento informado/hoja de información al paciente.



4.6.1.2. Realización de la encuesta inicial

En el momento de la dispensación, el personal de la farmacia, procedió a la entrega de una encuesta, que constaba de los siguientes apartados (figura 17):

- Datos identificativos del paciente.
- Datos identificativos del médico prescriptor.
- Motivo de la indicación.
- Tratamientos prescritos (BZ y otros fármacos): Para agilizar la recogida de datos se solicitó a los pacientes que acudieran con una copia de su receta electrónica, donde aparecen los tratamientos prescritos, duración de los mismos y posología, para su cumplimentación posterior.
- Efectividad del tratamiento.
- Reacciones adversas detectadas.
- Existencia de consumo simultáneo de alimentos u otras sustancias (pomelo, valeriana y alcohol) y frecuencia de este.
- Si estaría interesado en participar en la deshabituación, indicando su número de teléfono para contacto.

Dependiendo de las capacidades de los pacientes, en algunos casos la cumplimentación de la encuesta fue realizada por el propio paciente, mientras que, en otros casos, fue el personal de la farmacia el encargado de recoger la información.



ENCUESTA:

NOMBRE DEL PACIENTE EDAD

NOMBRE DEL ANSIOLÍTICO.....

MÉDICO PRESCRIPTOR.....

MOTIVO DE LA INDICACIÓN.....

TIEMPO DE USO

DOSIS EMPLEADA

EFFECTIVIDAD.....

OTROS TRATAMIENTOS EN CURSO:

REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS:

CONSUMO DE LOS SIGUIENTES ALIMENTOS (rodear lo que proceda).

- Zumo de pomelo: Nunca - algunos días - todos los días
- Valeriana: Nunca - algunos días - todos los días
- Alcohol: Nunca - algunos días - todos los días

Estaría interesado en adecuar mi consumo de medicamentos ansiolíticos (SI/NO)

TELÉFONO:.....

Figura 17. Encuesta inicial al paciente.



4.6.1.3. Realización del test de Pfeiffer

Este test fue cumplimentado por el investigador en la primera cita con el paciente. El test de Pfeiffer es la herramienta más común de screening para detectar trastornos cognitivos en pacientes en los que se sospecha que puedan existir. Este cuestionario detecta tanto la existencia como el grado de deterioro cognitivo de una persona y, mediante su empleo, se explora la memoria a corto y largo plazo, la orientación, la información sobre hechos cotidianos y la capacidad de cálculo. Se trata de un cuestionario de 10 preguntas en el que se contabilizarán el número de errores cometidos por el individuo que lo realiza, donde una puntuación igual a mayor a 3 errores es indicativa de deterioro cognitivo y donde la puntuación máxima que se puede obtener es de 10 errores (Gaspar, 2009) (figura 18).

Dependiendo del número de errores cometidos por el paciente, el estado cognitivo de este se clasifica en:

- 0-2 errores: normal.
- 3-4 errores: leve deterioro cognitivo.
- 5-7 errores: moderado deterioro cognitivo, patológico.
- 8-10 errores: importante deterioro cognitivo.

El nivel educativo del paciente puede influir en el resultado. Por ello, si el nivel educativo es bajo (estudios elementales) se admite un error más para cada categoría mientras que si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un error menos.



CUESTIONARIO PFEIFFER

| | Acierto | Error |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Qué día es hoy? (día, mes y año) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Qué día de la semana? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Dónde está usted ahora? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuál es su teléfono? o ¿cuál es su dirección? (Si no tiene tlf) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántos años tiene? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuál es su fecha de nacimiento? (día, mes y año) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Quién es ahora el presidente del gobierno? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Cuál fue el anterior presidente del gobierno? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuáles son los 2 apellidos de su madre? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Restar de 3 en 3 al número 20 hasta llegar a 0 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Nivel de estudios (rodear lo que proceda): bajo - medio - alto

Resultados

0-2 Errores: normal

3-4 Errores: deterioro leve

5-7 Errores: deterioro moderado

8-10 Errores: deterior severo

Figura 18. Test de Pfeiffer.

4.6.1.4. Determinación analítica de GOT/GPT/GGT

La determinación analítica de las aminotransferasas GOT, GPT y GGT se efectuó en el laboratorio de análisis clínicos de la oficina de farmacia donde se realizó el estudio, mediante la utilización de los reactivos Randox AST, Randox ALT y Randox GGT (Randox Laboratories Limited, Crumlin, United Kingdom), para la determinación cuantitativa *in vitro* en suero y plasma de la actividad de GOT, GPT y GGT, respectivamente.



Métodos

Las aminotransferasas son un grupo de enzimas que catalizan las interconversiones de aminoácidos y oxoácidos por transferencia de grupos amino y son las únicas transaminasas que tienen valor clínico.

Se sabe que la enzima GOT está presente en el citoplasma y las mitocondrias de células con daño tisular leve. Por ejemplo, en hígado, la forma predominante de GOT sérica proviene del citoplasma, y una cantidad menor proviene de las mitocondrias, mientras que el daño tisular severo dará como resultado la liberación de más enzimas mitocondriales. Los niveles elevados de GOT en suero pueden indicar infarto de miocardio, enfermedad hepática, distrofia muscular y daño orgánico. Aunque se sabe que la mayor actividad de la enzima se encuentra en el músculo cardíaco, también se ha observado una actividad significativa en cerebro, hígado, mucosa respiratoria, tejido adiposo y riñones de seres humanos.

Es conocido que la enzima GPT se encuentra en concentraciones altas en el hígado, con concentraciones decrecientes en riñón, corazón, músculo esquelético, páncreas, bazo y tejido pulmonar, respectivamente. Las mediciones de GPT se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades del hígado y del corazón. Rara vez se observan niveles elevados de GPT en suero, excepto en la enfermedad parenquimatosa del hígado, ya que se trata de una enzima más específica del hígado.

La GGT se encuentra en suero debido al sistema hepatobiliar; por tanto, valores de este elevados, son indicativos de enfermedad hepática y se ha demostrado ser más sensible que la fosfatasa alcalina en la detección de ictericia obstructiva, colangitis y colecistitis. Además, sus valores pueden estar elevados en pacientes con cáncer de hígado primario y secundario, abuso de alcohol y cirrosis hepática alcohólica. En pacientes que utilizan fármacos



Métodos

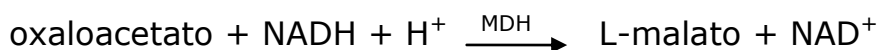
anticonvulsivos como fenitoína y fenobarbital, los niveles en suero también podrán estar elevados. Aunque es el indicador enzimático más sensible para la detección de enfermedad hepatobiliar, debe utilizarse en combinación con otros marcadores bioquímicos para discriminar entre diferentes tipos de patologías del hígado.

La IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) recomendó en 1980 procedimientos estandarizados para determinaciones de GOT y GPT que incluyen:

1. Optimización de concentraciones de sustrato.
2. Empleo de tampones Tris (en lugar de fosfato, que se ha sembrado para inhibir la recombinación de la apoenzima con fosfato de piridoxal).
3. Preincubación del tampón y el suero combinados para permitir que se produzcan reacciones secundarias con NADH.
4. Sustrato estrella (α -oxoglutarato).
5. Activación opcional del fosfato piridosal.

En este estudio se utilizó un método estándar optimizado de acuerdo con las recomendaciones del IFCC, en el que se determinaron tanto GOT, GPT y GGT de la siguiente manera:

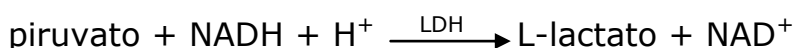
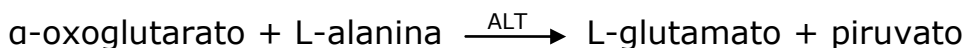
Reacción GOT: el α -oxoglutarato reacciona con L-aspartato en presencia de AST para formar L-glutamato más oxaloacetato. La reacción utiliza el oxaloacetato como indicador para una determinación cinética del consumo de NADH.



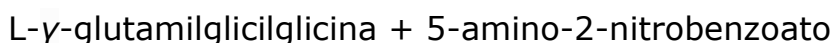


Métodos

Reacción GPT: el α -oxoglutarato reacciona con L-alanina en presencia de ALT para formar L-glutamato más piruvato. La reacción indicadora utiliza el piruvato para una determinación cinética del consumo de NADH.



Reacción GGT: el sustrato L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida, en presencia de glicilglicina es convertida por el γ -GT en 5-amino-2-nitrobenzoato que puede ser medido por colorimetría a 405nm.



4.6.2. Segunda fase

4.6.2.1. Análisis de datos mediante cuestionario de atención farmacéutica

Con la información obtenida en la entrevista inicial con el paciente y la proporcionada por la receta electrónica de este, se elaboró el estado de situación del paciente mediante la cumplimentación de la ficha de SFT (figura 19), siguiendo el esquema del Método Dáder. La utilización del Método Dáder para realizar SFT contempla la recogida de los siguientes datos del paciente (Machuca, 2003):

- Datos personales del paciente: Nombre, edad, sexo, estudios y teléfono.
- Nombre del médico de atención primaria.
- Datos relativos a los problemas de salud referidos por el paciente, medicamentos que utiliza (incluyendo posología, duración de



Métodos

A continuación, se inició la fase de estudio, a través de la búsqueda de información sobre los datos obtenidos del problema de salud del paciente, de los medicamentos que utilizaba y de los resultados de las analíticas, con el objetivo de determinar si existía algún PRM/RNM.

Posteriormente se pasó a la fase de evaluación, donde se llevó a cabo la identificación-clasificación de los PRM y/o RNM o la probabilidad de aparición de los mismos.

4.6.2.2. Citación de pacientes

Tras las fases anteriores, se citó a los pacientes mediante llamada telefónica para comentarles los resultados obtenidos en las analíticas. Se les hizo una exposición verbal de los riesgos asociados al uso continuado de las BZ y se les invitó a participar en la fase de intervención farmacéutica, consistente en la integración del paciente en el programa de deshabitación de BZ.

4.6.3. Tercera fase

4.6.3.1. Derivación al médico de atención primaria

La tercera fase de este estudio se inició remitiendo a los pacientes que aceptaron participar en el programa de deshabitación a su médico de atención primaria. Para ello, se envió a este una carta de derivación (figura 20) donde se proporcionaba información acerca de los PRM detectados tras el análisis integral de su medicación. para que el profesional médico procediera a su valoración.



Métodos

La Murada, de de 2016

Estimada Dra. _____

Como usted sabe estamos realizando desde la oficina de farmacia de D. Pedro García Armero un estudio sobre la adicción a ansiolíticos por pacientes mayores de 65 años.

Tras informar a la población objeto de estudio adecuadamente de los problemas derivados del uso continuado de las benzodiazepinas y sus análogos, el/la paciente _____

ha accedido a participar voluntariamente en el programa de deshabituación.

En dicho paciente, tras analizar los fármacos empleados, hemos detectado el/los siguiente/s problemas relacionados con la medicación:

Es por ello que lo/la remito a usted para que valore el tratamiento prescrito y realice las modificaciones oportunas.

Me despido y quedo a su disposición.

Silvia Rodríguez Sánchez

Farmacéutica. Colegiado núm. 2340.

Figura 20. Carta de derivación al médico de atención primaria.



4.6.3.2. Reuniones médico-farmacéutico

De mutuo acuerdo, se estableció con el coordinador médico del centro de salud (Dra. D^a Enriqueta Perales Brotons) realizar una reunión semanal para analizar los tratamientos de los pacientes derivados a la consulta y consensuar un protocolo para la deshabituación basado en las indicaciones recogidas en las guías del SVMFIC.

4.6.3.3. Citación de pacientes

Desde la oficina de farmacia se procedió a llamar a los pacientes para informales de la respuesta del médico responsable y poder iniciar así el proceso de deshabituación. Tras la entrevista con el paciente y, una vez obtenido su consentimiento, se inició la nueva pauta posológica definida y se le volvió a citar en el momento establecido según la estrategia propuesta.

4.6.3.4. Seguimiento del paciente durante la deshabituación

Durante el proceso de deshabituación se llamó semanalmente al paciente para preguntarle por su estado de salud y también para conocer si recordaba el tratamiento pautado. Además, se recordó al paciente que podía acudir a la farmacia en cualquier momento ante la aparición de cualquier problema relativo a su medicación.

4.6.3.5. Test de Pfeiffer tras la deshabituación

Una vez lograda la eliminación de la BZ del tratamiento del paciente y, trascurridas 2 semanas desde la última dosis, se citó al paciente para realizarle de nuevo el test de Pfeiffer.

4.7 Análisis de datos

Con los datos obtenidos en la encuesta inicial, en la ficha de SFT y los resultados del test de Pfeiffer y de las analíticas, se creó una hoja



Métodos

excel (Microsoft Office Excel® versión 2007) para su organización. El análisis chi-cuadrado se realizó mediante el software GraphPad Prism 6.01 (GraPadPrism, USA), considerando significativas las diferencias con un valor de $p < 0.05$.

4.8 Cumplimiento de aspectos éticos

Previamente a la realización de este estudio, se solicitó y obtuvo la aprobación de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia (ANEXO 1). Dicha Comisión analizó toda la documentación presentada y, de conformidad con lo acordado el día 14 de marzo de 2016, por unanimidad, emitió informe favorable desde el punto de vista ético de la investigación.

Todas las personas participantes en el estudio fueron informadas por el investigador responsable, mediante el correspondiente consentimiento informado/hoja de información al paciente (figura 16), sobre la naturaleza del estudio, sus objetivos y su forma de participación, los datos que se iban a recopilar, así como del carácter voluntario de la misma y de la posibilidad de retirarse voluntariamente en el momento que así lo desee, sin necesidad de dar ningún tipo de explicación.

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio lo autorizaron por escrito, asegurando siempre el cumplimiento de la LOPDP. Por tanto, este estudio se compromete a cumplir la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/ 2007 de Investigación biomédica, así como también en el recién implantado



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótopos en pacientes mayores de 65 años

Métodos

Reglamento de la Unión Europea 1016/679, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales.



5 RESULTADOS





Resultados

5.1 Población del estudio

El Centro de Salud de la Murada prestó atención médica a 2.722 pacientes durante el año 2016. De estos pacientes, 224 tenían una edad comprendida entre 65-74 años y 232 eran mayores de 75 años (en total 456 pacientes mayores de 65 años, lo que supone el 16.75% de los pacientes atendidos en el centro de salud de esta población). Según los datos del padrón de 2015 (últimos datos registrados en el censo de la población previo a nuestro estudio), la población mayor de 65 años en la Murada era de 689 personas, de lo que se desprende que 233 personas no residían en el momento del estudio en dicha población o no estaban adscritos a la seguridad social (perteneían a muface, isfas u otros organismos).

Durante el tiempo que realizamos el estudio en la oficina de farmacia, pudimos contabilizar 476 pacientes mayores de 65 años adscritos a la seguridad social.

Del número total de pacientes mayores de 65 años que acudieron a la oficina de farmacia, 214 no tenían prescrito ningún fármaco del grupo de las BZ y análogos, 112 los utilizaban de forma habitual, 16 fueron excluidos del estudio por utilizar estupefacientes, 47 pertenecían a otros centros de salud o sistema asistencial y 87 no quisieron participar en el estudio (figura 21).

Resultados

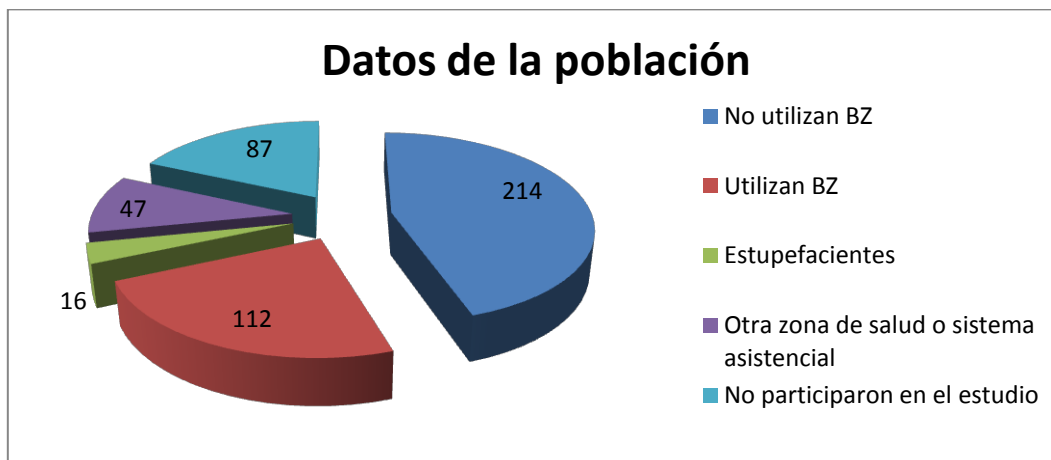


Figura 21. Datos de la población mayor de 65 años que acudió a retirar su medicación a la oficina de farmacia.

Por tanto, el tamaño de la muestra para estudiar el consumo de BZ en nuestra población fue de 326 pacientes. Tras descartar a los pacientes que no utilizaban BZ en su tratamiento, obtuvimos una muestra final de 112 pacientes candidatos a participar en el programa de deshabituación (34.36% de la población).

5.2 Análisis de las variables sociodemográficas

5.2.1. Rango de edad

La edad de los 112 pacientes incluidos en el estudio osciló entre los 65 años y los 92 años. La edad media de la población fue de $74,66 \pm 7,87$ años (Media \pm DE), con una mediana de 74 años y la moda (edad más frecuente) fue de 65 años. Analizando la muestra, obtuvimos la distribución por rangos de edad que se refleja en la figura 22.

Resultados

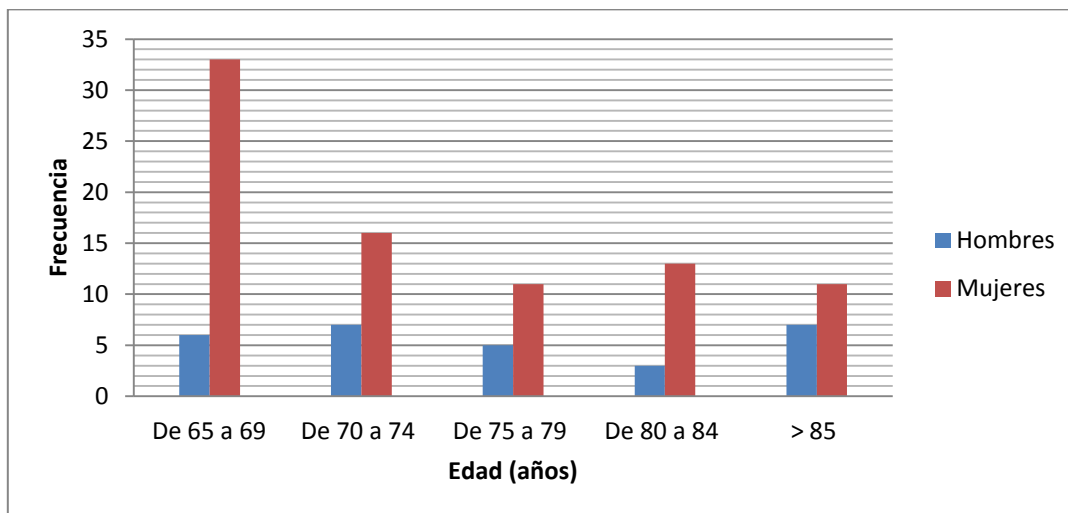


Figura 22. Distribución por sexos y rangos de edad en la muestra objeto de estudio.

Si comparamos la distribución por rangos de edad de la población en estudio (muestra: 112 pacientes) y la población general en España en el año 2016 (población total mayor 65 años: 8.701.380 habitantes), según los datos del INE (figura 23), comprobamos que no existen diferencias estadísticas significativas ($\chi^2=1.73$; $p=0.78$) en ninguno de los rangos analizados, por lo que nuestra muestra es representativa de la población española.

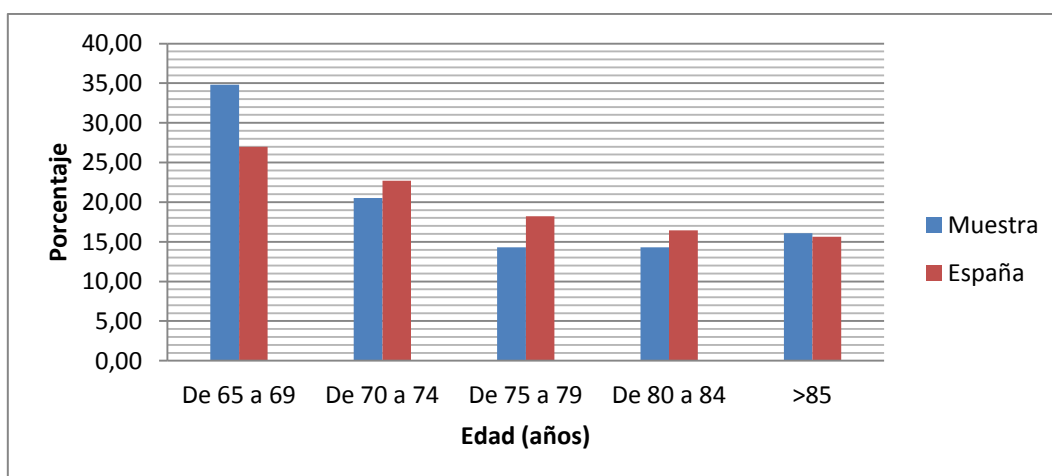


Figura 23. Comparativa de la distribución por franjas de edad en la población española y en la muestra objeto de estudio.

Resultados

5.2.2. Distribución por sexo

Respecto al sexo de los participantes del estudio, el 75% (n=84) de los pacientes fueron mujeres y el 25% (n=28) fueron hombres (figura 24).

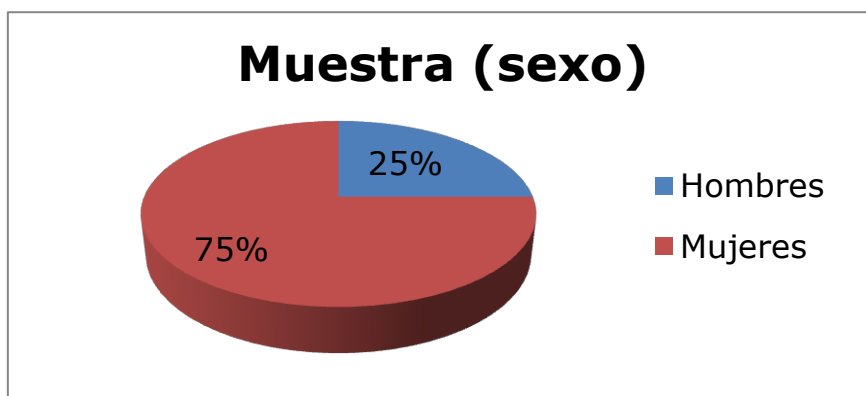


Figura 24. Distribución por sexo de la muestra.

De igual modo que en el caso de la edad, si observamos los datos del INE correspondientes al 2016 respecto al sexo de las personas mayores de 65 años comprobamos que, a nivel nacional, existe mayor proporción de mujeres (57%) que de hombres (43%), aunque dicha diferencia no es tan marcada como en nuestra muestra.

5.3 Análisis de las variables del tratamiento farmacológico del paciente y de su situación clínica

5.3.1. Benzodiazepina utilizada

5.3.1.1. Indicación de la benzodiazepina

En cuanto a la pregunta de cuál fue la indicación principal por la que se inició el tratamiento con la BZ referida por el paciente, obtuvimos que en el 39.3% de los casos (n=44) le fue indicada como tratamiento de la ansiedad, en el 35.7% (n=40) como sedante o hipnótico, en el 4.5% (n=5) se le indicó para ambos tratamientos

Resultados

(ansiolítico e hipnótico) y en el 20.5% (n=23) para otras patologías como relajante muscular, antiepiléptico o para la hipertensión arterial (figura 25).

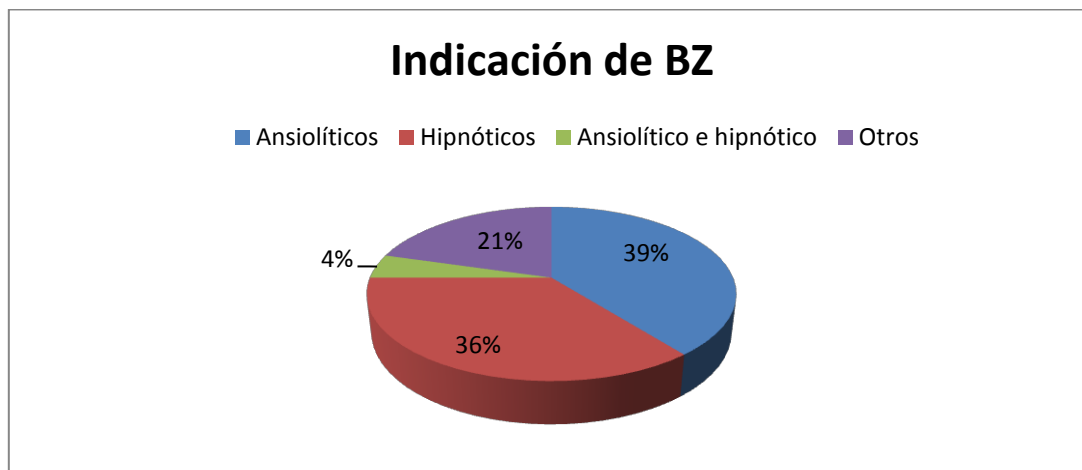


Figura 25. Distribución por indicación de la BZ en la muestra.

Tras analizar las BZ empleadas, pudimos comprobar que 5 pacientes que referían estar siendo tratados de ansiedad utilizaban hipnóticos, por lo que para el análisis posterior de las BZ y, al no tener acceso a la historia clínica del paciente, se utilizó el parámetro de indicación principal y no se tuvo en cuenta la patología referida por los pacientes para la que se les prescribió el medicamento.

5.3.1.2. Tipo de benzodiazepina utilizada según su vida media

En los pacientes tratados con una única presentación de BZ (n=100) encontramos que las BZ más utilizadas, tanto como hipnóticos como ansiolíticos, fueron las de semivida intermedia (n=50 y n=24, respectivamente). Las de vida media corta se utilizaron exclusivamente como hipnóticos (n=12) y las de vida media larga como ansiolíticos (n=14) (figura 26).

Resultados

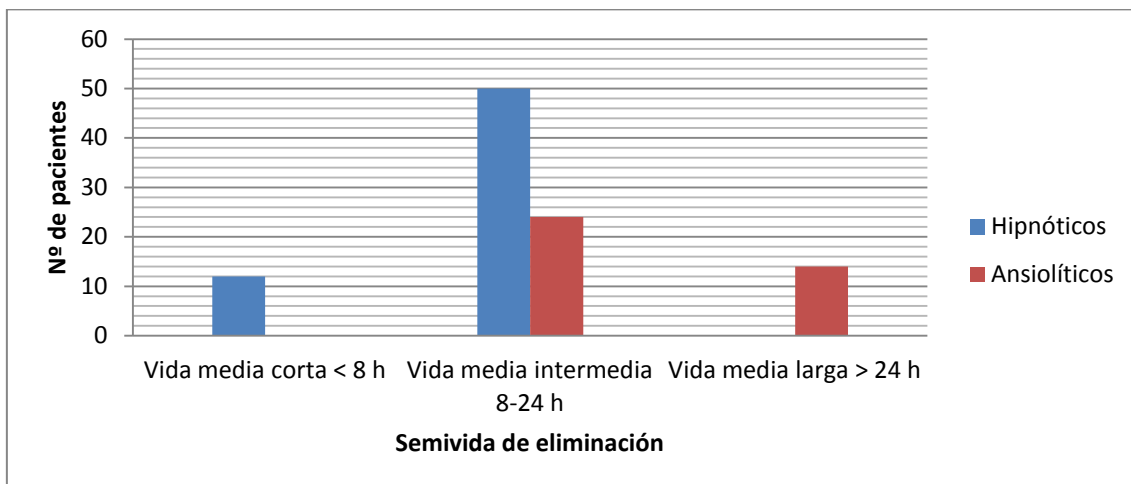


Figura 26. Distribución de pacientes que utilizan una sola BZ en función de su vida media.

El resto de pacientes que formaban parte de la muestra (n=12) utilizaban combinaciones de BZ (figura 27).

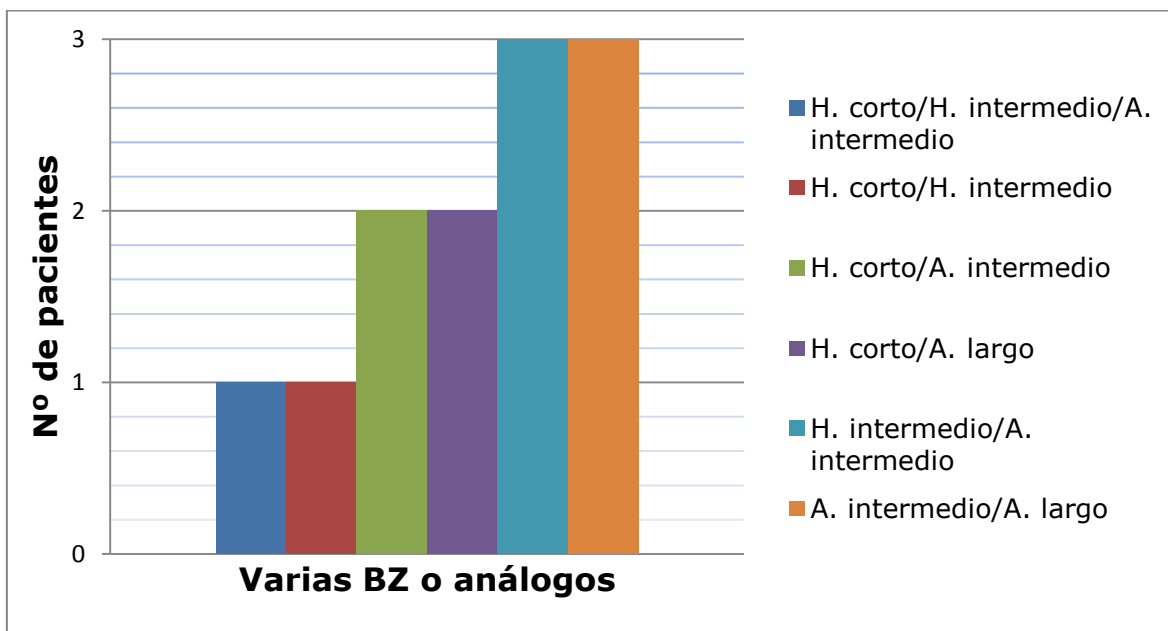


Figura 27. Distribución de pacientes que utilizan combinaciones de BZ en función de su indicación y vida media. H: Hipnótico. A: Ansiolítico.



Resultados

En la tabla 18 se recogen los principios activos utilizados por los pacientes según su semivida de eliminación, teniendo en cuenta su indicación principal y no la patología referida por el paciente, por las razones expuestas anteriormente. Al analizar los principios activos más utilizados para el tratamiento del insomnio, encontramos que 63 pacientes utilizaban hipnóticos, distribuidos de la siguiente manera: lorazepam (n=37, 58.7%), lormetazepam (n=13, 20.6%), zolpidem (n=12, 19%) y zolpidem+lorazepam (n=1, 1.6%). En el caso del tratamiento de la ansiedad, 41 pacientes estaban siendo tratados con ansiolíticos según la siguiente distribución: bromazepam (n=12, 29.3%), alprazolam (n=9, 22%), ketazolam (n=3, 7.3%), diazepam (n=8, 19.51%), clorazepato dipotasio (n=4, 9.8%), bromazepam+clorazepato (n=1, 2.4%), alprazolam+diazepam (n=1, 2.4%), alprazolam+ketazolam (n=1, 2.4%) y diazepam+piridoxina (n=1, 2.4%). Por último, encontramos 8 pacientes que utilizaban fármacos para ambas indicaciones (sedación y ansiedad) distribuidos de la siguiente manera: lorazepam+alprazolam (n=2, 25%), zolpidem+bromazepam (n=1, 12.5%), zolpidem+alprazolam (n=1, 12.5%), zolpidem+clorazepato (n=1, 12.5%), zolpidem+diazepam (n=1, 12.5%), zolpidem+lorazepam+bromazepam (n=1, 12.5%) y lorazepam+bromazepam (n=1, 12.5%).

| Indicación | Semivida | n | % | Nombre | n |
|------------|------------------|----|----|--------------------|----|
| Sedantes | Corta | 12 | 19 | Zolpidem | 12 |
| | Corta+intermedia | 1 | 2 | Zolpidem+lorazepam | 1 |
| | Intermedia | 50 | 79 | Lorazepam | 37 |
| | | | | Lormetazepam | 13 |



Resultados

| | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|----|----|-----------------------------------|----|
| Ansiolíticos | Intermedia | 24 | 59 | Bromazepam | 12 |
| | | | | Alprazolam | 9 |
| | | | | Ketazolam | 3 |
| | Intermedia+prolongada | 3 | 7 | Bromazepam+clorazepato | 1 |
| | | | | Alprazolam+diazepam | 1 |
| | | | | Alprazolam+ketazolam | 1 |
| | Prolongada | 14 | 34 | Diazepam | 8 |
| | | | | Clorazepato dipotasio | 4 |
| | | | | Diazepam+piridoxina | 2 |
| Sedantes y ansiolíticos | Corta+intermedia | 2 | 25 | Zolpidem+bromazepam | 1 |
| | | | | Zolpidem+alprazolam | 1 |
| | Corta+larga | 2 | 25 | Zolpidem+clorazepato | 1 |
| | | | | Zolpidem+diazepam | 1 |
| | Corta+intermedia+intermedia | 1 | 12 | Zolpidem+Lorazepam +Bromazepam | 1 |
| | Intermedia+Intermedia | 3 | 38 | Lorazepam+alprazolam | 2 |
| | | | | Lorazepam+bromazepam | 1 |

Tabla 18. Relación de BZ utilizadas en ansiedad, insomnio y otras patologías en función de su vida media.

Al analizar los hipnóticos utilizados según su vida media (Figura 28), podemos comprobar como los más utilizados son los de semivida de eliminación intermedia (n=50, 79.4%), seguidos de los de semivida de eliminación corta (n=12, 19%) y, por último, la combinación de ambos (n=1, 2%)

Resultados

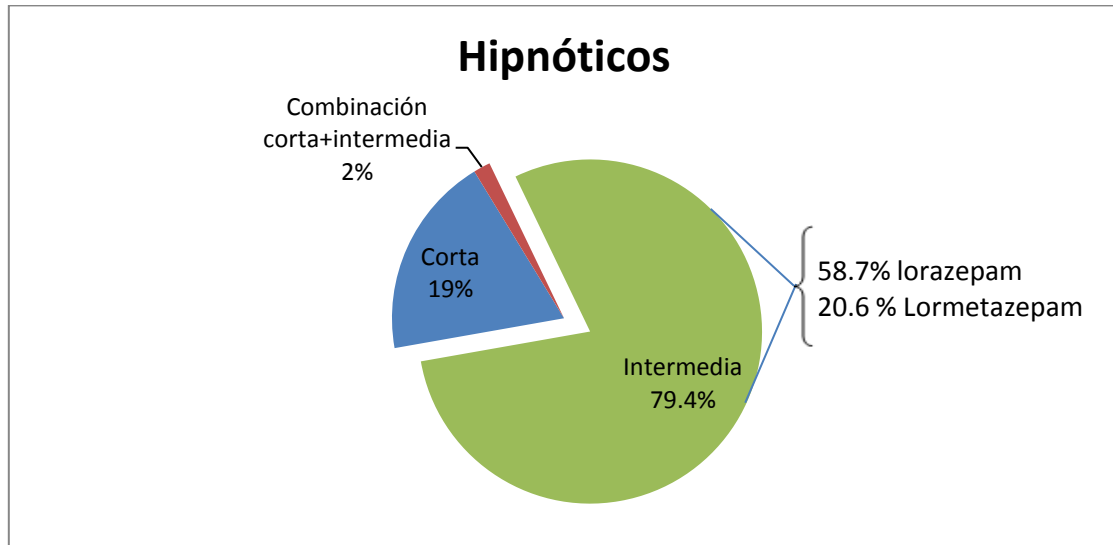


Figura 28. BZ utilizadas como sedantes o hipnóticos según su semivida de eliminación.

De igual modo, al analizar los ansiolíticos utilizados según su vida media (figura 29), observamos que los más utilizadas también son los de semivida de eliminación intermedia (n=24, 58.5%), seguidos de los de semivida de eliminación larga (n=14, 34.1%) y por último la combinación de ambos (n=3, 7.3%).

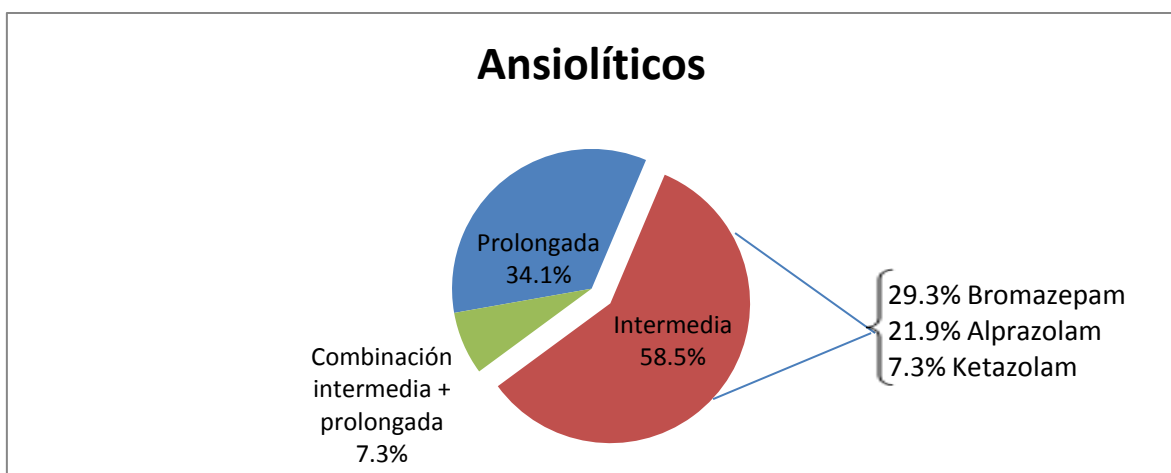


Figura 29. BZ utilizadas para la ansiedad según su semivida de eliminación.

Resultados

5.3.1.3. Duración del tratamiento con benzodiazepinas

Al analizar el tiempo que los pacientes llevaban utilizando las BZ o sus análogos, comprobamos que el 93.75% excedía el tiempo recomendado por la AEMPS (máximo 1 mes para patologías de insomnio e inferior a 3 meses para la ansiedad, incluyendo el tiempo necesario para su retirada). Los datos relativos a la duración del tratamiento con BZ de nuestros pacientes se muestran en la figura 30.

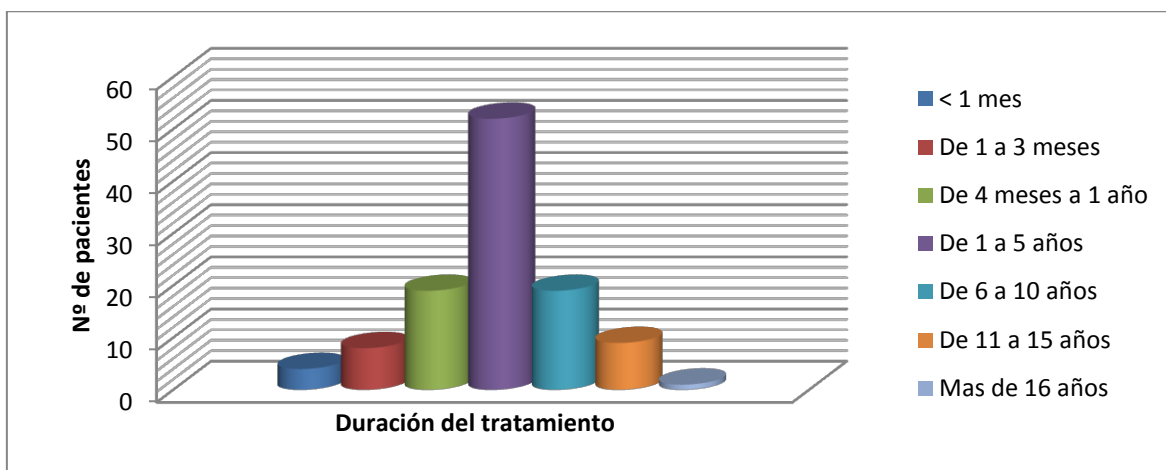


Figura 30. Número de pacientes en función de la duración del tratamiento con BZ o análogos.

En la tabla 19 se muestran los resultados relativos al tiempo de uso de las BZ en función de su indicación principal (ansiedad, insomnio o ansiedad/insomnio).

| Desde cuando | Ansiedad | | Insomnio | | Ansiedad e insomnio | | Total | |
|--------------|----------|------|----------|------|---------------------|---|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| < 1 mes | 1 | 2.44 | 3 | 4.76 | 0 | 0 | 4 | 3.57 |
| 1-3 meses | 3 | 7.32 | 5 | 7.94 | 0 | 0 | 8 | 7.15 |



Resultados

| | | | | | | | | |
|------------|----|-------|----|-------|---|------|-----|-------|
| 4-6 meses | 2 | 4.88 | 2 | 3.17 | 0 | 0 | 4 | 3.57 |
| 7-12 meses | 6 | 14.63 | 8 | 12.7 | 1 | 12.5 | 15 | 13.39 |
| >12 meses | 29 | 70.73 | 45 | 71.43 | 7 | 87.5 | 81 | 72.32 |
| | 41 | | 63 | | 8 | | 112 | |

Tabla 19. Tiempo de uso de las BZ por indicación principal.

Nuestros resultados muestran que, para el caso de la ansiedad, más del 90% (37 de los 41 pacientes que utilizan ansiolíticos) de la población estudiada utilizaba BZ durante un tiempo superior al recomendado (máximo 3 meses); para el insomnio, el 95% (60 de los 63 pacientes que utilizan hipnóticos) lo superaba (máximo 1 mes); y, en el caso de los pacientes que lo utilizaban para ambas patologías (8 pacientes), este tiempo lo superaban el 100% de los casos. Si analizamos todos los pacientes que exceden el tiempo recomendado de uso (102 pacientes de los 112 que componían nuestra muestra), podemos comprobar que el 93.75% de pacientes utilizaban incorrectamente las BZ, por lo que detectamos que existe un PRM que podría ocasionar un RNM de inseguridad.

5.3.1.4. Dosis utilizadas

Las dosis de BZ que se tienen que utilizar en el anciano deben corresponder, en líneas generales, a la mitad de la dosis de un adulto joven, según los datos de 2020 recogidos en el CGCOF (tabla 20). Los pacientes mayores de 65 años son un grupo de población que, por sus características fisiológicas individuales, son más sensibles a este tipo de fármacos. La recomendación general será utilizar BZ que no sufran biotransformación hepática (que solo utilicen la vía



Resultados

conjugativa: lorazepam, lormetazepam y oxazepam), además de utilizar la DME, aumentándola de forma gradual (debido a la tolerancia hacia el fármaco) con el fin de minimizar la probabilidad de desarrollar ataxia, mareos y sedación excesiva.

| Benzodiazepina | Dosis (mg/día) | |
|---------------------|----------------|--------------|
| | Adulto joven | Adulto mayor |
| Alprazolam | 0.5-4 | 0.5-0.75 |
| Bromazepam | 1.5-12 | 1.5-6 |
| Clorazepato | 30-60 | 7.5-15 |
| Diazepam | 2-10 | 2-5 |
| Ketazolan | 15-45 | 15 |
| Lorazepam | 1-7.5 | 0.5-1 |
| Lormetazepam | 1-2 | 0.5 |
| Zolpidem | 10 | 5-10 |

Tabla 20. Rango de dosis recomendadas de las principales BZ para el tratamiento de adultos jóvenes y adultos mayores (CGCOF, 2020).

Analizando las dosis utilizadas por los pacientes que formaban parte de nuestra muestra, encontramos los siguientes patrones de consumo según la BZ utilizada:

Alprazolam

La dosis recomendada para adultos mayores, según el CGCOF, está comprendida entre 0.5-0.75 mg/día. Sin embargo, hemos comprobado que en el 92.86% (n=13) de los casos la dosis empleada



Resultados

era superior, siendo adecuada solo en el 7.14 % (n=1) de los pacientes (figura 31).

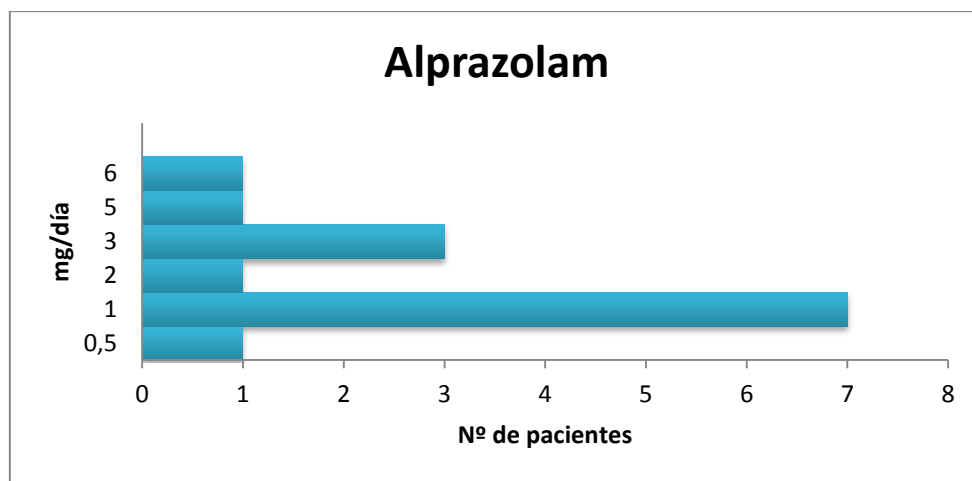


Figura 31. Número de pacientes en función de la dosis de alprazolam utilizada.

Bromazepam

La dosis adecuada para adultos mayores en el caso del bromazepam está entre 1.5-6 mg/día. Nuestros resultados muestran que el 6.25% (n=1) tomaba una dosis superior a la recomendada mientras que el 93.75% (n=15) utilizaba una dosis comprendida dentro del intervalo recomendado (figura 32).

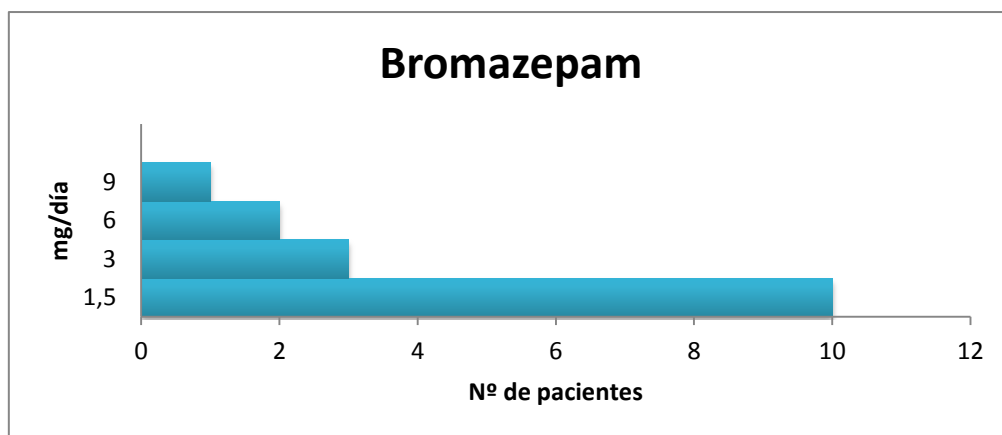


Figura 32. Número de pacientes en función de la dosis de bromazepam utilizada.



Resultados

Clorazepato

La dosis aceptada para el clorazepato dipotasio es 7.5-15 mg/día. El 100% (n=4) de los pacientes de nuestra muestra que utilizaban este principio activo cumplían con las recomendaciones (figura 33).

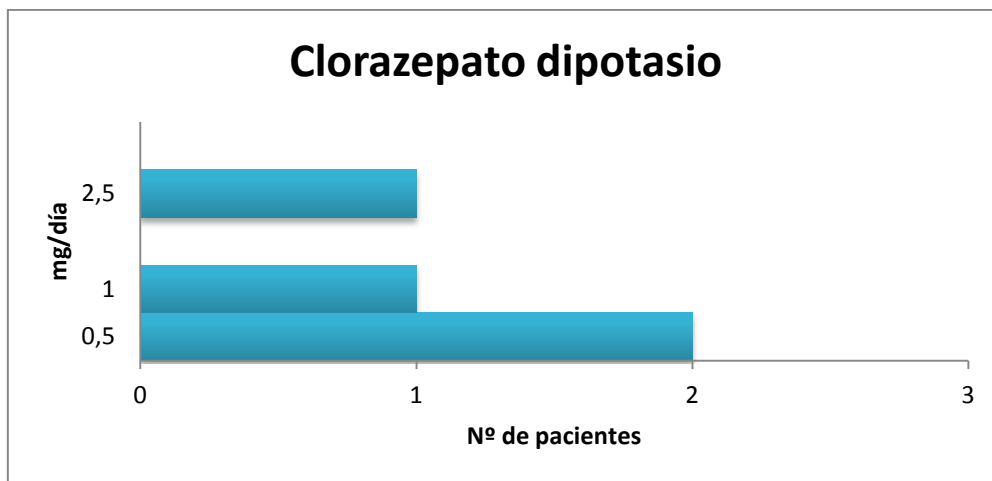


Figura 33. Número de pacientes en función de la dosis de clorazepato dipotasio utilizada.

Diazepam

La dosis de diazepam recomendada para el adulto mayor es 2.5-5 mg/día. De los pacientes de nuestra muestra que utilizaban este principio activo en su tratamiento, el 45.45% (n=5) empleaba una dosis superior mientras que el 54.55% (n=6) utilizaba una dosis adecuada (figura 34).

Resultados

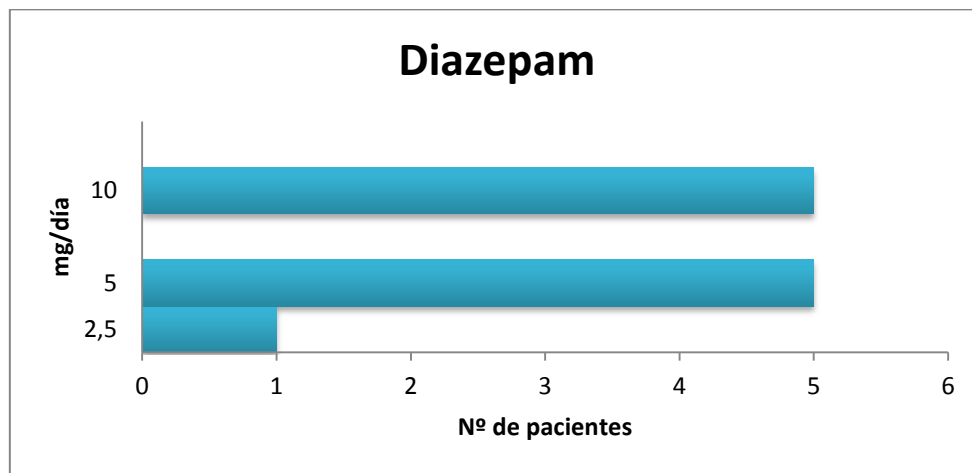


Figura 34. Número de pacientes en función de la dosis de diazepam utilizada.

Ketazolam

Los 4 pacientes tratados con ketazolam utilizaban 15 mg/día de este principio activo, dosis aceptada para el tratamiento en este grupo de población.

Lorazepam

La dosis aceptada de este principio activo es 0.5-1 mg/día. Nuestros datos muestran que el 69% (n=29) de los pacientes utilizaba una dosis adecuada mientras que el 31% (n=13) empleaba una mayor cantidad de principio activo del recomendado (figura 35).

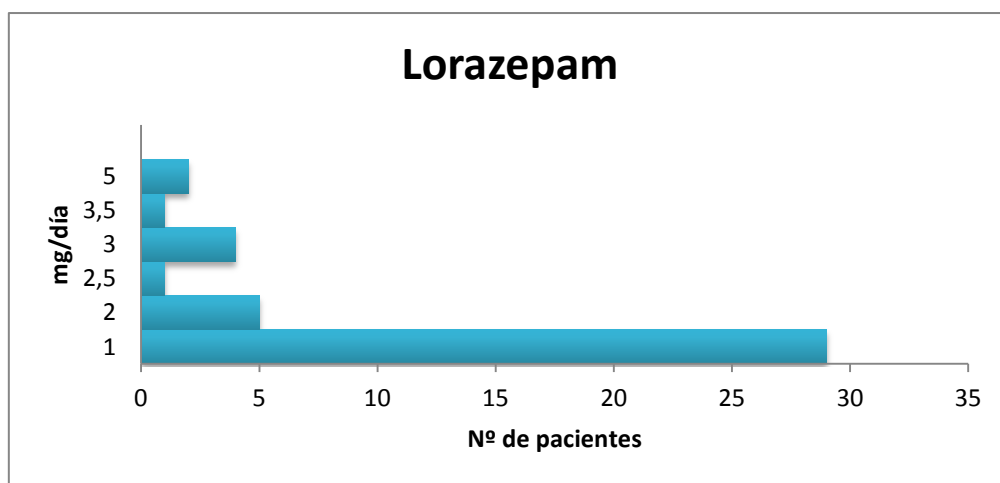


Figura 35. Número de pacientes en función de la dosis de lorazepam utilizada.



Resultados

Lormetazepam

Para este principio activo no se recomienda superar los 0.5 mg/día. Sin embargo, comprobamos que en el 84.6% (n=11) de la muestra de pacientes la dosis empleada era superior y solo el 15.4% (n=2) utilizaba una dosis apropiada (figura 36).

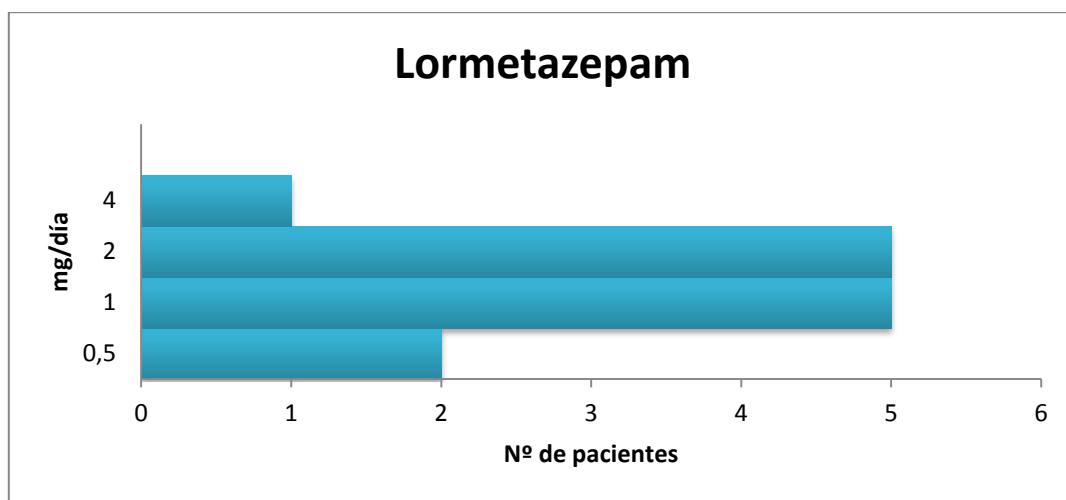


Figura 36. Número de pacientes en función de la dosis de lormetazepam utilizada.

Zolpidem

Las dosis aceptadas para zolpidem están comprendidas entre 5-10 mg. Observando los datos de nuestros pacientes comprobamos que en su mayoría se ajustaban a la recomendación (88.9%, n=16), pero también encontramos que el 11.1% (n=2) de los pacientes la superaba (figura 37).

Resultados

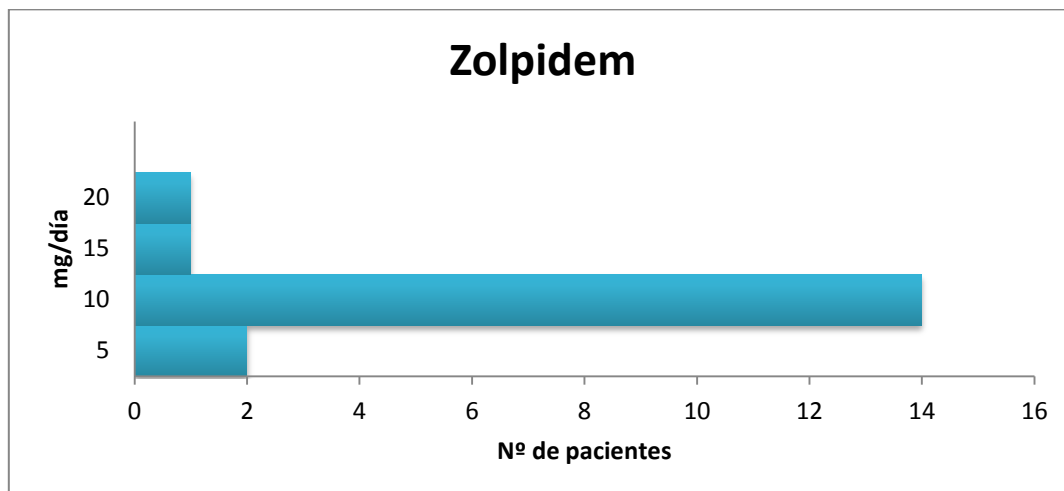


Figura 37. Número de pacientes en función de la dosis de zolpidem utilizada.

Analizando los resultados anteriores podemos comprobar que, en el caso de los principios activos clorazepato y ketazolam, las dosis empleadas son las adecuadas. Sin embargo, en los principios activos alprazolam, lormetazepam y zolpidem, de forma casi generalizada se utilizan dosis mayores a las recomendadas.

Si hacemos una valoración global de los pacientes que utilizaban una dosis adecuada del fármaco y los que empleaban dosis mayores a las recomendadas, observamos que el 32.7% (n=35) de las dosificaciones de BZ o análogos eran superiores a las recomendaciones mientras que se ajustaban a las mismas en el 67.3% (n=72) de los casos (figura 38).

Resultados

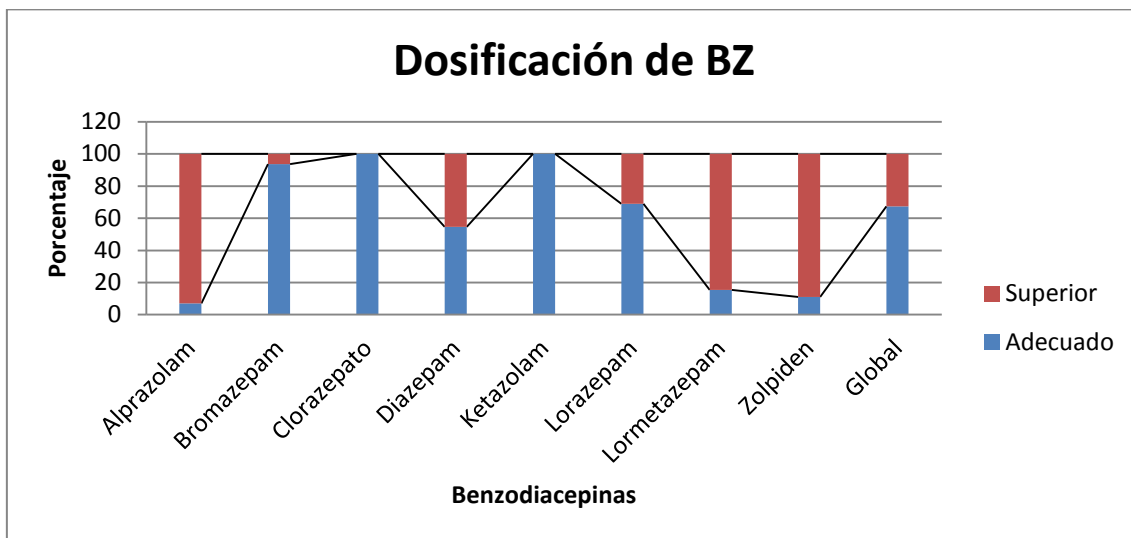


Figura 38. Resumen de las dosis utilizadas de cada BZ (adecuada o superior) y situación global.

5.3.2. Otros tratamientos farmacológicos utilizados

Los pacientes que utilizaban BZ, en su gran mayoría, también estaban siendo tratados de otras afecciones, por lo que el número de fármacos que utilizaban en su tratamiento habitual era numeroso. En la figura 39 observamos cómo el número de fármacos más habitualmente utilizado (moda) era de 6, mientras que la media de fármacos utilizados fue de 5.5.

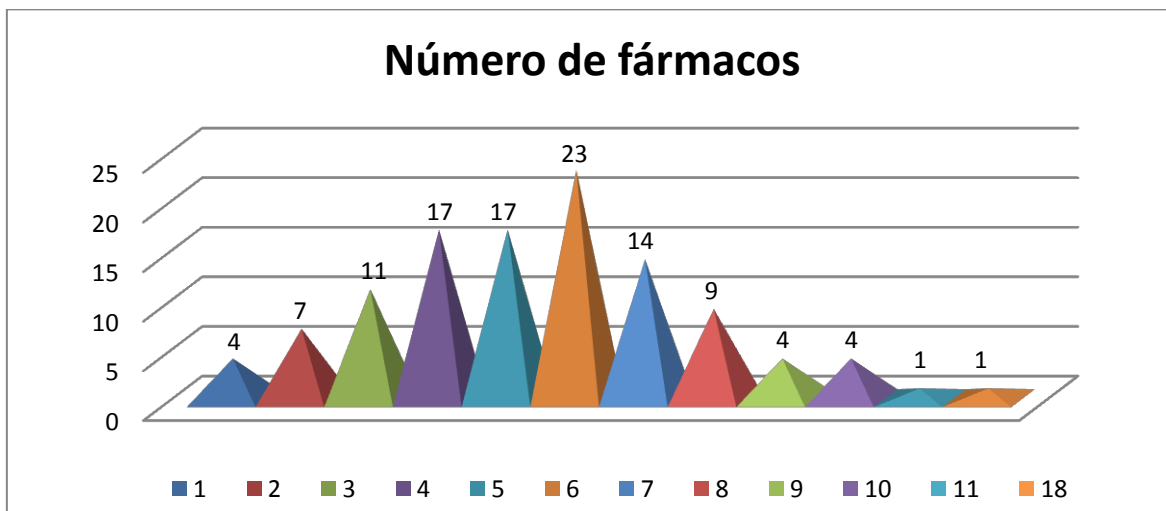


Figura 39. Número de fármacos utilizados por la población de la muestra.



Resultados

Las patologías más frecuentes encontradas en la muestra fueron:

- Hipertensión (n=71)
- Patologías del sistema digestivo (n=60)
- Dolor (n=57)
- Depresión (n=44)
- Dislipemias (n=40)
- Patologías del sistema circulatorio (n=33)
- Diabetes (n=27)

Debemos recordar que, para formar parte de nuestra muestra, todos los pacientes estaban en tratamiento como mínimo con una BZ o análogo de estas.

5.3.3. Interacciones

5.3.3.1. Farmacológicas

Las BZ se metabolizan mayoritariamente en el hígado por lo que, de forma general, pueden interactuar con cualquier fármaco que utilice su sistema enzimático.

Se han descrito dos tipos principales de interacciones que afectan a los niveles plasmáticos de BZ:

- ✓ Aumento de los niveles plasmáticos de BZ: se produce por el uso de fármacos que inhiben el metabolismo hepático de las BZ y, por tanto, hacen que estas se acumulen (excepto lorazepam, lormetazepam y oxazepam). Entre estos fármacos se encuentran:

Anticonceptivos orales

Cimetidina



Resultados

Dextropropoxifeno

Eritromicina

Fluoxetina

Fluvoxamina

Ketoconazol

Nefazodona

Ritonavir

También se pueden ver aumentados los efectos de las BZ por el uso simultáneo de depresores del SNC tales como:

Alcohol

Analgésicos opioides

Anestésicos

Anticonvulsivantes

Antidepresivos tricíclicos

Antihistamínicos sedantes

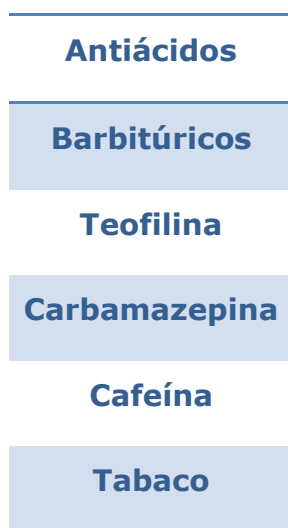
Neurolépticos

Otros tranquilizantes



Resultados

- ✓ Disminución de los niveles plasmáticos de BZ, esta disminución provocará que su efecto se vea disminuido. Dentro de este grupo de fármacos y sustancias podemos citar:



Además, las BZ pueden actuar sobre otros fármacos modificando la concentración de estos y, por tanto, su acción farmacológica. Dentro de estas interacciones destacamos:

- Disminución del aclaramiento de digoxina y sales de litio.
- Aumento o disminución del efecto de la fenitoína.
- Disminución del efecto de la levodopa.

En este estudio hemos analizado qué fármacos podrían ver afectada su propia acción o, por el contrario, alterar los niveles plasmáticos de las BZ en los pacientes. Se han recogido 47 posibles interacciones repartidas en 39 pacientes, encontrando 2 interacciones en 8 pacientes y 1 interacción en 31 pacientes (figura 40). Por otra parte, en 73 pacientes no se detectó ningún tipo de interacción.

Resultados

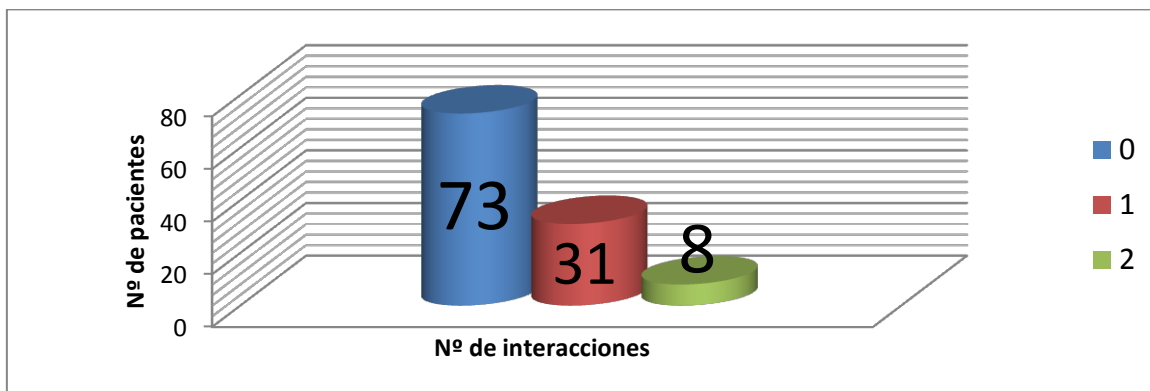


Figura 40. Número de interacciones con BZ detectadas en los pacientes de la muestra.

Al analizar las interacciones encontradas, observamos 1 interacción de digoxina con BZ pero, como este tipo de interacción no afecta a la concentración de BZ en sangre, la excluimos de los datos a analizar. Así, nuestro número final de interacciones fue de 46.

Dentro de las interacciones que afectaban a la concentración de BZ en sangre, la interacción más frecuente fue el uso de analgésicos opioides (tramadol) (n=10, 22%), seguido del uso de neurolépticos y la asociación diazepam-omeprazol (n=7, 15% en ambos casos). A continuación encontramos las interacciones con antihistamínicos sedantes, antidepresivos tricíclicos (trazodona y amitriptilina) y fluoxetina (n=5, 11% en los tres casos), sertralina (n=3, 7%) y con fluvoxamina, antifúngicos, ciprofloxacino y anticonvulsivantes (topiramato) en 1 paciente cada uno (2%) (figura 41 y tabla 21).

Resultados

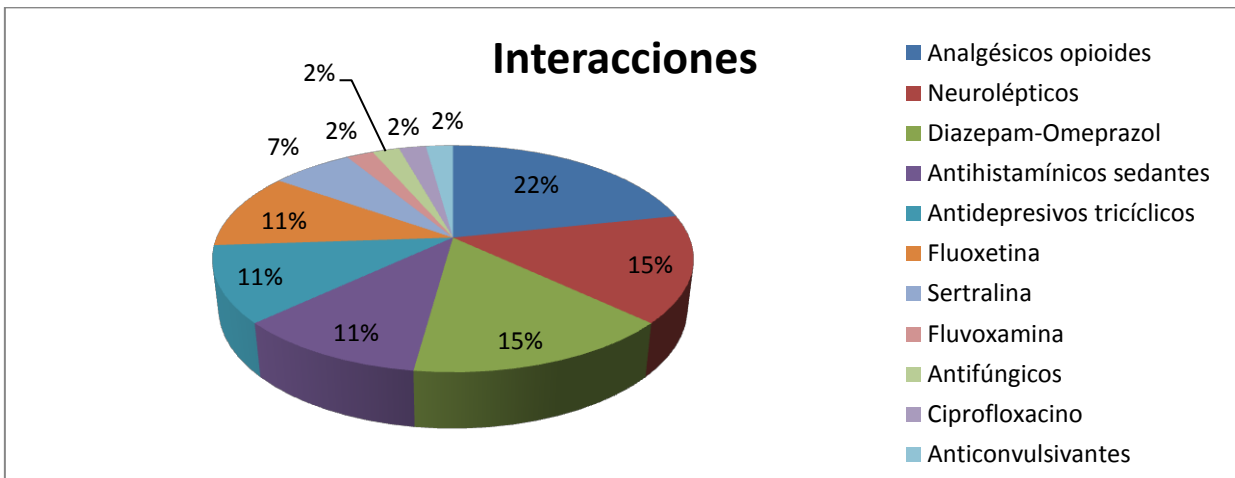


Figura 41. Porcentaje de interacciones detectadas con diferentes fármacos o grupos de fármacos.

| | |
|----------------------------|----|
| Analgésicos opioides | 10 |
| Neurolépticos | 7 |
| Diazepam - Omeprazol | 7 |
| Antihistamínicos sedantes | 5 |
| Antidepresivos tricíclicos | 5 |
| Fluoxetina | 5 |
| Clomipramina | 2 |
| Sertralina | 3 |
| Fluvoxamina | 1 |
| Antifúngicos | 1 |
| Ciprofloxacino | 1 |
| Anticonvulsivantes | 1 |

Tabla 21. Número de interacciones detectadas con diferentes fármacos o grupos de fármacos.

Resultados

Si analizamos los resultados predecibles de estas interacciones, observamos que solo la asociación de diazepam con omeprazol podría producir una disminución en los niveles plasmáticos de BZ, mientras que todos los demás provocarían un aumento de estos (figura 42).

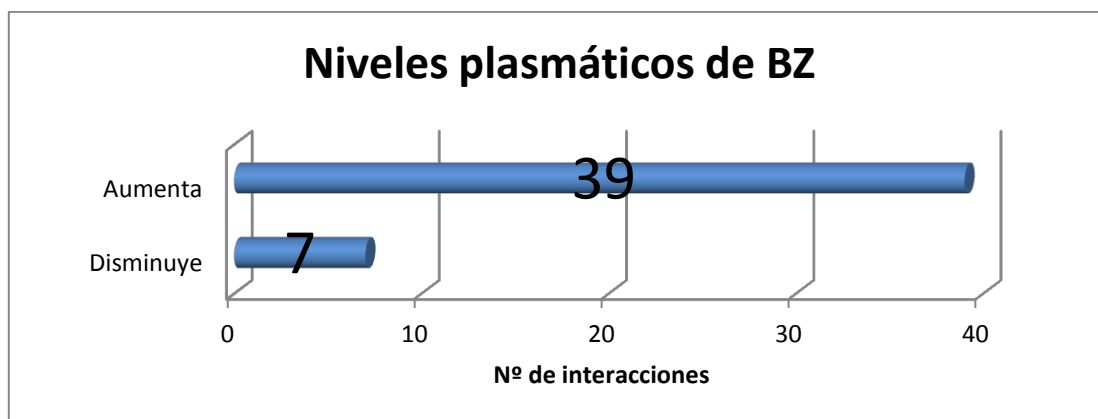


Figura 42. Número y clasificación de las interacciones según su influencia sobre los niveles plasmáticos de BZ.

En relación al grupo de 8 pacientes que presentaron 2 interacciones, en 6 de estos pacientes las interacciones podrían provocar el aumento de los niveles plasmáticos de BZ mientras que en los otros 2 pacientes, 1 de las interacciones aumentaría los niveles plasmáticos de BZ y la otra los disminuiría.

A continuación se muestra un resumen de las interacciones encontradas en nuestros pacientes y sus efectos sobre los niveles plasmáticos de BZ (figura 43):

- ❖ Existen 2 interacciones que pueden provocar el aumento de la concentración (n=6).
- ❖ Existen 2 interacciones, 1 que aumenta los niveles y 1 que los disminuye (n=2).
- ❖ Existe 1 interacción que aumenta los niveles (n=25).
- ❖ Existe 1 interacción que disminuye los niveles (n=5).

Resultados

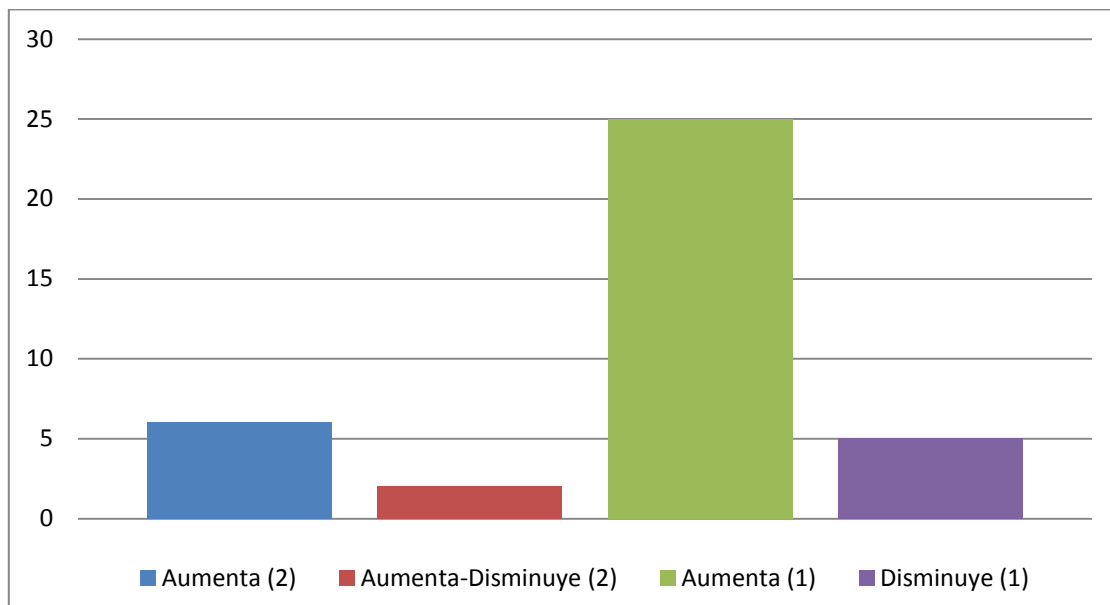


Figura 43. Distribución de los pacientes en función del efecto de la/s interacción/es en los niveles plasmáticos de BZ. (1): 1 interacción. (2): 2 interacciones.

5.3.3.2. Alimentarias

Cuando analizamos el consumo simultáneo de BZ y zumo de pomelo, alcohol o valeriana, encontramos que 72 pacientes (64.29% de la muestra) tomaban uno o varios de estos productos. En concreto, 17 tomaban pomelo o zumo de este, 18 tomaban valeriana en sus distintas formas (infusiones, comprimidos o gotas), y 20 tomaban alcohol de forma regular. También encontramos que en 6 casos los pacientes utilizaban valeriana y pomelo, en 8 alcohol y pomelo, en 2 casos valeriana y alcohol y en 1 paciente encontramos que consumía los 3 (tabla 22).

Resultados

| | Pomelo | Valeriana | Alcohol |
|-----------|--------|-----------|---------|
| Pomelo | 17 | 6 | 8 |
| Valeriana | 6 | 18 | 2 |
| Alcohol | 8 | 2 | 20 |

Tabla 22. Consumo simultáneo de alcohol, valeriana y pomelo con BZ.

5.3.4. Reacciones adversas

De los pacientes que conformaban nuestra muestra, 97 no relacionaron reacciones adversas sufridas con el uso de BZ. Solo 15 pacientes refirieron haber sufrido alguna reacción adversa como caídas (n=6), desorientación (n=5), mareos (n=3) o gastritis (n=1) relacionada con el consumo de estas (figura 44).



Figura 44. Número de pacientes con reacciones adversas.

5.3.5. Estado cognitivo

Al inicio del estudio se realizó el test de Pfeiffer a todos los participantes, obteniendo el número de errores que se refleja en la figura 45. El 62.5% (n=70) obtuvo entre 0-2 errores (estado cognitivo normal), el 26.8% (n=30) presentó entre 3-4 errores

Resultados

(deterioro cognitivo leve) y el 10.7% (n=12) tuvo entre 5-7 errores (deterioro cognitivo moderado). Ningún paciente de nuestra muestra obtuvo más errores, por lo que no había ningún caso con deterioro cognitivo severo.

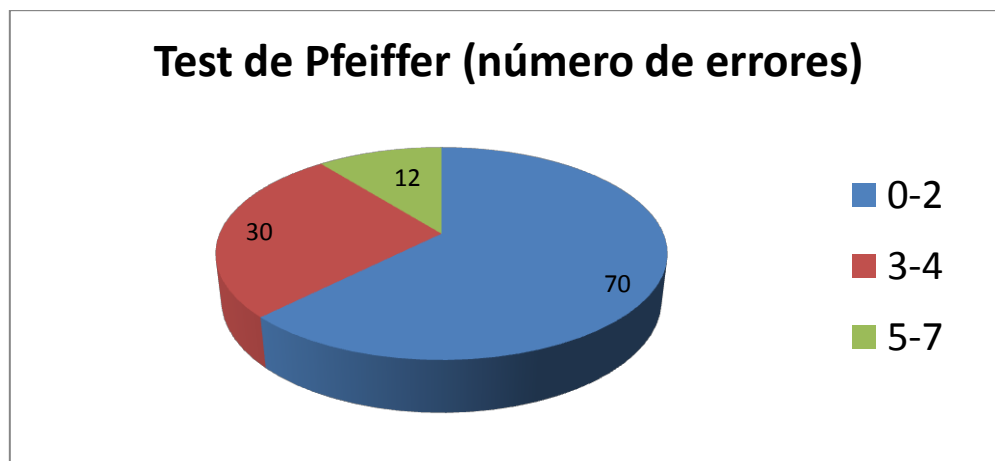


Figura 45. Clasificación del estado cognitivo de los pacientes según el número de errores cometidos tras la realización del test de Pfeiffer. 0-2: estado cognitivo normal. 3-4: deterioro cognitivo leve. 5-7: deterioro cognitivo moderado.

5.3.6. Estado hepático

De los 112 pacientes que componían la muestra, solo 27 (24.1%) accedieron a realizarse la prueba analítica para la determinación del GOT, GPT y GGT. De este reducido porcentaje, encontramos valores alterados en 12 de ellos (44.4% de los pacientes analizados), según el siguiente esquema (figura 46):

- 1 paciente tenía alteradas GOT, GPT y GGT.
- 7 pacientes tenían alteradas GPT y GGT.
- 4 pacientes solo tenían alterada GGT.

Resultados

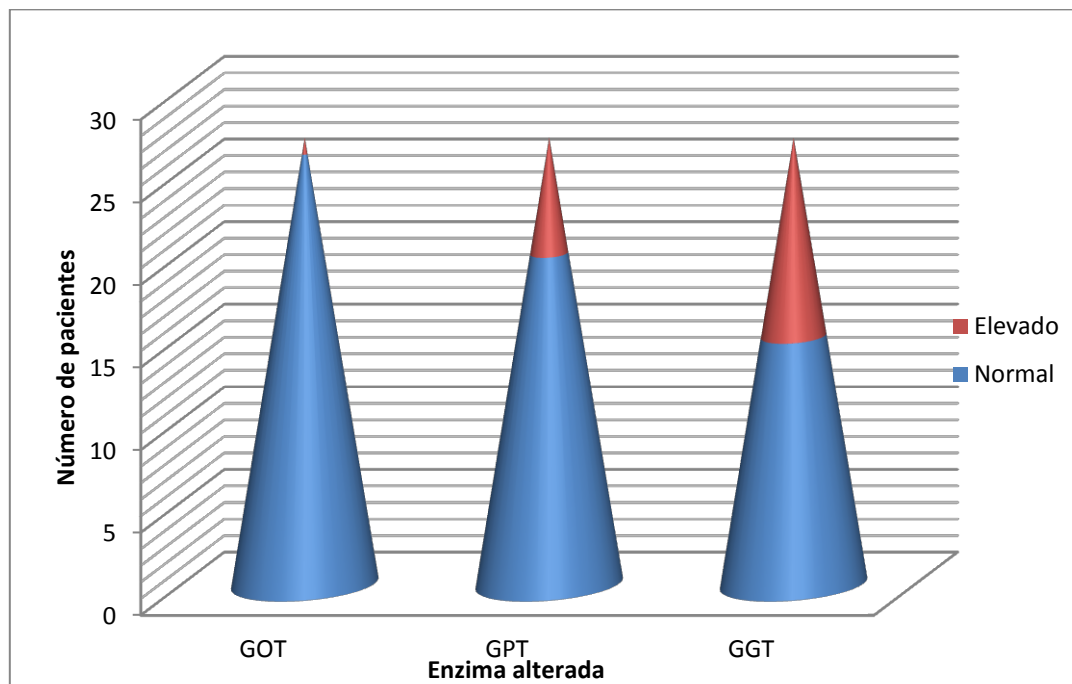


Figura 46. Distribución de pacientes en función de los valores analíticos GOT/GPT/GGT en los pacientes analizados.

5.4 Análisis de las variables de la intervención farmacéutica

5.4.1. Participación en la deshabituación.

Tras explicar a los pacientes de nuestra muestra los peligros del uso continuado de BZ, se les propuso a todos ellos la participación en el programa de deshabituación de BZ, accediendo a este solamente el 9.8% (11 pacientes). A estos pacientes se les derivó al médico de atención primaria para que este estableciera el protocolo en la deshabituación, haciendo desde la oficina de farmacia el seguimiento, con el objetivo de asegurar que se realizara de forma adecuada.

5.4.2. Éxito en la deshabituación.

De los 11 pacientes que participaron en el programa, 7 estaban siendo tratados para la ansiedad con bromazepam (n=3), diazepam (2), alprazolam (n=1) y zolpidem (n=1); 3 estaban siendo tratados para el insomnio con zolpidem (n=1), lorazepam (n=1) y



Resultados

lormetazepam (n=1); y 1 estaba siendo tratado para otras patologías con una combinación de BZ (zolpidem, lorazepam y bromazepam). Debemos recordar que en todos los casos la patología fue referida por el paciente.

Ocho de los pacientes que iniciaron el programa de deshabituación lo abandonaron mientras que los 3 restantes consiguieron la deshabituación (27.3% de los pacientes del programa). Estos 3 pacientes estaban siendo tratados para las siguientes patologías: 1 para ansiedad, 1 para insomnio y 1 para otras patologías.

En la tabla 23 se muestra un esquema del desarrollo del programa de deshabituación en los 11 pacientes que participaron en el mismo:

| Paciente | BZ | Indicación | Tiempo uso | Posología | Deshabituación |
|----------|---|------------|------------|-------------------------|----------------|
| 1 | Zolpidem 10 mg | Insomnio | 3 años | 0-0-1 | SI |
| 2 | Bromazepam 1.5 mg | Ansiedad | 7 años | 0-1-0 | NO (abandono) |
| 3 | Lormetazepam 2 mg | Insomnio | 15 años | 0-0-1 | NO (abandono) |
| 4 | Bromazepam 3 mg | Ansiedad | 12 años | 1-1-1 | NO (abandono) |
| 5 | Alprazolam 0.5 mg Diazepam 5 mg | Ansiedad | 10 años | 1-0-0 0-0-1 | NO (abandono) |
| 6 | Ketazolam 15 mg Diazepam 2.5 mg | Ansiedad | 13 años | 1-0-0 0-0-1 | NO (abandono) |
| 7 | Zolpidem 10 mg | Ansiedad | 3 años | 0-0-1 | SI |
| 8 | Diazepam 5 mg | Ansiedad | 4 meses | 0-1-0 | NO (abandono) |
| 9 | Bromazepam 3 mg Lorazepam 1 mg Zolpidem 10 mg | Otros | 3 años | 1-0-1 0-1-0 0-0-1 | SI |



Resultados

| | | | | | |
|----|-------------------|----------|---------|-------|---------------|
| 10 | Bromazepam 1.5 mg | Ansiedad | 6 meses | 1-0-1 | NO (abandono) |
| 11 | Lorazepam 1 mg | Insomnio | 12 años | 0-0-1 | NO (abandono) |

Tabla 23. Relación de pacientes participantes en el programa de deshabituación y éxito del mismo.

A continuación, se muestra el proceso llevado a cabo con cada paciente y los resultados de la intervención farmacéutica, tanto en el grupo que consiguió la deshabituación como en el grupo que abandonó el programa:

a) Pacientes que se deshabituaron del consumo de BZ (pacientes 1, 7 y 9):

- Pacientes 1 y 7: Estos pacientes estaban en tratamiento con zolpidem 10 mg para el insomnio desde hace 3 años. En ambos casos, su médico les redujo la dosis a 5 mg durante 2 semanas, además de recomendarles reducir el tiempo de sueño diurno a un máximo de 30 minutos.

El paciente 1 no manifestó haber tenido ningún inconveniente para conciliar el sueño y se adaptó adecuadamente a la nueva dosis mientras que el paciente 7 refirió haber tenido problemas para dormirse el segundo día de reducción, por lo que se le recomendó tomar una infusión de valeriana de manera conjunta con el fármaco durante 1 semana. A partir de la segunda semana, el paciente 7 no necesitó tomar la valeriana para conciliar el sueño.

Tras las 2 semanas tomando 5 mg de zolpidem, se redujo la posología en ambos pacientes a 5 mg cada 48 horas durante otras 2 semanas (tomando en ambos casos valeriana los días que no tomaban zolpidem). Trascurrido este tiempo se eliminó por completo



Resultados

el zolpidem y se les indicó tomar valeriana la primera semana todas las noches y para la siguiente, solo en caso de insomnio.

El paciente 1 consiguió la deshabituación en 4 semanas y, tras tomar durante una semana valeriana, no necesitó tomar nada más para conciliar el sueño.

El paciente 7 consiguió también la deshabituación de zolpidem en 4 semanas, pero continuó tomando valeriana durante 3 semanas más de forma diaria y 2 de forma discontinua. Tras 9 semanas no necesitó nada para dormir.

- Paciente 9: Este paciente utilizaba una combinación de 3 fármacos: bromazepam 3 mg cada 12 horas, lorazepam 1 mg cada 24 h y zolpidem 10 mg cada 24 horas.

En primer lugar, la estrategia para la deshabituación consistió en reducir la dosis de bromazepam a 1.5 mg cada 24 horas (toma por la noche). Se mantuvo esta dosis durante 1 mes, refiriendo el paciente durante las primeras 2 semanas un poco de ansiedad que poco a poco fue reduciéndose. Durante las siguientes 2 semanas se retiró el bromazepam de la noche. El paciente refirió estar más activo por la tarde, lo que le permitía relacionarse durante este tiempo.

Respecto a los fármacos lorazepam y zolpidem, se cambió la toma del mediodía de lorazepam a la mañana, continuando la administración de zolpidem por la noche. Se dejó al paciente con el tratamiento pautado durante 1 mes, observando si aparecía alguna anomalía. Durante este tiempo monitorizamos parámetros como la tensión arterial por si esta se veía alterada al modificar el tratamiento, comprobando que estuvo bien controlada y sin alteraciones. Transcurrido ese tiempo comenzamos la deshabituación del lorazepam que consistió en la reducción del fármaco a intervalos de



Resultados

0.25 mg cada 2 semanas, sin encontrar ningún efecto adverso durante la retirada. Así, tras 4 meses de intervención, se había conseguido eliminar del tratamiento del paciente bromazepam y lorazepam, siguiendo el tratamiento con zolpidem 10 mg.

Para la eliminación de la última BZ, el médico redujo la dosis de zolpidem a 5 mg por la noche durante 2 semanas y se le propuso al paciente la utilización de valeriana en caso de no poder conciliar el sueño, aunque no tuvo que utilizarla durante este periodo. Transcurridas las 2 semanas, se retiró el fármaco. El paciente se encontraba animado y nos indicaba todas las actividades que estaba llevando a cabo y hacía tiempo que no realizaba. Debemos destacar la motivación mostrada por el paciente durante el proceso de deshabituación como clave en el éxito de este proceso.

b) Pacientes que abandonaron el programa de deshabituación (pacientes 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 11):

- Pacientes 2 y 10: Estos pacientes utilizaban bromazepam 1.5 mg para la ansiedad y el médico lo sustituyó por diazepam 2.5 mg. En el caso del paciente 2, se le pautó a las 12 de la mañana y en el paciente 10, antes de dormir. El paciente 2, tras su utilización durante 3 días, rechazó la sustitución y volvió a su tratamiento habitual. El paciente 10 mantuvo el tratamiento durante 1 semana, pero también volvió a su tratamiento original pasado este tiempo.

- Paciente 3: Este paciente estaba utilizando lormetazepam 2 mg para el insomnio a lo largo de 15 años. El médico redujo esta dosis a 1.5 mg, antes de dormir, durante 2 semanas y, transcurrido ese tiempo, se le redujo a 1 mg otras 2 semanas más. Durante la tercera semana el paciente refirió haber tenido que levantarse para tomar otro comprimido porque no podía dormir, por lo que se volvió



Resultados

al tratamiento con 1.5 mg. Tras 1 semana más con esa posología el paciente acudió a la farmacia para informarnos de un problema familiar grave que le impedía continuar en el programa y volvió a su tratamiento habitual de 2 mg, antes de dormir.

- Paciente 4: Este paciente utilizaba bromazepam 3 mg cada 8 horas. Al ser este un principio activo presentado en cápsulas y, siendo la dosis inmediata inferior de 1.5 mg, la deshabituación utilizando el mismo principio activo suponía reducir a la mitad la dosis, por lo que el médico de atención primaria planteó la estrategia de cambiar esta BZ por diazepam según la dosis equivalente y, a partir de esta, ir reduciendo la dosis entre un 10 y un 25% tal y como se indica en las guías de deshabituación de la Comunidad Valenciana. Se estableció un tratamiento con diazepam 5 mg cada 8 horas. Durante la primera semana el paciente refirió aturdimiento y dificultad en el habla, por lo que el médico le pautó diazepam 2.5 mg por la mañana y a medio día y 5 mg por la noche. Con esa pauta el paciente mejoró y se mantuvo el tratamiento durante 2 semanas. Tras este tiempo se intentó la reducción a 2 mg por la mañana y medio día y 4 mg por la noche. Para esta disminución de la dosis tuvimos que recurrir a la presentación de otro laboratorio ya que el utilizado inicialmente no nos permitía dicha dosificación. El nuevo envase utilizado contenía mayor número de comprimidos (100 unidades) y esto condujo a errores en la toma de medicación por parte del paciente. El resultado fue el abandono del tratamiento de deshabituación y se volvió al bromazepam inicial, pero a dosis menores (1.5 mg por la mañana y medio día y 3 mg por la noche).

- Paciente 5: Este paciente tomaba una combinación de BZ, alprazolam 0.5 mg por la mañana y diazepam 5 mg por la noche. Tras el estudio de la medicación empleada, se llegó a la conclusión de



Resultados

que el alprazolam que tomaba por la mañana no era necesario, ya que los efectos del diazepam que utilizaba por la noche deberían de permanecer en el organismo durante la mañana siguiente. Por tanto, se eliminó el alprazolam del tratamiento. Al tercer día de no tomarlo, el paciente acudió a la farmacia indicando que a media mañana no se encontraba bien y sufría taquicardias. El médico decidió volver a su tratamiento inicial debido a la dificultad encontrada en la deshabituación de este paciente debido a que este presentaba una gran dependencia por el tiempo que llevaba utilizando estos fármacos (10 años).

- Paciente 6: Este paciente tomaba una combinación de ketazolam 15 mg por la mañana y diazepam 5 mg por la noche. En este paciente nos encontramos con una situación parecida a la del paciente 5, aunque se procedió de manera diferente debido a la experiencia obtenida anteriormente. En este caso, se sustituyó el ketazolam de la mañana por diazepam 2.5 mg a medio día. Tras una semana de utilización, los cuidadores del paciente refirieron que presentaba temblores durante toda la mañana y somnolencia durante la tarde. Debido a la avanzada edad del paciente (82 años), al grado de dependencia del paciente y a los años que llevaba con ese tratamiento, se desestimó su eliminación.

- Paciente 8: Este paciente tomaba diazepam 5 mg a mediodía desde hace solo 4 meses. Al estar tomándolo durante poco tiempo, la estrategia fue reducirlo a 4 mg. Cuando el paciente vio el envase de diazepam 2 mg y le indicamos que tenía que tomar 2 comprimidos, rechazó el nuevo tratamiento argumentando que el nuevo envase difería del utilizado con anterioridad. No quiso cambiar la marca prescrita por el especialista.



Resultados

▪ Paciente 11: Este paciente había estado utilizando lorazepam 1 mg por las noches para dormir durante 12 años. La estrategia a seguir fue reducir la dosis a 0.75 mg durante 2 semanas. Durante este tiempo no refirió ningún problema por lo que, tras 14 días con esta pauta, se le redujo a medio comprimido (0.5 mg). Con la nueva pauta el paciente nos indicó que alguna noche se despertaba y, por ello, se decidió continuar con esta dosis durante 1 semana más. Tras 3 semanas con 0.5 mg por la noche, se redujo la dosis a 0.25 mg durante otras 2 semanas. En este tiempo el paciente refirió miedo a despertarse por la noche. Aunque no había presentado problemas significativos con la reducción gradual, no aceptó que el médico dejara de prescribirle el fármaco para "su tranquilidad" y saber que lo tenía disponible en caso de necesidad. Este paciente no eliminó de su tratamiento el fármaco, pero sí que redujo considerablemente la dosis empleada, transformándose por tanto en una medicación de uso ocasional.

5.4.4. Resultados del test de Pfeiffer tras la intervención

Tras la intervención realizada sobre los pacientes que participaron en el programa de deshabituación, todos ellos (100%, n=3) mejoraron su estado cognitivo, al comparar los resultados del test de Pfeiffer realizado al comienzo del estudio y el realizado tras la intervención (figura 47). No fue posible realizar el test de chi-cuadrado al ser los valores inferiores a 5.

Resultados

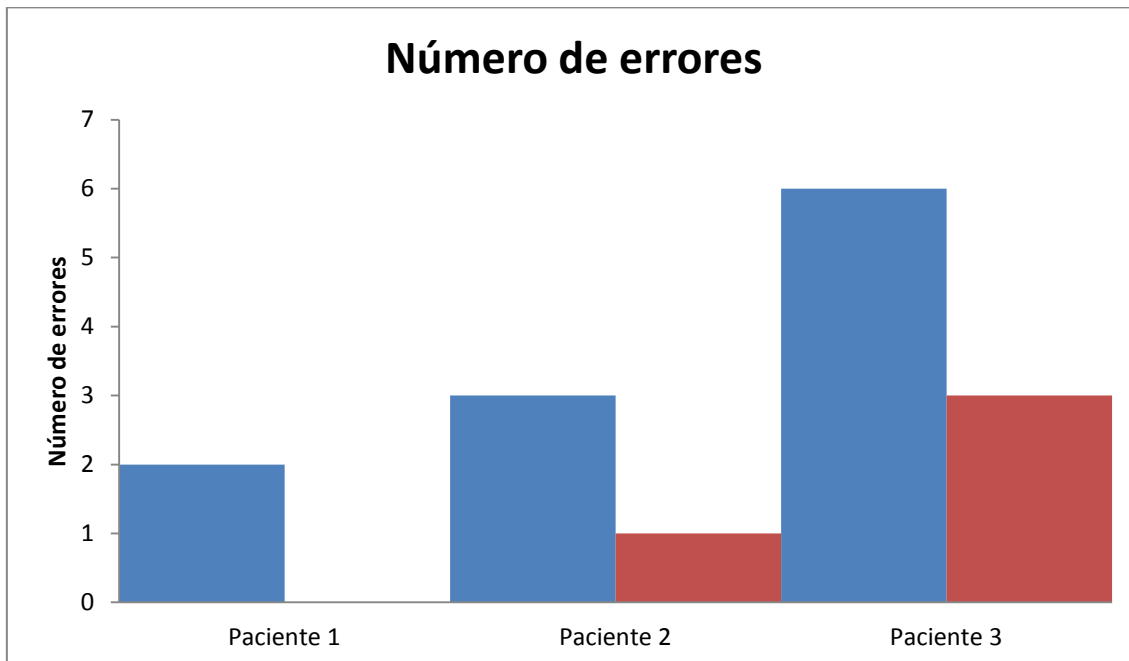


Figura 47. Número de errores en el test de Pfeiffer al inicio y al final de la intervención en los pacientes que participaron en la deshabituación.

5.4.5. Reacciones adversas tras la intervención

De los 3 pacientes que consiguieron deshabituarse del uso de BZ, sólo 1 había referido en la entrevista inicial sufrir reacciones adversas, en concreto, mareos. Tras la deshabituación reconoció no haber vuelto a sufrir este efecto adverso.

Resultados

5.5 Esquema resumen de resultados

En la figura 48 se muestra un resumen esquemático de los resultados obtenidos en este estudio.

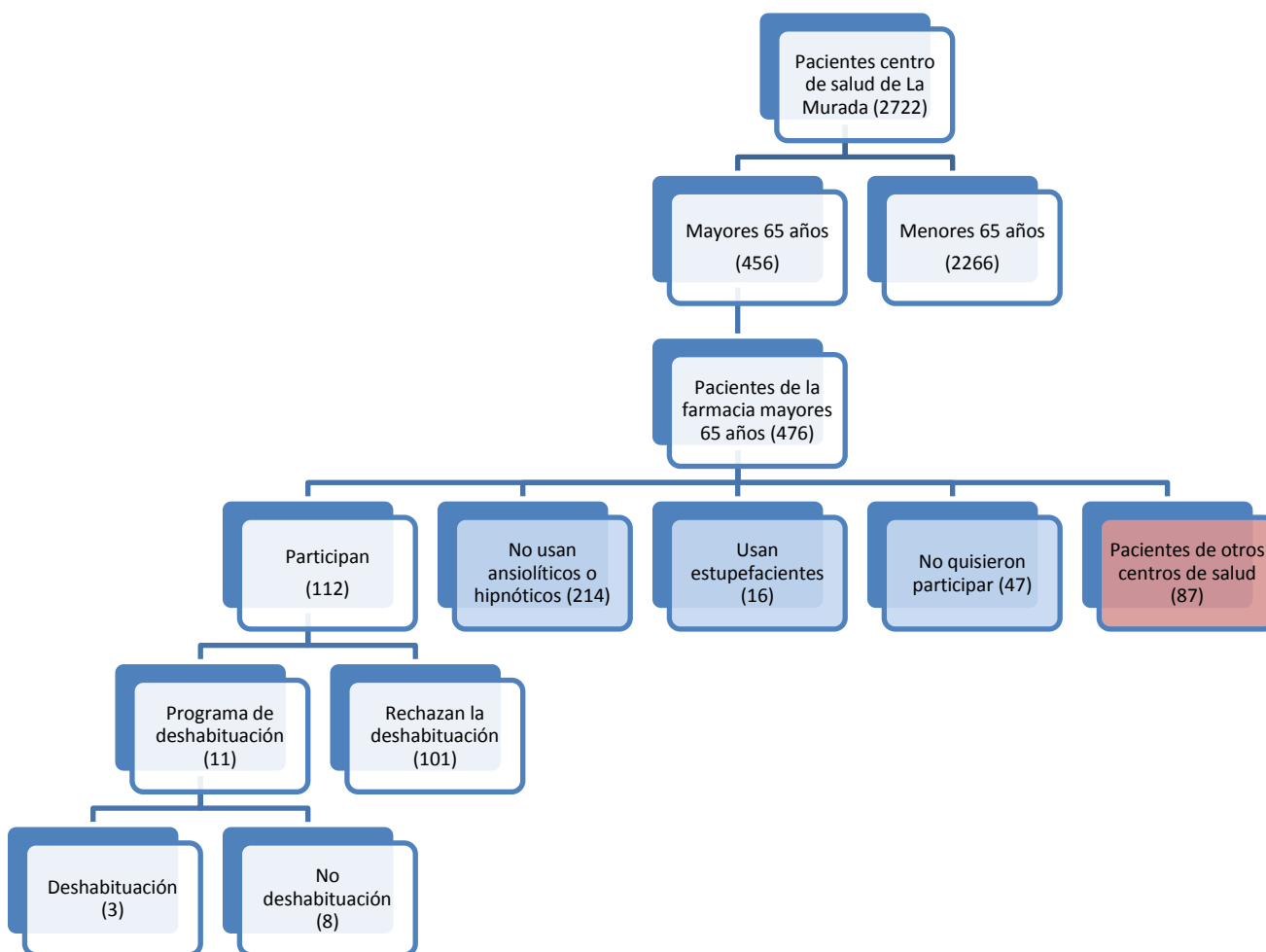


Figura 48. Resumen esquemático de los resultados del estudio.

Nuestro objetivo al inicio del estudio era conseguir llegar al mayor número de pacientes mayores de 65 años atendidos por el centro de salud de La Murada (456 individuos) desde la oficina de farmacia. Durante el tiempo que duró el estudio, pudimos contabilizar 476



Resultados

pacientes que acudían a la oficina de farmacia y tenían una edad igual o superior a 65 años.

Se descartaron 87 pacientes que pertenecían a otras zonas de salud (por no tener acceso a su médico de atención primaria para realizar las distintas actuaciones), 16 pacientes en tratamiento con estupefacientes (por considerar que padecían patologías graves o terminales) y aquellos que no quisieron participar (47 pacientes).

Tras la exclusión de los 150 pacientes anteriores por los motivos indicados, nos quedamos con una población de 326 pacientes, de los cuales 214 no estaban siendo tratados con BZ y 112 sí lo estaban, constituyendo por tanto estos 112 pacientes nuestro grupo de trabajo en la primera fase del estudio.

A los 112 pacientes de la muestra se les realizó una entrevista personal donde se recavó la información necesaria para este estudio y se le hicieron los correspondientes test y analíticas. Tras procesar la información y obtener los resultados, se les volvió a citar para informarles sobre estos, explicar las ventajas de eliminar de su medicación las BZ y análogos y proponerles su participación en la deshabituación.

De los 112 pacientes que componían la muestra, solo 11 aceptaron participar, consiguiendo la deshabituación en 3 de ellos, ya que los 8 restantes abandonaron el programa de deshabituación.

En el 100% de los pacientes deshabituados pudimos comprobar que cometían menos errores al realizar el test que determina el estado cognitivo y que desaparecían las reacciones adversas referidas por el paciente debidas a la utilización de este tipo de fármacos.



6 DISCUSIÓN





Discusión

Debido al aumento de la esperanza de vida durante el pasado siglo y el actual siglo XXI, en los países desarrollados se ha observado que el número de personas mayores de 65 años va creciendo. La esperanza de vida a principios del siglo XX se situaba en 45 años y, según datos del INE para el año 2020, en la actualidad está en torno a 82 años. Las personas mayores son más longevas debido a factores como son la correcta nutrición, mejora de la vivienda, sanidad ambiental y medicina (Singh, 2012; Pérez-Díaz y cols., 2014).

En el año 2015, las personas mayores de 65 años suponían el 12.3% de la población mundial. Si observamos esta cifra a nivel nacional podemos comprobar que sigue la misma tónica que en el resto del mundo, siendo un poco superior (18.1%). En la Comunidad Valenciana, en el año 2015, suponía el 18.53% de la población.

El envejecimiento lleva asociado un cambio en las capacidades físicas y psíquicas de las personas que los hace más vulnerables para afrontar situaciones cotidianas de la vida. Además, con el aumento de la edad, es frecuente que esta población presente pluripatologías que deben ser tratadas farmacológicamente, lo que conduce a una polimedicación o polifarmacia (Sepúlveda y cols., 2002). Por otra parte, la capacidad metabólica de los pacientes mayores de 65 años difiere del adulto joven, por lo que este grupo de población requerirá de una adaptación individual de la posología (De Paz y Guerra, 1994).

El uso racional del medicamento (conseguir el mejor resultado terapéutico con el menor número de fármacos, a la menor dosis, durante un periodo de tiempo corto y con un coste razonable) es fundamental en la población en general, pero, en el anciano, debido a las características particulares del envejecimiento y a la frecuente pluripatología que presenta, cobra mayor importancia (Arriola y cols., 2009; Beers y cols., 1991; Hanlon y cols., 2002).



Discusión

Existen distintos grupos terapéuticos que se clasifican como inapropiados en el paciente anciano ya sea por su UTB, porque no están indicados o porque son potencialmente inadecuados en estos pacientes. Entre estos grupos de fármacos se encuentran los hipnóticos y sedantes asociados, los ansiolíticos en hipertensión arterial e hipnóticos y sedantes, respectivamente (INSALUD 1994; Blasco y cols., 2008; Beers y cols. 1992).

En la práctica diaria en la oficina de farmacia hemos podido comprobar cómo las BZ y sus análogos (grupos terapéuticos N05B y N05C) son grupos farmacológicos ampliamente prescritos en la población general y en la población mayor en particular. Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, como relajantes musculares o como anticonvulsivantes, entre otras indicaciones, y su consumo aumenta cada año. Así, su uso se ha relacionado de manera directa con el incremento del gasto sanitario (Fang y cols., 2009).

Las BZ son los psicofármacos más utilizados en el adulto mayor y su uso conlleva la aparición de distintos efectos adversos (Flores, 2016). Estos efectos adversos suelen producirse como consecuencia de situaciones inapropiadas en el tratamiento con BZ como son la alta tasa de prescripción y la duración excesiva en el tratamiento (Airagnes y cols., 2016). Entre estos efectos negativos en el anciano se encuentran: sedación, ataxia, vértigo, descoordinación motora, mayor riesgo de caídas, amnesia global transitoria y déficit en el procesamiento sensorial y en el razonamiento verbal (Ayuso, 2008; Velvert y cols., 2012). Diversos estudios ponen de manifiesto que entre el 20-30% de los pacientes mayores sufre caídas y en casi el 10% estas caídas suponen fracturas que en la mitad de los casos implican atención médica (Carballo-Rodríguez y cols., 2018;



Discusión

Rodríguez-Molinero y cols., 2015; Suelves y cols., 2010; Da Silva y cols., 2008). En el estudio de revisión que realizaron Hirtst y Sloan en 2013 para los tratamientos de insomnio, concluyeron que no son eficaces ni seguros en pacientes ancianos o enfermos. Por tanto, el uso de estos fármacos debe estar controlado en los pacientes mayores de 65 años, ya que su efecto es superior al de la población adulta debido a la mayor sensibilidad de este grupo de pacientes (Martindale, 2008).

Cuando un paciente se ve afectado por alguna patología como es el insomnio o la ansiedad, los profesionales sanitarios deben valorar para su abordaje como primera línea de actuación, el empleo de estrategias no farmacológicas como puede ser la terapia, el ejercicio o plantas medicinales (Diez S y cols, 2016; Ruscin JM y Linnebur SA, 2018); cuando esta alternativa no de resultados, será el médico el encargado de valorar la prescripción de BZ informando adecuadamente al paciente sobre el tiempo de uso, dosificación y efectos indeseables de su uso (Calero y cols., 2009).

La atención farmacéutica implica la participación activa del farmacéutico para mejorar la calidad de vida del paciente mediante la dispensación, indicación y SFT (FORO, 2008). El farmacéutico por tanto, en el momento de la dispensación, reafirmará la información aportada por el médico prescriptor sobre cómo debe el paciente utilizar el fármaco y mediante el SFT vigilará la aparición de posibles efectos adversos durante su uso.

El farmacéutico, por la fácil accesibilidad de la población a la oficina de farmacia, tiene una posición privilegiada para realizar un servicio profesional como es el SFT cuyo objetivo es la detección de PRM y la prevención/resolución de RNM. Para el correcto desarrollo de este servicio, es fundamental la colaboración del propio paciente y de los



Discusión

demás profesionales del sistema de salud con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

En este estudio se pretende analizar si el consumo de BZ y análogos en una muestra representativa de la población de La Murada (Orihuela-Alicante) se ajusta a las recomendaciones terapéuticas establecidas y, en los casos en que se excediera, comprobar si desde la farmacia comunitaria, mediante la atención farmacéutica, y en estrecha colaboración con el médico de atención primaria, se consigue llevar a cabo la deshabituación de los pacientes tras analizar los hábitos de consumo, su estado hepático y las posibles complicaciones por su uso continuado en el tiempo.

En la primera fase del estudio realizamos un análisis longitudinal observacional retrospectivo sobre el uso de BZ. En esta etapa, se identificó a los pacientes mayores de 65 años que acudían a la oficina de farmacia y se categorizaron en función de si utilizaban o no BZ. Al grupo de pacientes en tratamiento con estas, se les invitó a participar en el programa de deshabituación. Durante este tiempo, se les citó para la recogida de datos, firma del consentimiento informado, realización del test de Pfeiffer (determinación del estado cognitivo) y analítica hepática.

Se procedió a comparar las variables sociodemográficas de nuestra muestra con la población española mayor de 65 años para verificar si esta muestra era representativa, observando que la distribución por edades fue similar a la pirámide poblacional española. En cuanto al sexo, pudimos comprobar que la población femenina utilizaba en mayor proporción las BZ (75% mujeres - 25% hombres), coincidiendo con los datos a nivel nacional. Además, esta proporción es similar a la observada en otros estudios (Bejarano y cols., 2008; Vicens y cols., 2008; Velert y cols., 2012). Las mujeres son más



Discusión

longevas que los hombres por lo que es razonable que, al estudiar un grupo de población de edad avanzada, la proporción de féminas en la muestra sea superior.

Al analizar la indicación principal para la que fue prescrita la BZ o el análogo de esta, obtuvimos que la principal indicación referida por el paciente fue el tratamiento de la ansiedad (39%), seguido del insomnio (36%), para ambas patologías en el 4% y para otras indicaciones en el 21%. Hemos encontrado estudios que ratifican este patrón de indicación (Calero y cols., 2009) pero también otros donde se prescriben principalmente para el insomnio, seguido de la ansiedad (Velert, 2011). Al desarrollarse este estudio a nivel de oficina de farmacia, no se tuvo acceso a las historias clínicas, por lo que los datos recogidos son los referidos por el paciente y estos podrían desviarse en algún caso de la indicación real.

Cuando estudiamos de forma individualizada las BZ utilizadas según su semivida de eliminación, pudimos comprobar que las más utilizadas fueron las de semivida intermedia (8-24 horas), tanto cuando se utilizaban como monofármaco para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio (74%), como cuando se utilizaban combinaciones de ellas (55%). Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios (Velert, 2011).

Las BZ de semivida corta o intermedia se indican para el tratamiento del insomnio con el fin de evitar la sedación diurna mientras que para la ansiedad, se recomiendan las de semivida larga o intermedia, con el objetivo de mejorar el cumplimiento por parte del paciente y para mantener niveles del fármaco más constantes en el organismo.

Los principios activos más utilizados para el tratamiento del insomnio fueron el lorazepam (58.73%), lormetazepam (20.64%) y zolpidem



Discusión

(19%), mientras que en el tratamiento de la ansiedad fueron el bromazepam (29.27%), alprazolam (21.95%) y diazepam (19.51%). Cuando los pacientes presentaban ambas patologías, la combinación más frecuente fue lorazepam+alprazolam(25%). Encontramos otros estudios en los que, en líneas generales, se asemejan los patrones de utilización (Bejarano y cols., 2008; Vicens y Fiol, 2008; Villa y cols., 2003), a excepción de la prescripción de alprazolam, que se ve aumentada con respecto a nuestros datos posiblemente debido a la participación de una mayor proporción de hombres (Barrios y Mateos, 2020; Velert y cols., 2006).

En cuanto a la duración del tratamiento con BZ, si tenemos en cuenta las recomendaciones de la AEMPS de utilizar estos fármacos para el insomnio durante un periodo máximo de 1 mes, incluido el tiempo para su retirada gradual, y de 2-3 meses para el tratamiento de la ansiedad, incluyendo también el tiempo de deshabituación, pudimos comprobar que en la población estudiada el 93.75% de la muestra excedía este tiempo. En el caso de la ansiedad, más del 90% de la población estudiada utilizaba BZ durante un tiempo superior al recomendado mientras que para el insomnio, el 95% lo superaba. Además, en el caso de los pacientes que lo utilizaban para ambas patologías (ansiedad e insomnio), lo superaban el 100% de los casos. Estudios previos también han puesto de manifiesto que la utilización de BZ es superior a las recomendaciones, tanto en la población activa como en la geriátrica (Ayuso, 2008; Carballo-Rodríguez y cols., 2018; Velert y cols., 2012).

Diversos estudios han demostrado que las BZ dan buenos resultados cuando se utilizan durante periodos de tiempo cortos, gracias a su eficacia, rapidez de acción y seguridad. Sin embargo, estos muestran que, cuando se emplean de forma continua y crónica, pueden dar



Discusión

lugar a fenómenos de tolerancia, dependencia y pérdida de eficacia terapéutica (Villa, 2003; Barberá y cols., 2007; Vicens y Fiol, 2008; Barberá y cols., 2008). Del mismo modo, el uso de BZ para el tratamiento del insomnio se recomienda sea esporádico y se retire en el momento en el que el problema desaparezca (Dailly y Bourin, 2008).

Las BZ son medicamentos englobados en la lista IV del Convenio Internacional sobre sustancias psicotrópicas de Viena suscrito por España el 21 de febrero de 1971. Todas las especialidades que contengan en su composición estos principios activos requieren para su dispensación receta médica oficial, lo que nos conduce a pensar que los médicos (especialmente en atención primaria, que son los encargados del seguimiento de los pacientes), a tenor de los resultados de este y otros estudios, no están siguiendo las recomendaciones sanitarias en cuanto al tiempo de utilización de los mismos. La carga asistencial de este colectivo de sanitarios les lleva en ocasiones a no tener el tiempo necesario para explicar a los pacientes los tratamientos de forma adecuada ni a revisar estos tratamientos, lo que conduce a que estos se cronifiquen en el tiempo.

El farmacéutico, al realizar la primera dispensación de una BZ a un paciente, puede y debe desarrollar la labor de educación sanitaria, informando sobre el tiempo recomendado de utilización, su indicación y los posibles efectos adversos que puede sufrir. Con esta intervención farmacéutica se pretende conseguir que estos fármacos sean utilizados únicamente durante el tiempo necesario para aliviar la patología para la que fueron indicados, consiguiendo así un tratamiento seguro para el paciente.

El paciente mayor, por sus características fisiológicas particulares, es especialmente sensible a la acción de las BZ, por lo que, en líneas



Discusión

generales, se recomienda utilizar la mitad de la dosis que en el adulto joven. Analizando las dosis utilizadas por los pacientes que formaban parte de nuestra muestra, encontramos que el 32.7% de los pacientes utilizaban dosis superiores a las recomendadas mientras que se ajustaban a estas en el 67.3%. Existen diversos estudios que muestran que este porcentaje puede ser incluso superior (Martínez-Cengotitabengoa y cols., 2016; Mud-Castelló y cols., 2014; Domínguez-Cantero, 2018).

De forma general, se recomienda utilizar BZ que no sufran biotransformación hepática (que solo utilicen la vía conjugativa: lorazepam, lormetazepam y oxazepam (Galleguillos y cols., 2003).

Las patologías presentadas por nuestros pacientes requerían del empleo de una polifarmacia, con el consecuente posible riesgo de aparición de interacciones entre los distintos tratamientos. Las BZ se metabolizan por oxidación en el hígado, excepto el lorazepam y lormetazepam, que lo hacen por glucuroconjugación, como acabamos de comentar y, cuando se administran de forma conjunta con otros fármacos inhibidores o inductores de isoenzimas hepáticos (sobre todo del citocromo P-450), sus concentraciones plasmáticas se verán aumentadas o disminuidas (Frankfort y cols., 2006). Por tanto, se aconseja utilizar BZ como el lorazepam para así evitar fluctuaciones en su concentración que puedan dar lugar a la aparición de reacciones adversas. Según los criterios de Beers, no se recomienda utilizar diazepam debido a su acción prolongada (frecuentemente de días), que puede producir sedación prolongada ocasionando el incremento en el riesgo de sufrir caídas y fracturas.

En este estudio analizamos qué fármacos podían ver afectada su propia acción o alterar los niveles plasmáticos de las BZ, tras el consumo simultáneo con estas, y observamos 47 interacciones



Discusión

repartidas en 39 pacientes. Dentro de las interacciones que afectaban a la concentración de BZ en sangre, la interacción más frecuente fue el uso de analgésicos opioides (tramadol) (22%), seguido del uso de neurolépticos (15%), la asociación diazepam-omeprazol (15%), antihistamínicos sedantes (11%), antidepresivos tricíclicos (trazodona y amitriptilina) (11%), fluoxetina (11%), sertralina (7%). Por último, encontramos el uso de fluvoxamina, antifúngicos, ciprofloxacino, anticonvulsivantes (topiramato) en un 2% en cada caso. De estas interacciones se podría predecir que en el 87% de los casos produjeran un aumento en los niveles plasmáticos de BZ y en un 13% una disminución de los mismos. Estos datos se asemejan a los descritos en otros estudios (Vicens, 2011; De Alba y cols., 2007; Palomino y Rojas, 2018; De la Nobal y cols., 2006).

Por otra parte, existen alimentos, bebidas o complementos alimenticios que son consumidos por la población y también pueden interactuar con las BZ. En nuestro estudio se han detectado posibles interacciones alimentarias de las BZ con pomelo, valeriana y alcohol en el 64.29% de los pacientes que componían nuestra muestra. En todos los casos el efecto de la BZ podría estar viéndose potenciado por el consumo de estos. Cabe mencionar que la zona geográfica donde se realizó el estudio presenta grandes extensiones agrícolas para el cultivo del pomelo por lo que su consumo es superior al de otras zonas geográficas, razón por la cual, en otros estudios el porcentaje de interacciones alimentarias es menor que el encontrado en nuestro estudio (Terril y cols., 2000; Carrasco y cols., 2009; Aguilar-Navarro y cols., 2007).

A la hora de analizar los parámetros GOT, GPT y GGT para determinar el estado hepático de nuestros pacientes al inicio del estudio, solamente el 24.1% de la muestra accedió a realizarse la



Discusión

analítica, debido principalmente a la negativa a sufrir una prueba invasiva. Los resultados obtenidos muestran que en el 44.4% de los pacientes analizados los valores eran elevados, indicando, por tanto, una alteración en la capacidad metabólica.

Cuando un paciente se ve afectado por alguna patología como es el insomnio o la ansiedad, los profesionales sanitarios deben valorar para su abordaje como primera línea de actuación, el empleo de estrategias no farmacológicas como puede ser la terapia, el ejercicio, plantas medicinales,... (Diez y cols, 2016; Ruscin y Linnebur, 2018); cuando esta alternativa no de resultados, será el médico el encargado de valorar la prescripción de BZ informando adecuadamente al paciente sobre el tiempo de uso, dosificación y efectos indeseables de su uso (Calero y cols., 2009).

La atención farmacéutica implica la participación activa del farmacéutico para mejorar la calidad de vida del paciente mediante la dispensación, indicación y seguimiento farmacoterapéutico (FORO, 2008). El farmacéutico por tanto, en el momento de la dispensación, reafirmará la información aportada por el médico prescriptor sobre como debe el paciente utilizar el fármaco y mediante el seguimiento farmacoterapéutico vigilará si aparecen efectos adversos durante su uso.

Entre los pacientes integrantes de nuestro estudio solo detectamos 4 nuevos tratamientos con BZ (3.57%) y 3 pacientes (2.68%) que lo estaban utilizando dentro del periodo de tiempo recomendado. A todos ellos se les informó adecuadamente de su indicación, posología, duración de tratamiento, incompatibilidad con el consumo de alcohol y posibles reacciones adversas que podría sufrir. Con el resto de la población que constituía nuestra muestra (93.75%) se realizó SFT con el fin de detectar PRM que podrían ocasionar RNM. Ante la



Discusión

detección de interacciones que afectaran al efecto terapéutico de algún fármaco prescrito conjuntamente con BZ, se derivó al médico de atención primaria para su valoración (esto ocurrió en 1 paciente tratado con digoxina).

La identificación de las reacciones adversas debidas a tratamiento farmacológico es difícil debido al deterioro propio en el paciente anciano. En este estudio, los pacientes no reconocían de forma general sufrir reacciones adversas por el uso de fármacos y las achacaban a procesos fisiológicos normales debidos a la edad. Solamente el 13.4% de los pacientes relacionó el uso de los fármacos a la aparición de alguna reacción adversa.

La polimedicación se ha relacionado con el aumento del riesgo a sufrir caídas (Lawlor y cols., 2003) y el uso de psicofármacos en particular incrementan este riesgo (Varas-Fabra y cols., 2006; Calero y col., 2009; Leipzig y cols., 1999).

A todos los pacientes de nuestra muestra, tras explicarles los peligros del uso continuado de BZ, se les propuso la participación en el programa de deshabituación de BZ, accediendo solamente el 9.8% (11 pacientes). A estos pacientes se les derivó al médico de atención primaria para que estableciera el protocolo en la deshabituación, haciendo desde la oficina de farmacia el seguimiento para que se realizara de forma adecuada. El médico es el único profesional sanitario con capacidad para prescribir, cambiar tratamientos o variar la pauta posológica siendo el farmacéutico el encargado de la detección de posibles problemas que pudieran surgir durante el proceso de deshabituación.

El test de Pfeiffer evalúa la memoria tanto a corto como a largo plazo, la orientación del paciente y su capacidad de realizar trabajos



Discusión

matemáticos seriados. Es un test con una elevada especificidad y sensibilidad (Gaspar, 2009). En este estudio hemos utilizado dicho test para determinar el estado cognitivo de los pacientes que componían nuestra muestra, ya que es una herramienta de fácil realización y que nos proporciona información importante sobre dicho estado cognitivo.

El grupo de pacientes que participaron en el programa de deshabituación estaba compuesto por 3 hombres y 8 mujeres, tratados en 3 casos por varias BZ y en el resto por un solo fármaco. La edad de los participantes oscilaba entre los 65 y 83 años. Los valores de GPT y GGT estaban elevados en 2 de ellos y al realizarles el test de Pfeiffer se obtuvieron entre 0 y 6 errores. Los fármacos que empleaban eran: Zolpidem (2), lormetazepam (1), bromazepam (3), diazepam (1), lorazepam (1), diazepam-alprazolam (1), diazepam-clobazam (1) y bromazepam-lorazepam-zolpidem (1).

Con la utilización del test de Pfeiffer analizamos el estado cognitivo de todos los pacientes al inicio del estudio, observando que presentaban en un 26.8% deterioro cognitivo leve y en un 10.7% deterioro cognitivo moderado. En el resto de pacientes (62.5%) su estado cognitivo era normal. No fue detectado ningún paciente con deterioro severo.

Del trabajo conjunto del médico y la oficina de farmacia se consiguió que 3 pacientes abandonaran el tratamiento con BZ. Dos de estos pacientes (67 y 80 años), habían estado en tratamiento con zolpidem durante 3 años y el otro paciente llevaba el mismo tiempo tomando una combinación de bromazepam, lorazepam y zolpidem.

Tras la intervención se volvió a realizar el test para la valoración del estado cognitivo y pudimos determinar que había mejorado (menor



Discusión

número de errores) en el 100% de los casos. En los 3 pacientes que consiguieron la deshabituación de BZ se produjo una mejora en los resultados del test de Pfeiffer (menor número de errores) tras la deshabituación mejorando, por tanto, su estado cognitivo. Los 3 refirieron encontrarse mucho mejor cuando concluyeron el programa de deshabituación demostrándose así la relación entre el consumo de BZ y el estado del paciente.

El farmacéutico es, dentro del colectivo sanitario, la persona más cercana y accesible a la población y tiene los conocimientos suficientes para detectar problemas de seguridad en los tratamientos farmacológicos. Además, el farmacéutico debe integrarse en equipos multidisciplinares y colaborar estrechamente con el personal médico con el objetivo final de mejorar la salud de los pacientes y con la ventaja también de reducir la presión asistencial de los profesionales médicos. En este estudio se ha demostrado que trabajar de manera paralela a los médicos de atención primaria, siguiendo protocolos establecidos, ha permitido la deshabituación de BZ en un grupo de pacientes.

Como conclusión importante de este estudio destacamos que la motivación personal del paciente ha sido clave en el éxito del proceso de deshabituación, por lo que este sería un punto fundamental a trabajar en futuros programas con pacientes que se quieran implantar en la farmacia comunitaria. En nuestro estudio, los pacientes que abandonaron el programa de deshabituación lo hicieron, en muchos casos, porque no consideraban necesaria la retirada de su medicación ya que no habían sufrido efectos secundarios graves con el uso de estos fármacos. Por tanto, el asesoramiento por parte del profesional farmacéutico para ayudar a



Discusión

pacientes que no están suficientemente motivados aparece como pieza importante en el éxito de cualquier programa de salud.

Por último, también destacamos que probablemente se conseguiría un mayor alcance de este tipo de campañas y una mejor aceptación por parte del paciente si estas fueran planteadas desde las consejerías de sanidad u otros organismos oficiales. En el caso concreto de nuestro estudio, la adecuada utilización de BZ, además de mejorar el estado general del paciente, supondría un ahorro significativo en el gasto sanitario nacional.



Limitaciones

7 LIMITACIONES





Limitaciones

Debido al trabajo diario en la oficina de farmacia, algunos pacientes susceptibles de haber sido incluidos en el estudio no fueron detectados y no pudieron participar. Además, algunos rechazaron su participación al no conseguir establecer una relación de confianza con el investigador que ha realizado este estudio, ya que no era un miembro habitual del equipo de la oficina de farmacia.

Además, se realizaron pocas pruebas analíticas para determinar el estado hepático de los pacientes debido a que muchos de ellos no quisieron participar, pudiendo existir un sesgo de participación, ya que aquellos pacientes que conocían o podían sospechar su disfunción hepática fueron más accesibles para la realización de esta prueba.

Por último, las RAM contempladas en el estudio son las referidas por el paciente debido a que no se tuvo acceso a la historia clínica. El paciente consideraba "normales" muchos de los efectos producidos por las BZ y los achacaba principalmente a la edad.



Conclusiones

8 CONCLUSIONES





Conclusiones

1. Las BZ se utilizan en el tratamiento de casi el 35% de los pacientes mayores de 65 años estudiados.
2. Existe un porcentaje importante de pacientes ancianos que está siendo tratado con BZ no recomendadas en este grupo de edad. Además, estos fármacos están siendo utilizados en dosis superiores a las recomendadas, como es el caso de alprazolam, zolpidem, lormetazepam, diazepam, lorazepam y bromazepam; y la duración de los tratamientos con BZ está siendo superior a la indicada por la AEMPS (1 mes para el insomnio y máximo 3 meses para la ansiedad). Por tanto, consideramos que la prescripción inicial de BZ debe ser analizada detenidamente para seleccionar cuál utilizar, a qué dosis y durante cuánto tiempo para así no dificultar el proceso de retirada y minimizar los efectos de dependencia.
3. El servicio de AF realizado desde la FC, permite el análisis de los tratamientos farmacológicos en curso por parte de los pacientes, pudiendo ser detectados PRM y RNM. Además, en el caso particular de los pacientes mayores, debido a su edad avanzada, suelen presentar pluripatologías que precisan un tratamiento farmacológico. La polifarmacia utilizada por los pacientes mayores, unido a la edad, puede ocasionar daños a nivel hepático, lo que afectaría al correcto metabolismo de los fármacos y, en concreto, podría provocar el aumento de los niveles plasmáticos de BZ o de sus metabolitos activos teniendo efecto durante un tiempo mayor al esperado. La intervención farmacéutica puede detectar riesgos potenciales para el paciente y minimizar la aparición de posibles complicaciones derivadas del tratamiento farmacológico.
4. Todos los pacientes que consiguieron eliminar de sus tratamientos las BZ mejoraron su estado cognitivo y desaparecieron las reacciones adversas ocasionadas por estos fármacos.



Conclusiones

La FC ofrece a la población un servicio asistencial de fácil accesibilidad para que los pacientes puedan resolver sus dudas acerca de sus patologías y tratamientos, además de poder detectar posibles problemas relacionados con los tratamientos prescritos (interacciones, duplicidades, etc.). La adecuada comunicación entre los distintos profesionales sanitarios puede conseguir mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos, mejorando, por tanto, la calidad de vida del paciente.



9 BIBLIOGRAFÍA





Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2010-2018. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos-espana-2010-2018/>
- Aguilar-Navarro SG, Reyes-Guerrero J, Borgues G. Alcohol, tabaco y deterioro cognoscitivo en adultos mejicanos mayores de 65 años. *Salud Pública*. México. 2007; 49: 467-474.
- Aguilera ML. Prevención de la dependencia farmacológica en el anciano. Abordaje cognitivo conductual del abuso de psicofármacos en el mayor. *Informaciones Psiquiátricas*. 2004; 176: 107-118.
- Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine misuse in the elderly: risk factors, consequences, and management. *Current Psychiatry Reports*. 2016; 18: 89.
- Álamo C, García-García P, López-Muñoz F. Estudios clínicos de melatonina en los trastornos del sueño. Papel diferencial de melatonina de liberación prolongada. *Kranion*. 2014; 11: 93-112.
- Alberdi J, Castro C, Pérez L, Fernández A. Guía clínica de trastornos de insomnio. 2016. Disponible en: <http://fisterra.asturias.csinet.es/guias-clinicas/trastornos-de-insomnio/#25761>



Bibliografía

- Allen RM. Tranquilizers and sedative/hypnotics: appropriate use in the elderly. *Geriatrics*. 1986; 41: 75-80.
- Alonso I, Alonso E, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Crus MA. Formulario nacional de medicamentos, 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2006.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD-2). Diagnostic and coding manual. Westchester, IL. 2005.
- American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019; 1: 1-21.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5ª ed. Washington, DC Autor. 2013.
- Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, Martín ML, Martínez A, Montero P, Núñez C, Puigdueta I, Quer J, Rivero M, Roset MA, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutrición Hospitalaria*. 2003; 18: 109-137.
- Armijo JA, Sánchez MB. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flórez J. *Farmacología Humana* 5ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson S.A. 2008.
- Arriola I, Santos J, Martínez N, Barona C, Martínez-González JM. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico. *Avances en Odontoestomatología*, 2009; 25: 29-34.
- Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*. 2005; 18: 249-255.



Bibliografía

- Ayuso JL. ¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas? *Salud Mental*. 2008; 31: 429-430.
- Azparren A, García-Romero I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2014; 22, Nº 2.
- Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, Di Fiandra T, Vanacore N. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: Estimates from the highest-quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 66: 1471-1481.
- Barao K, Vicente MA, Silva P, Manoukian N. Association between nutrition status and survival in elderly patients with colorectal cancer. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017; 32: 658-663.
- Barberá T, Avellana JA, Moreno L. ¿Se hace un buen uso de las benzodiazepinas en el anciano?. *Revista Clínica Española*. 2007; 207: 138-140.
- Barberá T, Avellana JS, Codoñer P, Bou R, Sanahuja MS, Moreno L. Prescripción inapropiada de benzodiazepinas en la población mayor de la Comunidad Valenciana. *Pharmaceutical Care España*. 2008; 10:2-7.
- Baronet G. Trastornos por ansiedad. *El Farmacéutico. Hospitales*. 2010; 195: 12-16.
- Batanero-Hernán C, Guinea-López MC, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MA. Análisis del consumo simultáneo de medicamentos y plantas medicinales en población española mayor de 65 años. *Pharmaceutical Care España*. 2017; 19: 69-79.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 1997; 157: 1531-1533.



Bibliografía

- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of Internal Medicine*. 1991; 151: 1825-1832.
- Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, Morgenstern H, Reuben DB, Rogers W, Zeffren MJ, Beck JC. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Archives of Internal Medicine*. 1992; 117: 684-689.
- Bejarano F, Piñol JL, Mora N, Claver P, Brull N, Basora J. Elevado consumo de benzodiazepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Atención Primaria*. 2008; 40: 617-621.
- Bernaldo de Quirós M, Estupiñá FJ, Labrador FJ, Fernández-Arias I, Gómez L, Blanco C. Diferencias sociodemográficas, clínicas y de resultados del tratamiento entre los trastornos de ansiedad. *Psicothema*. 2012; 24: 396-401.
- Blasco F, Pérez-Maestu R, Martínez-López de Letona J, Jiménez AI, García-Navarro MJ. Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un servicio de medicina interna. *Anales de Medicina Interna*. 2008; 25:269-274.
- Buitrago F. Métodos de medida de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos, ancianos o polimedificados. *Atención Primaria*. 2013; 45: 19-20.
- Calero LM, González-Morales M, Roca AC, Oropeza D, Blanco K. Prescripción racional de benzodiazepinas en adultos mayores en la atención primaria de salud. *Correo Científico Médico de Holguin*. 2009a; 13(3).
- Calero LM, Oropeza D, González M, Roca AC, Blanco K. La prescripción de benzodiazepinas en el adulto mayor, un problema médico social actual. *Correo Científico Médico de Holguin*. 2009b; 13(2).



Bibliografía

- Carballo-Rodríguez A, Gómez-Salgado J, Casado-Verdejo I, Ordás B, Fernández D. Estudio de prevalencia y perfil de caídas en ancianos institucionalizados. *Gerokomos*. 2018; 29: 110-116.
- Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo de Santaya M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. Interactios of Valeriana officinalis L. and Passiflora incarnata L in a patient treated with lorazepam. *Phytotherapy Reserch*. 2009; 23: 1795-1796.
- Carrasco-Garrido P, Astasio P, Ortega P, Jiménez R, Gil-de-Miguel A. Factors related to psychotropic drugs consumption among the Spanish adult population. Data from the Spanish National Health Surveys for 1993, 1995 and 1997. *Medicina Clínica*. 2001; 116: 324-329.
- Carvajal A, Martínez C. Manual Práctico de Nutrición y Salud. Cátedra Kellogg's. Kellogg España. Madrid. 2012.
- Castelden CM, Volans CN, Raymond K. The effect of ageing on drug absorption from the gut. *Age and Ageing*. 1977; 6: 138-143.
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Rockville (MD): SAMHSA. Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. 2018. Disponible en: <https://www.samhsa.gov/data/report/2017-nsduh-detailed-tables>
- Chan AW. Effects of combined alcohol and benzodiazepine: a review. *Drug and Alcohol Dependence*. 1984; 13: 315-341.
- Colegio Oficial de Farmacéuticos de Ciudad Real (COFCR). Dossier de benzodiazepinas. 2010. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/DOSSIER%20BENZODIAZEPINAS.pdf>
- Comité de Consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica*. 2007; 48: 5-17.



Bibliografía

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Catálogo de Medicamentos. *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*. Madrid. 2019; 2501-2547.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Catálogo de Medicamentos. *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*. Madrid. 2020; 2594-2639.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Declaración de Córdoba. 2014. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/organizacionfcolegial/profesionfarma/Paginas/Declaracion-de-Cordoba.aspx>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Foro de participación en Atención Farmacéutica. Declaración inicial. 2004. Disponible en: https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forodeatfarm/Documents/fo_comunicacion%20declaracion%20de%20Foro.pdf
- Cook PJ, Flanagan R, James IM. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*. 1984; 289: 351-353.
- Cruz AJ. Psicofármacos y vejez. En: Ramos JA, Lozano M. Utilización de los psicofármacos en psiquiatría de enlace. Ed. Masson, Barcelona. 2002.
- Cuéllar S. Introducción a la química de los medicamentos (II) Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 1996.
- Danza A, Rodríguez-Branco M, López-Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, Casal M, Díaz L. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Revista Médica del Uruguay*. 2015; 31: 120-127.
- Da Silva ZA, Gómez-Conesa A, Sobral M. Epidemiología de caídas de ancianos en España. *Revista Española de Salud Pública*. 2008; 82: 43-56.



Bibliografía

- Dailly E, Bourin M. The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008; 21: 144-150.
- Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *Journal of Clinical Pharmacy Therapeutics*. 2006; 31: 335-341.
- De Alba C, Baena JM, De Hoyos A, Gorroñoigoitia A, Litago C Martín I, Luque A. Grupo de actividades preventivas en los mayores del PAPPS. Actividades preventivas en los mayores. *Atención Primaria*. 2007; 39: 109-122.
- Gaspar JI. Anexo IX. Escalas de valoración funcional y cognitiva. En: Programa de atención a enfermos crónicos dependientes. Gobierno de Aragón. Departamento de Salud y Consumo. 2009.
- De Cos MA, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A editores. *Farmacología humana*. 3ª edición. Masson. Barcelona. 1997.
- De la Nogal B, Martínez-Días C, Rolo VR, Gil A, Cuevas B. Enfoque global de la farmacoterapia en el paciente geriátrico. *Revista electrónica de biomedicina*. 2006; 3: 29-38.
- De la Serna I. *Psicofármacos en geriatría*. Ed. Ars Medica. Madrid. 2013.
- De Paz A, Guerra J. Yatrogenia y uso de fármacos. En: Guillén F, Pérez del Molino J. *Síndromes y cuidados en el paciente geriátrico*. Ed. Masson. España. 1994.
- Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Helsinki 1964.
- Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano I, Sánchez-Castellano C, Cruz-Jentoft AJ. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2015; 50: 89-96.



Bibliografía

- Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *European Psychiatry*. 2013; 28: 7-20.
- Díaz-Negrillo A. Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Archivos de Neurociencias (México)*. 2013; 18: 42-50.
- Díez-González S, García-Hernández B, Aladro M. Priorizando el tratamiento no farmacológico en el insomnio. *RqR Enfermería Comunitaria (Revista SEAPA)*. 2016; 4: 30-43.
- Doerr JP, Hirscher V, Riemann D, Voderholzer U. Disturbances of slow-wave sleep and psychiatric disorders. *Der Nervenarzt*. 2010; 81: 347-54.
- Dominguez-Cantero M. Uso prolongado de benzodiazepinas en el paciente anciano. *European Journal of Health Research*. 2018; 4: 89-97.
- Estada I, Piña MJ. Farmacología, toxicología y abuso de ansiolíticos, hipnóticos y sedantes. *Formación continuada*. 2008; 7: 189-220.
- Esteban O, Navarro C, González F, Lanuza FJ, Montesa C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Revista Española de Salud Pública*. 2017; 91: e201712050.
- Etemad LR, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care in a medicare drug benefit program. *Value in Health*. 2003; 6: 425-435.
- Evans JG. Drugs and falls in later life. *Lancet*. 2003; 361: 448-449.
- De Groot LCPGM, Van Staveren WA, Hautvast JGAJ. Experience of the Euronut-Seneca Study in design, implementation, and data analysis. Disponible en: <http://archive.unu.edu/unupress/food/V183e/ch05.htm>
- Fang S, Chen C, Chang I, Wu EC, Chang C, Lin K. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: A population-based study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009; 104: 140-146.



Bibliografía

- Faus MJ, Machuca M. Aproximación al Documento de Consenso en Atención Farmacéutica. *Aula Farmacéutica*. 2004; 1: 24-36.
- Faus MJ, Martínez-Romero F. La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharmaceutical Care España*. 1999; 1: 52-61.
- Feely J, Coakley D. Altered pharmacodynamics in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*. 1990; 6: 269-283.
- Fernández-Álvarez T, Gómez-Castro MJ, Baidés C, Martínez-Fernández J. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de Atención Primaria. *Atención Primaria*. 2002; 30: 297-303.
- Fernández-García A, González-Viña A, Peña MA. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2003; 19: 1-5.
- Fernández-López OI, Jiménez-Hernández B, Alfonso RB, Sabina D, Cruz JR. Manual para diagnóstico y tratamiento de trastornos ansiosos. *Medisur*. 2012; 10: 466-479.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waler JL, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a us consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163: 2716-2724.
- Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Flanagan N, Hanlon J, Hollmann P, Linnebur S, Nau D, Rehm B, Sandhu S, Steinman M. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012; 60: 616-631.
- Fidalgo ML, Molina T, Millán F, Orozco P, Benavente I, Casado E. Prescripción farmacéutica en residencias de ancianos, comparación con ancianos ambulatorios (2ª Parte). *MEDIFAM*. 2001; 11: 73-82.



Bibliografía

- Flores, C. Efectos adversos de las benzodiacepinas en el adulto mayor de la UMF 16 Querétaro (Tesis Doctoral). Querétaro. Universidad Autónoma de Querétaro; 2016.
- Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008.
- Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2010; 2: 80-82.
- Foro de Atención Farmacéutica, panel de expertos. Declaración institucional de Foro de Atención Farmacéutica. Nuestro compromiso del 1 al 10. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2006.
- Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019.
- Frankfort SV, Tulner LR, Van Campen JPCM, Koks CHW, Beijnen JH. Evaluation of pharmacotherapy in geriatric patients after performing complete geriatric assessment at a diagnostic day clinic. *Clinical Drug Investigation*. 2006; 26: 169-174.
- Fuentealba R, Cumsille F, Araneda JC, Molina C. Consumo de drogas lícitas e ilícitas en Chile: resultados del estudio de 1998 y comparación con los estudios de 1994 y 1996. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2000; 7: 79-87.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to the right treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 46: 72-83.



Bibliografía

- Galleguillos T, Risco L, Garay JL, González M, Vogel M. Trends in benzodiazepine use in primary care patients. *Revista Médica de Chile*. 2003; 1: 535-540.
- Garjón FJ. Prescripción de medicamentos a pacientes ambulatorios. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2009; 32: 11-21.
- Genua MI, Miró B, Hernanz R, Martínez M, Miró M, Pardo, C. Geriatria. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E editores. *Farmacia Hospitalaria*. Tomo 3. Tercera edición. Doyma. Madrid. 2002.
- Góngora L, Puche E, García J, Luna JD. Prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2004; 39: 19-24.
- Granados G, Sánchez-Bujalón M. *Enfermería en salud mental*. Editorial Universitaria Ramón Areces. 2011.
- Gredos A, Mateos R. Patrón epidemiológico del uso de benzodiazepinas. *FarmaJournal*. 2020; 5: 7-14.
- Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1980; 27: 301-312.
- Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1979; 26: 103-113.
- Grilly DM. Neuroactive ligands and the nervous system. En: Grilly DM. *Drugs and human behavior*. Boston: Allyn & Bacon. 2006.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria*. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Bibliografía

- Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid. 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1.
- Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*. 2013; 9: 155-162.
- Hanlon JT, Schmader K, Boult CH, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, Ruby CM, Garrard J. Use inappropriate prescription drugs by older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50: 26-34.
- Haro G, Cervera G, Martínez-Raga J. Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias desde una perspectiva neurocientífica (II): alcohol, benzodiazepinas y nicotina. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2003; 31: 284-294.
- Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J, Grupo ESEMed-España. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeDEspaña. *Medicina Clínica*. 2006; 126: 445-451.
- Hepler CH, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990; 47: 533-543.
- Herrera J, Montero JC. Atención Farmacéutica en Geriatria. Elsevier. Madrid. 2005.
- Hirst A, Sloan R. Benzodiazepinas y fármacos relacionados para el insomnio en cuidados paliativos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 11: CD003346.
- Hollingworth SA, Siskind, DJ. Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010; 19: 280-288.
- Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Álvarez Y, Gardarsdottir H, Miret M, Schneider C, Gil M, Souverein PC, De Bruin ML, Slattery J, De Groot MCH, Hesse U, Rottenkolber M, Schmiedl S, Montero D, Bate A, Ruigomez A, García-Rodríguez LA,



Bibliografía

- Johansson S, De Vries F, Schlienger RG, Reynolds RF, Klungel OH, De Abajo FJ. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016; 25(S1): 56-65.
- Hurlé MA, Monti J, Florez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. En: Flórez J. Farmacología Humana 5ª ed. Barcelona, Elsevier-Masson S.A. 2008.
- Instituto Nacional de Estadística. INE. Indicadores de Estructura de la Población. 2019.
- Instituto Nacional de Estadística. INE. Indicadores de Estructura de la Población. 2020.
- Jabary NS, Martin D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, Bustamante J. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales *Nefrología*. 2006; 26: 64-73.
- Koella WP, Rüther E, Schulz H editores. Sleep '84. New York: Gustav Fischer Verlag. 1985.
- Kupferschmid HH, Ha HR, Ziegler WH, Mejer PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1995; 58: 20-28.
- Laluzza P, Girona L, Ribera R. Interacciones farmacológicas de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central: Ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos. En: Introducción a las Interacciones Farmacológicas 1ª Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
- Lasheras B. Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria. Díaz de Santos. Madrid, 2003.



Bibliografía

- Lasheras B, Martínez-Hernández JA, Ariño AH. Envejecimiento y Enfermedad. Innovaciones Terapéuticas. XIX Curso de Actualización para Postgraduados en Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. 2000.
- Lawlor DA, Patel R, Ebrahim S. Association between falls in elderly women and chronic diseases and drug use: cross sectional study. *British Medical Journal*. 2003; 327: 712-717.
- Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Benzodiazepine use in the elderly: the EVA study. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2003; 51: 317-326.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and metaanalysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatric Society*. 1999; 47: 30-39.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE nº 159, de 4 julio de 2007.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, de 27 julio de 2006.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE nº 274, de 15 de noviembre de 2002.
- Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1994.
- Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 56: 411-415.
- Linnet K, Gudmundsson LS, Birgisdottir FG, Sigurdsson EL, Johannsson M, Tomasdottir MO, Sigurdsson JA. Multimorbidity and use of hypnotic



Bibliografía

- and anxiolytic drugs: cross-sectional and follow-up study in primary healthcare in Iceland. *BMC Family Practice*. 2016; 17: 69.
- Lira D, Custodio N. Sleep disorders and their complex relationship with cognitive functions. *Revista de Neuropsiquiatría*. 2018; 81: 20-28.
- López-Rodríguez JA, López-Ruiz L, Luna MI. Farmacología General. Fitoterapia Valeriana. 2007.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Médica Panamericana. Madrid. 2008.
- Louvet S, Ischayek M, Danoff R. The current role of long-term benzodiazepines for the treatment of generalized anxiety. *Osteopathic Family Physician*. 2015; 7: 19-25.
- Machuca M, Fernández-Llimós F, Faus MJ. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico: Método Dáder. Granada: GIAFUGR; 2003. Disponible en: <http://www.giaf-ugr.org/docu/docu-giaf.htm>
- Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016; 91: 1632-1639.
- Martindale W. Ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y antipsicóticos. En: Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 3ª ed. Barcelona: Pharma Editores. 2008.
- Martínez-Barrondo S, Saiz-Martínez PA, García-Portilla MP. Trastornos de ansiedad en atención primaria. *Jano: Medicina y Humanidades*. 2008; 1714: 9-14.
- Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutierrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, Lóez P, Rondon MB, Stewart DE, Pérez P, Gutierrez M, González-Pinto A. Benzodiazepine prescriptions and falls in older men and women. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2018; 11: 12-18.



Bibliografía

- Martínez-De Victoria E. El calcio, esencial para la salud. *Nutrición Hospitalaria*. 2016; 33: 26-31.
- Martínez-Hernández J, Lozano J, Romero O. Pautas de acción y seguimiento. Insomnio. 2016. Disponible en: <https://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>
- Martínez-Sebastiá N, Anarte C, Masoliver A, Gargallo A, López-Ferreruela I. Insomnio: Abordaje terapéutico desde Atención Primaria. *RqR Enfermería Comunitaria (Revista SEAPA)*. 2017; 5: 27-37.
- Mattila ME, Mattila MJ, Nuotto E. Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects. *Pharmacology and Toxicology*. 1992; 70: 286-289.
- Matud MP, García-Pérez L, Bethencourt JM, Rodríguez-Wangüemert C. 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*. 2017; 5: 23-31.
- McKay R, McDonald R, Lie D, McGowan H. Reclaiming the best of the biopsychosocial model of mental health care and 'recovery' for older people through a 'person-centred' approach. *Australasian Psychiatry*. 2012; 20: 492-495.
- Meyer BH, Weis of, Müller FO. Antagonism of diazepam by aminophylline in healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia*. 1984; 63: 900-902.
- Mikeal RL, Brown TR, Lazarus HL, Vinson MC. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1975; 32: 567-574.
- Ministerio de Sanidad. Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018. Informes, Estudios e Investigación 2020.



Bibliografía

- Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica. 2001. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/consenso.htm#indice>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Prescripción Terapéutica (GPT). Adaptación española de la 51^o ed. del British National Formulary (BNF), 1^o ed. Española. Pharma Editores S.L. Barcelona. 2006.
- Mir C. No prescribir benzodiazepinas de forma crónica en el anciano. En: Recomendaciones NO HACER Y HACER en el anciano. Grupo de Trabajo de Atención al Mayor de la semFYC. 2019.
- Moch S. Perspective on anxiolytics. *SA Pharmaceutical Journal*. 2009; 76: 20-24.
- Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*. 2020; 154: 178-184.
- Mud-Castelló F, Mud-Castelló S, Rodríguez MJ, Ivorra MD, Ferrándiz ML. Detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes ancianos: estudio descriptivo en dos farmacias comunitarias. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2014; 6: 20-26.
- NIDA (National Institute on Drug Abuse). El uso indebido de los medicamentos recetados - Reporte de investigación. 2018. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/que-tipos-de-medicamentos-recetados-se-usan-comunmente-en-forma-indebida>
- Noguerón-Merino MC, Jiménez-Ferrer AE, Román-Ramos R, Zamilpa A, Tortoriello J, Herrera-Ruiz M. Interactions of a standardized flavonoid fraction from *Tilia americana* with serotonergic drugs in elevated plus maze. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015; 164: 319-27.
- Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reaction. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1980; 36: 142-149.



Bibliografía

- Norman TR, Fulton A, Burrows GD, Maguire KP. Pharmacokinetics of N-desmethyldiazepam after a single oral dose of clorazepate: the effect of smoking. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1981; 21: 229-233.
- Ochs HR, Greenblatt DJ, Arendt RM, Hubbel W, Shader RI. Pharmacokinetic noninteraction of triazolam and ethanol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1984; 4: 106-107.
- Ochs HR, Greenblatt DJ, Otten H. Disposition of oxazepam in relation to age, sex and cigarette smoking. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1981; 59: 899-903.
- Olivares J, Luna A, Abuín JL, Duque A. Guía clínica de la insuficiencia renal en atención primaria. *Nefrología*. 2001; 21: 14-57.
- Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. París. UNESCO. 1997.
- Organization for Economic Co-operation and Development. Technical report of the survey of adult skills (PIAAC). 2013.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de la Reunión de la OMS. Buenas prácticas de farmacia: normas de calidad de servicios farmacéuticos. Tokio, Japón, 1993.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015.
- Oscanoa TJ. Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2005; 66: 43-52.
- Özdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1998; 23: 55-59.



Bibliografía

- Palomino EM, Rojas EA. Interacciones medicamentosas potenciales en las prescripciones médicas de los fármacos psicotrópicos atendidas en la farmacia universal sede Lima periodo enero-julio 2016. (Tesis). Lima. Universidad Norbert Wiener. Perú. 2018.
- Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, Hashmi A, John V, Okusaga O, Singh B. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs—A systematic review and meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2016; 50: 520-533.
- Pérez-Díaz J, Abellán A, Ramiro D, Pujol R. Un siglo de cambios en la pirámide de población de España: 1910-2011. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 8. 2014. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-siglo-cambios-1910-2011.pdf>
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *British Medical Journal*. 2004; 329: 15-19.
- Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana. Indicadores demográficos. 2019.
- Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre, por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación. BOE nº 274, de 16 de noviembre de 1977.
- Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico. BOE nº 303, de 20 de diciembre de 2005.



Bibliografía

- Redondo S, Monsó C, Garriga MR, Pla R, Quintana S, Porta G. Utilización de psicofármacos en un centro sociosanitario. *Farmacia Hospitalaria*. 2007; 1: 173-176.
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). Diario Oficial de la Unión Europea, nº L119, de 4 de mayo de 2016.
- Reyes-Tica JA. Trastornos de ansiedad: Guía práctica para diagnóstico y tratamiento. Biblioteca virtual en salud. Honduras. 2010. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/pdf/TrastornoAnsiedad.pdf>
- Rochín JG. El trastorno por dependencia a sustancias en el adulto mayor. *Liberaddictus*. 2005; 1: 7-18.
- Rodríguez-Molinero A, Narvaiza L, Gálvez-Barrón C, de la Cruz JJ, Ruíz J, Gonzalo N, Valldosera E, Yuste A. Caídas en la población anciana española: incidencia, consecuencias y factores de riesgo. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*. 2015; 50: 274-280.
- Rojas-Jara C, Calquin F, González J, Santander E, Vásquez M. Efectos negativos del uso de benzodiazepinas en adultos mayores: una breve revisión. *Salud & Sociedad*. 2019; 10: 40-50.
- Royuela A, Macías JA, Conde VJM. Calidad de sueño en ancianos. *Psiquis*. 2000; 21: 32-39.
- Ruscín JM, Linnebur SA. Aging and drugs. Manual MSD, 2018. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/home/older-people%E2%80%99s-health-issues/aging-and-drugs/aging-and-drugs>
- Sabater D, Silva-Castro MM, Faus MJ. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Granada: GIAF-UGR; 2007.



Bibliografía

- Salvador-Carulla L, Rodríguez-Blázquez M, Magallanes T, Romero C. La evaluación del uso de medicamentos: implicaciones de una nueva disciplina sanitaria para la salud mental. I Congreso Virtual de Psiquiatría. 2000.
- Sánchez-Caro J, Abellán F. Atención farmacéutica y responsabilidad profesional. Ed. Comares, Granada. 2004.
- Sandín B, Chorot P. Concepto y categorización de los trastornos de ansiedad. En: Belloch A, Sandín B, Ramos F editores. Manual de psicopatología. Volumen 2. McGraw Hill. Madrid. 1995.
- Schneemilch C, Brinkers M. Der suchtkranke patient in der anästhesie – patienten mit benzodiazepinabhängigkeit. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2015; 50: 416-424.
- Secades R, Rodríguez-García E, Valderrey J, García JM, Fernández-Hermida JR, Vallejo G, Jiménez-García JM. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el principado de Asturias (España). *Psicothema.* 2003; 15: 650-655.
- Sepúlveda D, González-Becerra M, Morón N, Izquierdo G. Fármacos e iatrogenia en el anciano. *Jano.* 2002; 62: 54-57.
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R, Rejas-Gutiérrez J. Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada en el ámbito de la atención primaria de salud. *Atención Primaria.* 2009; 41: 77-84.
- Simó J, De Pablo R, Ramos MJ, Gaztambide MS. ¿Gastamos demasiado en medicamentos? El gasto farmacéutico, un bien de primera necesidad entre los países europeos. *Atención Primaria.* 2004; 33: 244-253.
- Singh Z. Aging: the triumph of humanity-are we prepared to face the challenge? *Indian Journal of Public Health.* 2012; 56: 189-195.



Bibliografía

- Smith RB, Gwilt PR, Wright CE. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of oral alprazolam in healthy smoking and nonsmoking men. *Clinical Pharmacy*. 1983; 2: 139-143.
- Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Documento de consenso estrés e insomnio. Ediciones Mayo. 2009.
- Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG); Varios autores. Tratado de Geriátría para residentes. 2007.
- Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria (SVMFC). Tratamiento de deshabituación de las benzodiacepinas. Fichas de consulta rápida. 2008.
- Solera E. Envejecimiento cerebral (I): cambios morfológicos y fisiológicos del Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico. En: Palacios D, Salvadores P. Cuidados en personas mayores con alteraciones cognitivas y emocionales en residencias: intervención multidisciplinar. *Dykinson*. Madrid. 2013a.
- Solera E. Envejecimiento cerebral (II): cambios psicológicos de capacidades cognitivas En: Palacios D, Salvadores P. Cuidados en personas mayores con alteraciones cognitivas y emocionales en residencias: intervención multidisciplinar. *Dykinson*. Madrid. 2013b.
- Solera E. Valoración cognitiva, emocional y conductual de las personas mayores. En: Palacios D, Salvadores P. Cuidados en personas mayores con alteraciones cognitivas y emocionales en residencias: intervención multidisciplinar. *Dykinson*. Madrid. 2013c.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Ríos M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose



Bibliografía

- regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2011; 55: 88-93.
- Stockley IH. Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos. En: Baxter K, editor. *Interacciones Farmacológicas*, 2ª ed. *Pharma Editores SL*. Barcelona. 2007.
- Suelves JM, Martínez V, Medina A. Lesiones por caídas y factores asociados en personas mayores de Cataluña, España. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2010; 27: 37-42.
- Terrill KR, Wheeler M, Rollins DE, Beckwith MC. Drug interactions reported with grapefruit juice. *Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control*. 2000; 8: 39-48.
- Torterolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Revista de Neurología*. 2010; 50: 747-758.
- Tsunoda K, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Yamshima T, Hashima H. Effects of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010; 25: 1259-1265.
- United Nations (UN). Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2015*.
- Vanaclocha B, Risco E, Cañigueral S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías de la EMA y ESCOP. *Revista de Fitoterapia*. 2014; 14: 5-36.
- Varas-Fabra F, Castro E, Pérula LA, Fernández-Fernández MJ, Ruiz-Moral R, Enciso I. Caídas en ancianos de la comunidad: prevalencia, consecuencias y factores asociados. *Atención Primaria*. 2006; 38: 450-455.



Bibliografía

- Velert J, Moreno L, Salar L, Climent MT, Aznar S. Estudio sobre la adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana. *e-farmacéutico comunitario*. 2006; 1:19-22.
- Velert J. Intervención Farmacéutica para la adecuación de la Prescripción de Benzodiazepinas en pacientes mayores. (Tesis doctoral). Valencia. Universidad CEU Cardenal Herrera; 2011.
- Velert J, Moreno L, Velert M, Salar L. Se puede mejorar el uso de las benzodiazepinas desde la farmacia. *Pharmaceutical Care España*. 2012; 14: 94-101.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcified Tissue International*. 2008; 82: 34-43.
- Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabituación de benzodiazepinas en atención primaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2008; 32: 52-57.
- Vicens C, Sempere E. Uso adecuado de benzodiazepinas. *Actualización en Medicina de Familia*. 2014; 10: 390-393.
- Wenk M, Todesco L, Krähenbühl S. Effect of St John´s wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 57: 495-499.
- World Health Organization (WHO). International drug monitoring: the role of the hospital. Technical Report Series N° 425. Geneva: World Health Organization. 1966.
- World Health Organization (WHO) International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision. Geneva: World Health Organization. 1992.
- World Health Organization (WHO). Medicines: safety of medicines-adverse drug reactions. Geneva: World Health Organization. 2008.



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Estudio del consumo e intervención desde la farmacia comunitaria para la deshabituación de psicótopos en pacientes mayores de 65 años

Bibliografía

Yamazaki S, Imuta H, Yasumura S. Depression in older adults: Do close family members recognize it?. *Geriatrics & gerontology international*. 2016; 16: 1350-1351.



Anexo 1. Informe de la comisión de ética de investigación de la Universidad de Murcia

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Vicerrectorado de Investigación

CEI Comisión de Ética de Investigación

cm CAMPUS MARE NOSTRUM

INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia

CERTIFICA:

Que D^a. Silvia Rodríguez Sánchez ha presentado la Tesis Doctoral titulada "*Estudio del consumo y deshabituación de ansiolíticos en mayores de 65 años en La Murada*", dirigida por la Dr^a. D^a. M^a. del Pilar Almela Rojo, a la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día 14 de marzo de 2016, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno del Presidente de la Comisión, en Murcia a 29 de abril de 2016.

Vº Bº
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: Antonio Juan García Fernández

ID: 1273/2016

