

UNIVERSIDAD CEU CARDENAL-HERRERA
Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología



**Intervención Farmacéutica para la adecuación
de la Prescripción de Benzodiazepinas en
pacientes mayores.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Dña. Josefina Velert Vila.

**Dirigida por: Dra Lucrecia Moreno Royo.
Dr. Luis Salar Ibáñez.**



LUCRECIA MORENO ROYO, profesora del Departamento de Farmacología, Fisiología y Toxicología de la Universidad Cardenal Herrera CEU y LUIS SALAR IBAÑEZ, farmacéutico comunitario.

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada “Intervención Farmacéutica para la adecuación de la Prescripción de Benzodiazepinas en pacientes mayores” de la que es autora Dña. Josefina Velert Vila, licenciada en farmacia, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor

Y para que conste, firmamos el presente en Moncada a 12 de Abril de 2011.

Fdo: Lucrecia Moreno Royo

Fdo: Luis Salar Ibáñez

A Boro
A Salva y Marta
A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación ha sido posible gracias a la ayuda y colaboración de muchas personas a las que debo mi agradecimiento.

En primer lugar a mis directores. La Dra. Lucrecia Moreno Royo por ser mi guía en esta memoria animándome continuamente y enseñándome a discernir los problemas que se han planteado pero respetando siempre mis ideas y mi forma de trabajar. Gracias por estar dispuesta a escucharme y aconsejarme en todos los aspectos. Al Dr. Luís Salar Ibáñez al que me sería imposible valorar todo el tiempo que me ha dedicado. Gracias porque has sido un compañero infatigable y siempre dispuesto a ayudarme en la obtención, tratamiento, comparación y discusión de datos, hallazgos y resultados. Gracias por permitirme crecer a tu lado en lo humano y en lo profesional.

Un agradecimiento especial a la Dra. M^a del Mar Velert Vila por su continuo estímulo para llevar adelante este estudio animándome en todos los momentos de la investigación, especialmente en los más difíciles. Su colaboración desinteresada ha empujado la realización de este trabajo. Gracias por estar tan pendiente de mí.

Gracias al Dr. Juan Antonio Avellana por formar parte del equipo responsable que consensuó el material y la metodología empleada en el presente trabajo. Por su implicación y consejos desde el punto de vista médico que han conseguido que realizásemos una intervención multidisciplinar entre farmacéuticos y médicos.

Gracias a la Dra. Alicia López por todo el apoyo que me prestó al comienzo de este estudio. Por su ayuda en la presentación correspondiente a la obtención del Diploma de Estudios Avanzados.

Mi agradecimiento igualmente al Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, y en especial a su presidenta Dña. M^a Teresa Guardiola Chorro, por la inmediata acogida que le brindó a este proyecto de investigación. Gracias por ofrecerme el apoyo del colegio y por entusiasmarlo con el proyecto.

Un agradecimiento muy particular a aquellos compañeros sin cuya colaboración no se hubiese podido llevar a cabo este estudio. A Cristina y Marian Aparicio, Inmaculada Pascual y Maite Climent, Vicente Colomer, Otón Bellver, Eladio Hernández, Carmen Juan, M^a del Mar Velert y Ruth Cubells, Francisco Garrido, Javier Llopico, Desire Ruiz, Rafa Torró e Isabel Rovira, Daniel Dols, Juan A. Casado y Yolanda Pastor. A todos por vuestra desinteresada colaboración, por las horas que le habéis dedicado a este trabajo, por aguantar mis constantes llamadas y mensajes, por vuestro interés y asistencia cada vez que os citaba a las reuniones, muchas gracias.

Mi agradecimiento igualmente a todos los farmacéuticos que participaron en el estudio pero, por diferentes motivos, sus datos no pudieron ser incluidos en el mismo.

Gracias a los compañeros y amigos que me han animado a seguir hasta el final interesándose continuamente por la evolución de esta memoria. Santos Aznar, Marisa Escutia, Maribel Sanfeliu, Vicente Baixauli y Llanos Colmenero.

Gracias a mis colaboradores en la farmacia por su inestimable ayuda durante el tiempo que he dedicado a la elaboración de esta memoria. M^a del Mar, Marta, Cristina, Miriam, María, Marisa, Vicente y especialmente a Salva, por su importante colaboración en la maquetación de la misma.

Gracias a mi familia por contar con ellos en todo momento y confiar en mí a pesar de que esto se estaba haciendo eterno. A mis padres por inculcarme el amor a esta profesión y el esfuerzo en el trabajo. A mis hijos Salvador y Marta por su paciencia al dedicarles menos tiempo mientras se ha llevado a término este proyecto. A mi cuñado Javier por sus consejos y ayuda en la realización de esta memoria.

Y gracias a Boro, mi esposo, por su apoyo incondicional cuando decidí emprender este estudio, por su confianza en mí, por respetar todo el esfuerzo y el tiempo que he dedicado a esta investigación. Gracias por tu cariño y comprensión.

ABREVIATURAS

AAVD: Actividades Avanzadas de la Vida Diaria

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

AF: Atención Farmacéutica

AINE : Antiinflamatorio no esteroideo

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

AMPc: Adenosin Monofosfato cíclico

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

ATC: Anatomía Terapéutica Química

BZD: Benzodiazepina

CGCOF: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

CSM: Comité de Seguridad del Medicamento

DDD: Dosis Diaria Definida

DGFPS: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

EFP: Especialidad Farmacéutica Publicitaria

FORO: Foro de Atención Farmacéutica

GABA: Acido Gamma Amino Butírico

ICD: Clasificación Internacional de Enfermedades

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPM: Información Personalizada de la Medicación

ISRS: Inhibidor de la Recaptación de Serotonina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRM: Problema Relacionado con la Medicación

RA: Reacción Adversa

REM: Movimiento rápido de los ojos (Rapid Eye Moviment)

RNM: Resultado Negativo de la Medicación

SEFAC: Sociedad Española de Farmacia Comunitaria

SEFAP: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SNC: Sistema Nervioso Central

SPD: Sistema Personalizado de Dosificación

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire

START: Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment

STOPP: Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions

TCC: Terapia Cognitivo-conductual

UTB: Utilidad Terapéutica Baja

VIH : Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ZAP: Zona de Atención Personalizada

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1. MARCO CONTEXTUAL.....	3
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	7
2.1. EL ENVEJECIMIENTO Y LOS ANCIANOS	9
2.1.1. Situación actual.....	9
2.1.2. Cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos en el anciano	10
2.1.3. Prescripción inapropiada de fármacos en el anciano.....	14
2.1.4. Problemas de ineficacia y seguridad en el anciano.....	20
2.2. INSOMNIO	22
2.2.1. Definición de insomnio	22
2.2.2. Causas de insomnio	24
2.2.3. Fisiología del sueño.....	25
2.2.4. Alteraciones del sueño en el anciano.....	26
2.2.5. Tratamiento del insomnio.....	28
2.3. ANSIEDAD.....	31
2.3.1. Definición de ansiedad.....	31
2.3.2. Criterios de ansiedad generalizada.....	32
2.3.3. Causas de ansiedad.....	33
2.3.4. Tratamiento de la ansiedad generalizada.....	34
2.3.5. Tratamiento de la ansiedad en el paciente anciano.....	36
2.4. BENZODIAZEPINAS.....	37
2.4.1. Estructura química y consumo.....	37
2.4.2. Farmacocinética.....	40
2.4.3. Mecanismo de acción.....	43
2.4.4. Clasificación según la vida media.....	44
2.4.5. Pauta posológica.....	46
2.4.6. Uso clínico.....	47
2.4.7. Contraindicaciones y precauciones.....	48
2.4.8. Interacciones.....	49

2.4.9. Reacciones adversas.....	52
2.4.9.1. Caídas.....	55
2.4.9.2. Dependencia y Tolerancia.....	57
2.4.10. Pauta para la retirada.....	62
2.5. LA ATENCIÓN FARMACEUTICA EN EL USO RACIONAL DE LAS BZD, EN EL ANCIANO.....	64
2.5.1. Introducción histórica a la Atención Farmacéutica.....	64
2.5.2. Documentos de Consenso.....	65
2.5.3. Problemas relacionados con los medicamentos, (PRM) y Resultados negativos de la medicación, (RNM).....	67
2.5.4. Información personalizada del medicamento, (IPM), Incidencia e Intervención Farmacéutica.....	69
3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	73
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	79
5. METODOLOGÍA Y PACIENTES.....	83
5.1. BREVE HISTORIA DEL PROYECTO. ANTECEDENTES.....	85
5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	86
5.3. FARMACIAS PARTICIPANTES. FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO.....	86
5.4. POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITÉRIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	88
5.5. PLANIFICACIÓN Y DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	88
5.5.1. Abrir hoja de registro desde el mostrador.....	89
5.5.2. Inclusión en el estudio.....	92
5.5.3. Primera cita.....	92
5.5.4. Estudio de la medicación general.....	101
5.5.5. Seguimiento.....	101
5.5.6. Intervención con carta al médico.....	102
5.5.7. Registro de la intervención.....	104
5.6. INTERVENCIONES CON EL PACIENTE.....	104
5.7. TEST UTILIZADOS.....	107
5.7.1. Test de Pfeiffer.....	107

5.7.2. Test de Siu-Reuben.....	109
5.7.3. Test de Reacciones Adversas de BZD.....	111
5.8. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.....	111
5.9. MATERIAL UTILIZADO.....	112
5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	112
6. RESULTADOS.....	115
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO.....	117
6.1.1. Datos recogidos por las farmacias participantes y distribución de los pacientes incluidos en el estudio.....	117
6.1.2. Comprobación de la homogeneidad de los grupos control e intervención mediante las comparaciones de determinadas variables.....	118
6.1.2.1. Rango de edad.....	118
6.1.2.2. Distribución por sexo.....	120
6.1.2.3. Nivel de formación.....	120
6.1.2.4. Médico prescriptor de las BZD.....	121
6.1.2.5. Indicación de las BZD.....	122
6.1.3. Duración del tratamiento en insomnio, ansiedad y otras patologías.....	122
6.1.4. Efectividad de la BZD utilizadas para insomnio, ansiedad y otras patologías.....	124
6.1.5. Desarrollo de dependencia en pacientes usuarios de BZD.....	125
6.1.6. Principales BZD utilizadas según su vida media.....	127
6.1.7. Consumo de alcohol en los pacientes del estudio.....	130
6.1.8. Descripción de grupos de medicamentos utilizados por todos los pacientes.....	131
6.1.9. Interacciones farmacológicas.....	132
6.1.10. Principales reacciones adversas.....	133
6.2. RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO.....	135
6.2.1. Resultados del test de Siu-Reuben.....	136

6.2.2. Resultados del test de Pfeiffer.....	137
6.2.3. Resultados del test de reacciones adversas.....	137
6.2.4. Dosis utilizadas de las BZD.....	144
6.2.5. Intervenciones farmacéuticas.....	145
6.2.6. Evaluación de resultados.....	148
6.2.7. Repercusión de la mejora del uso de BZD en los resultados de los test.....	149
6.3. ESQUEMA RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	151
7. DISCUSION.....	153
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	179
9. CONCLUSIONES.....	183
10. BIBLIOGRAFIA.....	187

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1: Depresión del SNC: relación dosis-respuesta de barbitúrico y benzodiacepina.....	37
Fig. 2: Estructura química general de una benzodiacepina.....	38
Fig. 3: Complejo receptor GABA-benzodiazepina-ionóforo Cl ⁻ . Se muestran los diferentes sitios receptores dentro del complejo y se señalan algunos ejemplos de los ligandos que interactúan con ellos como agonistas, antagonistas y agonistas inversos.....	44
Fig. 4: Hoja de Registro. Ficha de mostrador.....	91
Fig. 5: Lista randomizada.....	94
Fig. 6: Hoja de seguimiento Farmacoterapéutico, según Dader.....	95
Fig. 7: Test Pfeiffer y Siu-Reuben.....	96
Fig. 8: Test Reacciones Adversas.....	97
Fig. 9: Hoja de consentimiento informado.....	98
Fig. 10: Tríptico Informativo.....	99
Fig. 10 bis: Tríptico Informativo.....	100
Fig. 11: Ficha de seguimiento de BZD.....	101
Fig. 12: Carta al médico.....	102
Fig. 13: Carta al médico (continuación).....	103
Fig. 14: Datos recogidos en el estudio por cada una de las 12 oficinas de farmacia participantes.....	117
Fig. 15: Distribucion por edades (años) en la población general y del estudio.....	119
Fig. 16: Distribución de los pacientes por sexo en los grupos control e intervención.....	120
Fig. 17: Médico prescriptor de las BZD utilizadas por los pacientes (grupos control e intervención). A.Primaria: Médico de atención primaria; Otro espec.: Médico de otra especialidad distinta de psiquiatría.....	121
Fig. 18: Tiempo de uso adecuado de las BZD atendiendo a las recomendaciones de la AGEMED.....	123

Fig. 19: Distribución del uso de las BZD en las diferentes patologías según su vida media.....	129 y 130
Fig. 20: Consumo de alcohol de los pacientes incluidos en el estudio.....	131
Fig. 21: Número de RAM referidas por los pacientes.....	134
Fig. 22: Principales RAM referidas por los pacientes del estudio.....	134
Fig. 23: Esquema resumen de los resultados del estudio.....	151

INDICE DE TABLAS

• Tabla 1: Subgrupos terapéuticos considerados de baja utilidad terapéutica (UTB).....	16
• Tabla 2: Fármacos considerados como no indicados.....	16
• Tabla 3: Fármacos considerados como potencialmente inadecuados en ancianos.....	17
• Tabla 4: Medicación potencialmente no adecuada en ancianos (independiente de la clínica).....	19
• Tabla 5: Medicación potencialmente no adecuada en ancianos (considerando la clínica).....	19
• Tabla 6: Causas del Insomnio según sea insomnio primario o secundario.....	25
• Tabla 7: Estrategias de tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad en el anciano.....	36
• Tabla 8: Características farmacocinéticas de las BZD, dosis y usos.....	42
• Tabla 9: Distribución de los pacientes incluidos (grupos control e intervención) y excluidos (según criterios de exclusión) del estudio y de las BZD utilizadas por los mismos.....	118
• Tabla 10: Distribución por rango de edad de los pacientes incluidos en grupo control e intervención.....	119
• Tabla 11: Nivel de formación de los pacientes incluidos en el estudio (grupos control e intervención).....	120
• Tabla 12: Motivos de indicación de las BZD por grupos control e intervención.....	122
• Tabla 13: Tiempo de uso de las BZD por grupos. ¿Desde cuando...?.....	123
• Tabla 14: Duración del tratamiento con BZD estimada por los pacientes del estudio.....	124
• Tabla 15: Efectividad de las BZD referida por los pacientes en los distintos tratamientos.....	124
• Tabla 16: Efectividad de los tratamientos con BZD.....	125
• Tabla 17: Relación de resultados del intento de abandono de las BZD.....	125

• Tabla 18: Evolución del estado de salud referido por el paciente al intentar abandonar el tratamiento con BZD.....	126
• Tabla 19: Estado de salud referido por los pacientes tras el intento de abandono del tratamiento con BZD en función del tiempo de uso.....	126
• Tabla 20: Relación de BZD utilizadas en ansiedad, insomnio y otras patologías agrupadas en función de su vida media.....	128
• Tabla 21: Grupos de medicamentos utilizados por los pacientes del estudio.....	131
• Tabla 22: Número de interacciones con BZD presentadas por los pacientes del estudio.....	132
• Tabla 23: Relación de medicamentos con potenciales interacciones con las BZD.....	133
• Tabla 24: Relación de pacientes que presentan RAM e interacciones de medicamentos con BZD.....	135
• Tabla 25: Variaciones, al final del estudio, de las actividades funcionales de la escala de Siu-Reuben en los grupos control e intervención. (Buena =AAVD), Moderada=AIVD), Limitada=ABVD).....	136
• Tabla 26: Variaciones al final del estudio de los diferentes grados de deterioro intelectual según la escala de Pfeiffer, en los grupos control e intervención (Intacto, Leve, Moderado).....	137
• Tabla 27: Evolución de la respuesta a la primera pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	138
• Tabla 28: Evolución de la respuesta a la segunda pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	139
• Tabla 29: Evolución de la respuesta a la tercera pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	140
• Tabla 30: Evolución de la respuesta a la cuarta pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	141
• Tabla 31: Evolución de la respuesta a la quinta pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	142
• Tabla 32: Evolución de la respuesta a la sexta pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	143

• Tabla 33: Evolución de la respuesta a la séptima pregunta en los grupos control, (n=150), e intervención, (n=160).....	144
• Tabla 34: Promedio de las dosis equivalentes en diazepam utilizadas por los grupos control e intervención, al principio y final del estudio.	145
• Tabla 35: Distribución de las BZD en función del número de intervenciones realizadas por el farmacéutico a los pacientes (grupo intervención).....	146
• Tabla 36: Relación de la aceptación de las intervenciones realizadas por el farmacéutico (al médico o directamente con el paciente).....	147
• Tabla 37: Resultados de los tipos de intervención realizadas en el estudio en función del cambio observado en el uso de las BZD (grupo Intervención).....	147
• Tabla 38: Situación final de los tratamientos con BZD incluidas en el estudio.....	148
• Tabla 39: Resultado final en el uso de las BZD.....	149
• Tabla 40: Repercusión de la mejora del uso de BZD en los resultados de los test.....	150
• Tabla 41: Repercusión de la mejora del uso de BZD en los resultados de los test, según el cambio realizado en la misma.....	150

1. INTRODUCCIÓN

1.1. MARCO CONTEXTUAL.

Las personas mayores de 65 años son, en los países desarrollados, un grupo de población en aumento (Armijo y Sanchez, 2008; Blasco y col., 2005). En España, este colectivo supone actualmente el 17% de la población tendiendo según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a aumentar de manera importante en los próximos 30 años.

Con la edad aumentan las patologías crónicas en el anciano y como consecuencia, aumenta también el número de fármacos que utilizan para paliar esas enfermedades.

De igual modo, con el paso de los años, aparecen cambios biológicos que pueden afectar tanto a la farmacodinamia como a la farmacocinética de los medicamentos, e influir en su concentración sérica y en la aparición de efectos adversos, así como en las interacciones con otros fármacos. Estos cambios hay que tenerlos en cuenta para prevenir los posibles problemas causados por la medicación (Sepúlveda y col., 2002; Fick y col., 2003). Según los criterios de Beers, muchos de estos fármacos se consideran como inadecuados para las personas mayores, y entre ellos, se encuentran las benzodiazepinas (BZD) (LeSage, 1991; Góngora y col., 2004; Blasco y col., 2008; Martín y col., 2008).

Las BZD son, en la actualidad, un grupo de fármacos ampliamente prescrito por los médicos en los países desarrollados al ser sustancias muy bien aceptadas por su rapidez de acción, percepción de mejoría en el paciente, buena tolerancia y bajo costo (Fernández y col., 2002). Pero, aún siendo bastante seguras a dosis bajas, no están exentas de riesgos al poder provocar entre otros efectos secundarios, sedación excesiva, pérdida de memoria, deterioro cognitivo, alteraciones de coordinación y caídas con riesgo de fracturas. Además, su utilización indiscriminada ha producido gran cantidad de usuarios crónicos, pues en uso continuado son susceptibles de producir tolerancia y dependencia (Barberá y col., 2007).

Las BZD se metabolizan a nivel hepático por la vía oxidativa y la conjugativa. La vía oxidativa, suele dar metabolitos con actividad biológica y vida media plasmática habitualmente superior a la de los compuestos iniciales, y se ve reducida por la edad, las enfermedades hepáticas o los inhibidores metabólicos entre otros. A continuación, los metabolitos activos se conjugan con el ácido glucurónico para su inactivación y excreción. Esta vía conjugativa cambia poco con la edad y no da lugar a la formación de metabolitos activos, de tal manera que las BZD que se metabolizan sólo por conjugación, (lorazepam y oxazepam), pueden estar especialmente indicadas en el paciente con hepatopatías o en el paciente anciano. La prescripción de BZD que se eliminan por metabolismo oxidativo, debería reevaluarse y modificarse por otras de metabolismo conjugativo, cuando se trate de pacientes ancianos, para disminuir las reacciones adversas (Hurlé y col., 2008).

De igual modo, se considera como inapropiada la utilización de BZD por períodos largos (Beers y col., 1992; Gallagher y col., 2008). La Agencia Española del Medicamento, (AGEMED), aconseja no tomar BZD de forma continuada más de un mes para patología del insomnio, y más de tres para la ansiedad, incluyendo el tiempo de retirada gradual del medicamento. El exceso en el tiempo de uso suele producir adicción al medicamento, y hace difícil su retirada una vez instaurada esta medicación (Ashton, 2005; Vicens y Fiol , 2008; Tsunoda y col., 2010).

Diferentes estudios ponen en evidencia el mal uso que se hace de las BZD en la población general y en especial en las personas mayores (Fidalgo y col., 2001; Góngora y col., 2004; Blasco y col., 2008; Calero y col., 2009b; Bejarano y col., 2008).

Los resultados de diversos trabajos sobre el empleo de BZD en la Comunidad Valenciana indican el mal uso que se está haciendo de estos medicamentos, especialmente por la población anciana (Velert y col., 2006; Barberá y col., 2008), llevando a considerar la realización desde la oficina de farmacia de un estudio interdisciplinar, con la colaboración de los médicos, para tratar de adecuar el uso de las BZD en las personas mayores.

La intervención del farmacéutico comunitario en la atención al anciano, parece proporcionar beneficios como el aumento del cumplimiento terapéutico, la disminución de los problemas relacionados con los medicamentos y de los costes en el cuidado de la salud (Etemad y Hay, 2003).

El farmacéutico comunitario puede contribuir desde la oficina de farmacia, con la práctica de la atención farmacéutica, a mejorar el uso de este grupo de medicamentos en la población en general y en los pacientes ancianos en particular, intentando lograr que se utilicen el tiempo estrictamente necesario y que tomen la BZD más adecuada para su edad según su metabolismo, con el fin de evitar que aparezcan efectos secundarios, especialmente caídas, tolerancia y dependencia.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1. EL ENVEJECIMIENTO Y LOS ANCIANOS.

2.1.1. Situación actual.

Los ancianos son, en la actualidad, un grupo de población en aumento. Debido a los avances terapéuticos en los países desarrollados, la esperanza de vida ha aumentado progresivamente en los últimos 50 años y en consecuencia la población ha ido envejeciendo.

El envejecimiento es un proceso dinámico que se inicia en el momento del nacimiento y se desarrolla a lo largo de la vida. La OMS considera la etapa de “adulto mayor” a partir de los 65 años (Calero y col., 2009 a).

Se entiende por envejecimiento de una población el aumento entre la relación de personas mayores de 65 años y el total de población expresado en porcentaje (Martín y col., 2008). En España los mayores de 65 años suponen actualmente el 17% de la población (INE, 2010) y se espera en los próximos 30 años un envejecimiento importante de la misma. En el 2003 ya estimaban que las personas mayores de 65 años llegarían a ser más del 20% de la población en el año 2030 en los países desarrollados y en la actualidad, proyecciones realizadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el 2010, esperan que para el 2049 alcancen en España el 32% duplicando las cifras actuales (Armijo y Sanchez, 2008; INE, 2010). La esperanza de vida crecerá para esas fechas en unos 6 años (84,3 los hombres y 89,8 las mujeres).

Por otro lado, el consumo de fármacos ha aumentado en los países industrializados en las últimas dos décadas de manera importante, afectando principalmente a la población anciana. Más de la mitad del mercado mundial de medicamentos está destinado a los mayores de 65 años, que con la edad van presentando, con relación a los adultos jóvenes, una mayor prevalencia de enfermedades. El 80% de la población geriátrica sufre de enfermedades crónicas (Linjakumpu y col., 2002). Este aumento de enfermedades crónicas justifica que

utilicen gran número de fármacos con el fin de disminuir sus síntomas y la gran mayoría de ellos lo hacen durante tiempo prolongado (LeSage, 1991; Blasco y col., 2008).

Los ancianos son en la actualidad un grupo importante terapéuticamente hablando, pues consumen entre el 25-50% de los fármacos prescritos y son responsables del 70% del gasto farmacéutico (Fidalgo y col., 2001; Armijo y Sanchez, 2008; Blasco y col., 2005; Martín y col., 2008).

Algunos estudios demuestran que hasta un 90% de los ancianos ingiere uno o más medicamentos (Valderrama y col., 1998), el 50% consume dos o más y un 12% cinco o más (Rosas, 2007). La media de fármacos/persona/día varía según los estudios desde 3,5 hasta 7, (Fidalgo y col., 2001; Díaz y col., 2003; Blasco y col., 2008; Calero y col., 2009b).

Esta polifarmacia, definida como el uso diario de cuatro o más fármacos, afecta en nuestro país a más de un tercio de los ancianos y supone un mayor riesgo de utilización de medicamentos inadecuados, de interacciones y de reacciones adversas a medicamentos (Villalobos y col., 2005; De Alba y col., 2007).

Los fármacos más utilizados en las personas mayores son los destinados al aparato cardiovascular, (incluidos los hipotensores), los psicótropos y los analgésicos. Las reacciones adversas más frecuentes de estos medicamentos suelen ser confusión, ataxia, caídas, hipotensión postural, retención urinaria y estreñimiento (Barberá y col. 2008).

2.1.2. Cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos en el anciano.

En las personas mayores pueden aumentar los problemas relacionados con los medicamentos porque además de la polimedición van apareciendo con la edad modificaciones biológicas, morfológicas, bioquímicas y sociológicas que se desarrollan de manera distinta de unos individuos a otros e incluso entre los órganos

de un mismo individuo. Esta variabilidad influye en la farmacoterapia por lo que debería de utilizarse una posología adecuada a cada paciente. No es correcto utilizar una posología concreta para todos los pacientes ancianos, pues no se obtiene el mejor efecto del medicamento ya que puede resultar insuficiente para unos y excesiva para otros (De Paz y Guerra , 1994). Los cambios biológicos que aparecen pueden afectar tanto a la farmacodinamia como a la farmacocinética de los medicamentos e influir en la concentración sérica y en la aparición de efectos adversos así como en las interacciones con otros fármacos. Estos cambios hay que tenerlos en cuenta con el fin de prevenir los posibles problemas causados por la medicación (Sepúlveda y col., 2002; Fick y col., 2003).

Existen diversos estudios sobre modificaciones farmacodinámicas en el anciano que demuestran que, con la edad, determinados receptores de los órganos sufren modificaciones que influyen en el inicio, el mantenimiento y la duración de la acción de los medicamentos. El sistema nervioso central (SNC) y el cardiovascular son los más afectados. Los cambios degenerativos que se producen en el cerebro y en los neurotransmisores hacen que un gran número de fármacos vea potenciada su acción sobre el SNC, especialmente los psicotrópicos. Se ha demostrado que se produce un aumento en el balanceo corporal o en la inestabilidad poco después de la administración de medicamentos psicotrópicos. Además, también se ha confirmado que una menor cantidad de receptores beta-adrenérgicos y de síntesis de AMPc en personas mayores, provoca una menor respuesta a fármacos estimuladores y bloqueadores de estos receptores (Nolan y O'Malley, 1980). Posteriormente se observó que la alteración de los receptores daba lugar a un aumento de la sensibilidad a medicamentos que actúan sobre el SNC como benzodiazepinas (BZD), sedantes y analgésicos potentes (Cook y col., 1984). También se han estudiado las alteraciones en la termorregulación y estabilidad postural, que afectan a fármacos con efectos sobre las mismas, como fenotiacinas, BZD, antidepresivos tricíclicos, etc. (Feely y Coakley, 1990).

En cuanto a la farmacocinética es importante señalar que los cambios fisiológicos que se producen en los pacientes de la tercera edad pueden afectar a la

absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos (Barberá y col., 2008).

La absorción enteral de determinados fármacos puede alterarse debido a que, en el anciano, se produce un aumento del pH gástrico, un retraso del vaciado gástrico y una disminución de la motilidad y del flujo sanguíneo intestinal así como de la superficie de absorción. Además, en las personas mayores, por acción de determinados medicamentos, hay una disminución en la salivación que implica dificultad en la deglución, y disminución de la disolución de medicamentos administrados por vía sublingual. También, los fármacos administrados por vía intramuscular ven modificada su absorción en el paciente anciano debido a la disminución de la masa muscular y de flujo sanguíneo que van apareciendo con la edad (Arriola y col., 2009).

La distribución también se ve afectada ya que una vez absorbido el medicamento es distribuido a todo el organismo mediante la circulación sanguínea. Con el envejecimiento se producen cambios que afectan a la distribución de los fármacos como el aumento del tejido adiposo, disminución de la masa musculoesquelética, disminución del agua corporal, modificación de las proteínas plasmáticas y disminución del gasto cardiaco y del gasto sanguíneo hepático y renal.

Las variaciones en la absorción suelen tener poca importancia mientras que las alteraciones en la distribución, especialmente de fármacos liposolubles como las BZD, puede verse afectada y tener que disminuir las dosis para evitar que el fármaco pueda llegar a acumularse lo que daría lugar a una acción mayor y más prolongada en el tiempo.

El metabolismo hepático es muy complejo, tiene lugar principalmente a través de dos fases: fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) u oxidativa y fase II (glucuronización, acetilación y sulfatación) o conjugativa. En las personas mayores la masa y el flujo hepático se encuentran reducidos con relación al peso del paciente. El metabolismo oxidativo que se realiza principalmente mediante la intervención de

los isoenzimas CYP3A4 y CYP2C así como con otras reacciones de la fase I disminuye en los ancianos, lo que hace que fármacos que se metabolizan por esta vía tiendan a acumularse. Las reacciones de fase II, como la glucuronización, acetilación y sulfatación, no se ven afectadas y los fármacos que sólo utilicen esta vía, no verán aumentada su duración de acción y serán considerados de elección en las personas mayores. Esta reducción del metabolismo hepático que aparece con la edad, y que varía según el medicamento y según el paciente, determina una mayor vida media de los medicamentos en el organismo, por enlentecimiento de su metabolismo.

La vida media de los medicamentos va a depender también del consumo de otras sustancias como el tabaco y el alcohol ya que afectan al metabolismo hepático. Con referencia al alcohol, si la ingesta es ocasional produce la inhibición enzimática del citocromo P-450, disminuyendo el metabolismo del fármaco y potenciando su efecto. Si la ingesta de alcohol es habitual produce inducción enzimática del P-450, aumentando el metabolismo. Por su parte el tabaco puede actuar también, como inductor del metabolismo hepático aumentando el aclaramiento de los fármacos. (Cook y col., 1984; Pelta y Vivas, 1992; Stokley, 2004; Arriola y col., 2009; Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), 2010)

En cuanto a la eliminación de fármacos, la vía renal es la más importante. Y es, a este nivel donde se producen los efectos más notables de la edad sobre la farmacocinética de los medicamentos. La disminución de la filtración glomerular y la función tubular renal, es el principal factor que modifica la semivida plasmática de un gran número de fármacos y especialmente de aquellos que se eliminan fundamentalmente por vía renal y que presentan un estrecho margen terapéutico.

En este grupo de pacientes se debería poner especial cuidado en la prescripción de medicamentos. Las recomendaciones publicadas para la prescripción en pacientes ancianos incluyen: evitar la polimedición, revisar regularmente el tratamiento, suspender cualquier fármaco no indicado y prescribir los que el paciente precise, usar dosis adecuadas para la edad y función renal, emplear regímenes sencillos y sistemas de administración adecuados, considerar los tratamientos no

farmacológicos, limitar el número de profesionales que prescriben a un paciente y evitar tratar el efecto adverso de un medicamento con otro (Garjón, 2009).

2.1.3. Prescripción inapropiada de fármacos en el anciano.

Los medicamentos deben usarse de forma racional, se debe obtener el mejor resultado terapéutico con el menor número posible de medicamentos, la menor dosis, durante un corto período de tiempo y a un coste razonable. Sin embargo, la prescripción inapropiada de fármacos ocurre a menudo. Existe la creencia errónea de que todos los problemas de salud se solucionan siempre con medicamentos y de que cada síntoma debe conducir a una intervención farmacéutica dando lugar a un uso excesivo de medicamentos (Alonso y col., 2006).

En las personas mayores, es complicado establecer una farmacoterapia adecuada debido al uso de múltiples fármacos, una mayor incidencia de enfermedades crónicas, la dificultad para establecer un diagnóstico adecuado de las enfermedades por la menor sintomatología que presentan y la mayor necesidad de tratamientos rehabilitadores, cuidados psíquicos y sociales (Arriola y col., 2009). Esto puede dar lugar a una prescripción de fármacos que deberían ser evitados por exponer a los pacientes a riesgos innecesarios como la aparición de reacciones adversas e interacciones con otros medicamentos, o sencillamente por ser ineficaces. Asimismo, se pueden dar dosis, frecuencias o duraciones de tratamiento inadecuadas en el anciano (Beers y col., 1991; Hanlon y col., 2002).

Diversos estudios confirman una inapropiada prescripción de medicamentos en los pacientes mayores. Los ancianos de más edad y los que reciben un mayor número de fármacos de forma habitual son los que tienen más riesgo de recibir un medicamento inapropiado (Villalobos y col., 2005). La prescripción inadecuada al anciano está relacionada con un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad.

Una prescripción se considera como injustificada o inapropiada si incluye algún fármaco considerado de *utilidad terapéutica baja* (UTB) y/o un fármaco

considerado potencialmente inadecuado en ancianos. En la tabla 1 se muestran subgrupos terapéuticos considerados de UTB al no haber demostrado su utilidad terapéutica en ensayos clínicos controlados. Se consideran *fármacos no indicados* (tabla 2) aquellos que el paciente toma sin que exista patología alguna que lo justifique, y muchos de los fármacos que consumen los ancianos no tienen una indicación justificada (Villalobos y col., 2005). Por otro lado, un fármaco es considerado como *potencialmente inadecuado* en ancianos cuando contiene un principio activo que no se debe administrar a personas mayores o aún siendo potencialmente adecuado, se prescribe a una dosis excesiva o durante un tiempo superior al adecuado para ese grupo de pacientes en base a criterios explícitos (tabla 3) (Beers y col.,1991; Agudo y col.,1996; Fidalgo y col., 2001; Blasco y col., 2008).

SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS CONSIDERADOS DE BAJA UTILIDAD TERAPÉUTICA (UTB)	
Antivaricosos tópicos	Andrógenos asociados con hormonas femeninas
Protectores capilares	Antisépticos y antiinfecciosourinarios asociados.
Otras vacunas asociadas	Corticoides sistémicos asociados con otros
AINes tópicos	Antibióticos asociados entre si
Otros preparados para el aparato locomotor	AINes asociados con otros
Otros psicoanalépticos excluidos los preparados antiobesidad	Miorrelajantes de acción central asociados con otros
Expectorantes, incluidos mucolíticos sin antiinfecciosos	Hipnóticos y sedantes en asociación
Otros preparados para el aparato respiratorio	Psicolépticos asociados con psicoanalépticos
Antiespasmódicos y anticolinérgicos gastrointestinales asociados	Antiasmáticos asociados con otros
Alcaloides de la rawolfia con diuréticos	Antiinfecciosos con espectorantes o mucolíticos
Diuréticos asociados con otras sustancias	Corticoides con antiinfecciosos oftálmicos
Antihemorroidales locales sin corticoides	Corticoides con antiinfecciosos óticos
Antibióticos asociados con sulfamidas tópicos	Corticoides con antibióticos y antimicóticos

Tabla 1. Subgrupos terapéuticos considerados de baja utilidad terapéutica (UTB) (INSALUD 1994).

FÁRMACOS CONSIDERADOS COMO NO INDICADOS EN ANCIANOS
<ul style="list-style-type: none"> • La utilización de fármacos como placebos en pacientes con síntomas inespecíficos • Otorgar a un medicamento indicaciones que no posee como la utilización de ansiolíticos mantenidos en hipertensión arterial. • Mantener de forma indefinida un tratamiento una vez finalizado el tiempo estimado para un tratamiento correcto. • El efecto cascada, cuando un fármaco produce un efecto secundario que a su vez es tratado con otro fármaco y este a su vez es tratado con un tercero.

Tabla 2. Fármacos considerados como no indicados en ancianos (Blasco y col., 2008).

<p align="center">A) Fármacos cuyo contenido se debe evitar</p> <p><i>Hipnóticos-sedantes</i> Benzodiacepinas de acción larga: clordiazepóxido, diazepam, flurazepam Meprobamato Barbitúricos de acción corta: pentobarbital, secobarbital</p> <p><i>Antidepresivos</i> Amitriptilina Asociaciones antidepresivos-antipsicóticos</p> <p><i>Antihipertensivos</i> Metildopa, propranolol, reserpina</p> <p><i>Analgésicos</i> Dextropropoxifeno Pentazocina</p> <p><i>AINEs</i> Indometacina Fenilbutazona</p> <p><i>Antidiabéticos orales</i> Clorpropamida</p> <p><i>Tratamientos demencia</i> Isoxsuprina</p> <p><i>Antiagregantes plaquetarios</i> Dipiridamol</p> <p><i>Relajantes muscularesantiespasmódicos</i> Ciclobenzaprina, metocarbamol, Carisoprodol</p>
<p align="center">B) Fármacos cuyo uso se debe evitar a determinadas dosis</p> <p><i>Hipnóticos-sedantes</i> Oxazepam (evitar dosis únicas >30 mg) Triazolam (evitar dosis únicas >0,25 mg)</p> <p><i>Antipsicóticos</i> Haloperidol (evitar dosis >3 mg/d) Tioridazina (evitar dosis >30 mg/d)</p> <p><i>Antihipertensivos</i> Hidroclorotiazida (evitar dosis >50 mg/d) Hierro (evitar dosis >325 mg/d)</p>
<p align="center">C) Fármacos cuyo uso no debe superar determinado periodo de tiempo</p> <p><i>Anti-H2</i> Cimetidina (evitar dosis >900 mg/d y tratamiento >12 semanas) Ranitidina (evitar dosis >300 mg/d y tratamiento >12 semanas)</p>

Tabla 3. Fármacos considerados como potencialmente inadecuados en ancianos (Beers y col. 1992)

Los criterios para establecer la calidad de la prescripción y del uso de medicamentos en ancianos más ampliamente utilizados hasta el momento son los criterios de Beers. En 1991, Beers y colaboradores desarrollaron los *Criterios Explícitos de Medicación Inadecuada* en el adulto mayor residente en asilos, que luego fueron actualizados y ampliados, para ancianos residentes en asilos y en la

comunidad, mediante consenso de expertos y conceptos de medicina basada en la evidencia (Beers, 1997). Incluyen fármacos que nunca deberían ser utilizados en ancianos y otros cuyas dosis, frecuencia de administración o duración no deberían de exceder ciertos límites. Algunos de estos fármacos son considerados como inadecuados debido a que existen alternativas más seguras (Oscanoa, 2005).

Los criterios de Beers fueron actualizados por Fick y col. en el año 2003. Estos últimos criterios han tenido en cuenta los nuevos medicamentos que fueron apareciendo en el mercado farmacéutico e incluyen una lista de medicamentos a evitar siempre en los adultos mayores (tabla 4) y otra a evitar en caso de padecer determinadas enfermedades (tabla 5) (Fick y col., 2003).

Posteriormente en los criterios STOPP/STARD consensuados y validados en 2008 por un grupo de expertos, aparecen fármacos inapropiados para los ancianos entre los que figuran las BZD de vida media larga utilizadas durante periodos superiores a un mes (clordiazepoxido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato) y BZD con metabolitos activos de vida media larga (diazepam). Estas BZD presentan riesgo de sedación prolongada, confusión, problemas de equilibrio y caídas (Gallagher y col., 2008).

La aplicación de los criterios de consenso durante la prescripción ayuda al clínico en la toma de decisiones y sirve de herramienta para minimizar los problemas asociados al uso de medicamentos (Martín y col., 2008).

MEDICACIÓN POTENCIALMENTE NO ADECUADA EN ANCIANOS (independiente de la clínica)
<ul style="list-style-type: none">• BZD de acción corta a dosis altas: lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg. (dosis inferiores son igualmente efectivas y seguras).• BZD de acción prolongada: clordiazepóxido, diazepam, halazepam. (Su vida media está incrementada en ancianos: producen sedación prolongada que aumenta el riesgo de caídas y fracturas).

Tabla 4. Medicación potencialmente no adecuada en ancianos (independiente de la clínica).

MEDICACIÓN POTENCIALMENTE NO ADECUADA EN ANCIANOS (considerando la clínica)
<ul style="list-style-type: none">• BZD de acción larga no usar en depresión. Puede exacerbar la depresión• BZD de acción larga no usar en EPOC. Puede inducir, exacerbar o causar depresión respiratoria.• BZD de acción intermedia o prolongada no usar en síncope y caídas. Pueden producir ataxia, daño en la función psicomotora, síncope y caídas

Tabla 5. Medicación potencialmente no adecuada en ancianos (considerando la clínica).

Según los criterios de Beers para catalogar una prescripción como inapropiada, las BZD y similares no deberían utilizarse por periodos largos, y si se tienen que utilizar que se usen las BZD de acción corta y durante un corto espacio de tiempo (Beers y cols, 1991; Beers, 1997). Diversos estudios confirman el consumo de BZD como inadecuado por utilizar las de acción larga o bien, por utilizar las de acción corta durante más de cuatro semanas (Fidalgo y col., 2001; Góngora y col., 2004; Blasco y col., 2008). De igual modo las BZD se pueden considerar como medicamentos inapropiados cuando se utilizan de forma crónica habiendo otras opciones terapéuticas no farmacológicas, igualmente eficaces y con menos toxicidad (Smith y col., 2002).

En nuestra comunidad, entre el 14-25% de los ancianos reciben fármacos potencialmente inadecuados, destacando las BZD de vida media larga, el dipiridamol, la amitriptilina y clorpropamida (Bajo, 2007; Barberá y col., 2007).

No obstante, estos criterios no deben tomarse como una lista negra de fármacos para los ancianos, pues toda prescripción depende del buen criterio médico para elegir el medicamento que más convenga a sus pacientes, valorando de forma particular en cada caso concreto el cociente riesgo / beneficio de dicha prescripción.

2.1.4. Problemas de ineficacia y seguridad en el anciano.

En este grupo de población con consumo elevado de fármacos son frecuentes los problemas terapéuticos por ineficacia y seguridad. Un fármaco es considerado ineficaz cuando no produce el efecto deseado por el médico que lo prescribió o por el farmacéutico que lo indicó. El problema de la ineficacia es debido, principalmente, al incumplimiento por la dificultad que tiene el paciente de comprender y recordar las instrucciones relativas al tratamiento, situación especialmente complicada por el hecho de tomar muchos medicamentos. En ocasiones los envases no son fáciles de abrir, el anciano puede tener dificultad para tragar el medicamento o para diferenciar el tamaño y color de los envases.

El objetivo de la prescripción debe basarse en disminuir la polimedición, mejorar la adherencia al tratamiento y aumentar la seguridad (Martín y col., 2008).

Para mejorar el cumplimiento se obtienen mejores resultados con la combinación de diferentes estrategias como la educación sanitaria individual y en grupo sobre conocimientos de la enfermedad, la información en la visita médica o al alta hospitalaria sobre el tratamiento ofreciendo consejos escritos sobre el cumplimiento, realizar tarjetas calendario o utilizar organizadores para el manejo de la medicación, mejorar la interacción entre el cuidador y el paciente, y realizar el seguimiento con llamadas domiciliarias recordatorias. También habrá que intervenir sobre las barreras que dificultan el cumplimiento (problemas de visión, falta de

destreza, deterioro cognitivo, dificultad para tragar, ...) (Márquez y col., 2001; Palop y Martínez, 2004).

En estos pacientes con dificultad para el cumplimiento debido a la polimedicación, la edad avanzada, una autonomía reducida o unas pautas de tratamiento en dosis irregulares se pueden utilizar los organizadores desechables en forma de blister semanal, llamados SPD (Sistemas Personalizados de Dosificación). Éstos se preparan en las oficinas de farmacia siguiendo la prescripción médica de la dosificación, posología e identificación de cada una de las tomas. La introducción en las farmacias españolas de SPD ha servido para mejorar el cumplimiento de la terapia farmacológica.

Por otra parte, se considera que un fármaco no es seguro, cuando produce en el organismo una reacción adversa al medicamento (RAM), que es una respuesta nociva y no provocada que ocurre a las dosis normalmente utilizadas por el paciente, o es consecuencia de un error en la prescripción, dispensación, administración o monitorización (Blasco y col., 2005). El problema de la seguridad surge principalmente por el alto grado de polimedicación que caracteriza a los pacientes ancianos y porque no todos los fármacos están indicados para sus patologías estimándose que el 97% de los ancianos que viven en residencias y más del 60% de los que viven en sus domicilios consumen un fármaco no justificado (Fidalgo y col., 2001). En algunos casos, se dan situaciones de duplicidad de ciertos tratamientos al utilizar medicamentos prescritos por distintos médicos, con el riesgo de que surjan interacciones, efectos adversos y problemas yatrogénicos secundarios (Polow y col., 1994). La diferente apariencia de los medicamentos genéricos de un mismo principio activo, y los cambios de marcas por el médico o desde las oficinas de farmacia, añadido a los posibles deterioros cognitivos de los ancianos, es otra fuente de errores de la medicación, que podría subsanarse con una adecuada comunicación entre los profesionales sanitarios. La incidencia de caídas y de otros efectos adversos, aumenta sensiblemente con más de cuatro medicamentos, y la adherencia al tratamiento es inversamente proporcional al número de los mismos (Calero y col.,

2009a), llegando a suponer las reacciones adversas entre el 10% y el 28 % de los ingresos hospitalarios en los ancianos (Chutka y col., 2004; Oscanoa, 2005).

2.2. EL INSOMNIO

2.2.1. Definición de insomnio.

No existe una definición clínica estándar del insomnio utilizada por médicos de atención primaria, especialistas en psiquiatría o especialistas del sueño.

Encontramos clasificaciones que tienen en cuenta el tiempo de duración del insomnio como la utilizada por la International Classification of Diseases (ICD) (Clasificación Internacional de Enfermedades), publicada por la Organización Mundial de la Salud (WHO 1992), en su décima revisión (CIE-10), o la definición utilizada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR (cuarta edición, texto revisado) (American Psychiatric Association, 2000) (APA, 2000), que define el insomnio primario como la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o bien, como la sensación de no haber tenido un sueño reparador durante al menos 1 mes, que provoca un malestar clínicamente significativo o un deterioro laboral, social o de otras áreas de la actividad del individuo (Hirst y Sloan, 2005; Sarrais y Manglano, 2007).

Otras definiciones no se basan tanto en el tiempo de duración del insomnio, como en la sensación subjetiva de insatisfacción con la cantidad, y/o la calidad del sueño, pues las necesidades normales de sueño varían enormemente de un individuo a otro. Así, personas que con pocas horas de sueño se levantan por la mañana descansadas y sin malestar ni deterioro funcional asociados, pudiendo desempeñar sus actividades diarias con normalidad, no pueden ser diagnosticadas de insomnio. En cambio, personas que duermen 8 horas pero su sueño no es suficientemente reparador y ello le produce molestias durante el día, sí debe considerarse que padecen insomnio.

Expertos reunidos con el fin de alcanzar un "consenso" respecto a la definición del insomnio, concluyeron que el insomnio es una percepción subjetiva de insatisfacción con la cantidad y/o calidad del sueño, incluyendo dificultad para iniciar o mantener el mismo o despertar temprano con incapacidad para conciliar el sueño otra vez. Se asocia con las quejas de no tener un sueño reparador y la disfunción del estado de alerta durante el día, la energía, la función cognitiva, la conducta o estado emocional, con una disminución en la calidad de vida (Estivill y col., 2003).

El insomnio se considera transitorio si dura menos de tres días, de corta duración entre una y tres semanas y crónico si dura más de tres semanas, meses o incluso años (Moreno y García, 2005).

El insomnio afecta al 30-50 % de la población que vive en países desarrollados (Nowell y col., 1997; Roth, 2001; Leger y Poursain, 2005; Lydiard y col., 2006), puede presentarse en cualquier persona, aunque se observa más frecuentemente en mujeres, ancianos y personas solas (separados, divorciados o viudos). Se estima que de un 10% a un 15% de la población adulta padece insomnio crónico (Sarrais y Manglano, 2007).

En atención primaria, más del 50% de los pacientes se quejan de insomnio si se les pregunta por el sueño, pero sólo el 30% lo mencionan a su médico de cabecera por iniciativa propia, y únicamente el 5% acude al médico con el objeto principal de recibir tratamiento para este problema (Smith y col., 2002).

El insomnio crónico es un motivo de consulta frecuente en las personas mayores (Kamel y Gammack, 2006). Diversos estudios muestran que entre el 10% y el 30% presentan trastornos del sueño y que aumentan un 5% para los que tienen enfermedades crónicas asociadas (Pando-Moreno y col., 2001; Herrera y Montero, 2005; Calero y col., 2009a).

2.2.2. Causas de insomnio.

En pacientes de edad avanzada son muy comunes los trastornos del sueño. Muchos de ellos no son secundarios a la edad en sí, sino a las patologías crónicas que cursan con dolor, los problemas psiquiátricos, la demencia, las alteraciones del ritmo circadiano (que están relacionados con la fisiología del sueño) y los trastornos específicos del sueño.

Las causas del insomnio (tabla 6) pueden ser de índole muy diversa. El conocimiento de la etiología del insomnio es necesario para tratarlo adecuadamente pues, en la mayor parte de los casos, se trata de una manifestación secundaria a otra afección que padece el paciente, y sólo en un pequeño porcentaje es el resultado de un trastorno primario del sueño (Rosas, 2007).

Además de las condiciones fisiopatológicas, también existen varios fármacos de uso común en los ancianos que pueden causar insomnio como son: los antihipertensivos (β -bloqueantes), anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), hormonas (preparados tiroideos, cortisona, progesterona), simpaticomiméticos (broncodilatadores, xantinas, descongestivos), antineoplásicos y otros fármacos como interferón alfa, fenitoína, levodopa y cafeína (Rosas, 2007).

Por lo tanto, es esencial para los médicos de atención primaria conocer la medicación que consume el paciente y la fisiología del sueño para diagnosticar y recomendar el tratamiento adecuado (Echávarri y Erro, 2007).

INSOMNIO PRIMARIO	INSOMNIO SECUNDARIO
<ul style="list-style-type: none">• Apnea del sueño.• Síndrome de piernas inquietas.• Síndrome de movimiento periódico de las piernas: movimientos bruscos nocturnos.• Estrés crónico.• Trastornos del ritmo circadiano (turnos de trabajo nocturno).	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades crónicas: alergia, EPOC, parkinson, artritis...• Problemas psiquiátricos: ansiedad, depresión...• Consumo de excitantes: café, té....• Situación de estrés.• Factores ambientales inadecuados.• Acontecimientos vitales.• Ruptura corta del ritmo circadiano.

Tabla 6. Causas del Insomnio según sea insomnio primario o secundario.

2.2.3. Fisiología del sueño.

El sueño es un proceso activo complejo que se caracteriza por no presentar una estructura homogénea sino por desarrollarse en dos fases distintas perfectamente diferenciables con el electroencefalograma que se describen a continuación:

Fase REM (rapid eye movement).

Es un sueño rápido también llamado paradójico. Se caracteriza por una actividad neuronal muy elevada semejante al estado de vigilia, hipotonía muscular y movimientos rápidos de los ojos. En esta fase se producen los sueños.

Fase NO REM

Es el sueño lento. Se caracteriza por un retraso progresivo de la actividad neuronal pero persiste el tono muscular y no presenta movimientos rápidos de los ojos. Es un sueño reparador y sin pesadillas. Esta fase comprende los cuatro estadios siguientes:

- *Estadio 1.* Fase de adormecimiento. Etapa de transición entre el sueño y la vigilia. Estado de somnolencia que dura unos minutos (5% del tiempo total del sueño).

- *Estadio 2.* Sueño lento ligero. Disminuyen tanto el ritmo cardíaco como el respiratorio. En el cerebro alternan períodos de calma y actividad. Es más difícil despertarse que en la fase 1 (50% del tiempo total de sueño).

- *Estadio 3.* Es un estado de transición hacia el sueño profundo. Tiene una duración de 2–3 min. aproximadamente.

- *Estadio 4.* Es un estado de sueño lento y profundo, las ondas cerebrales en esta fase son amplias y lentas, así como el ritmo respiratorio. Cuesta mucho despertarse. Dura aproximadamente unos 20 min. No suelen producirse sueños (20% del tiempo total de sueño).

Los estadios 3 y 4 están relacionados con la recuperación de la fatiga diurna, la restauración de la energía física y con procesos de memoria y aprendizaje. Cualquier alteración en este tipo de sueño genera trastornos en dichas funciones (Frieder, 2007).

Durante el sueño tienen lugar varios ciclos (4-6 por noche) en los que se alternan fases REM y NO REM. Se estima que el sueño REM o sueño paradójico ocupa el 25% del total del sueño (Lozano, 2003; Herrera y Montero, 2005; Rosas, 2007).

2.2.4. Alteraciones del sueño en el anciano.

El insomnio también se relaciona con la edad. En la infancia el insomnio es el trastorno de sueño más frecuente y puede afectar desde lactantes hasta niños de 5-6 años. Normalmente en estos años, la causa es una deficiente adquisición del hábito del sueño. Los recién nacidos duermen aproximadamente 18 horas, la mayoría de los adultos jóvenes duermen 5-9 h, aunque lo más frecuente es unas 7-8 h y los ancianos duermen alrededor de 6,5 horas. La duración del sueño disminuye con el

envejecimiento, y conlleva una alteración de los ciclos del mismo (Rosas, 2007; Sarrais y Manglano, 2007).

Estudios polisomnográficos en personas mayores demuestran un aumento de la frecuencia de duración de los períodos de vigilia. Disminuye la fase REM. En la fase NO REM el sueño se vuelve menos reparador, ya que se acortan los estadios 3 y 4 y se alargan los restantes. Estos cambios pueden no provocar una alteración en la actividad diaria del anciano pero, se pueden relacionar con quejas que refiere el paciente como: reducción del tiempo total del sueño, sueño insuficiente, menos eficiencia del mismo, dificultad para conciliar o mantener el sueño sin interrupciones, pues se incrementan los despertares nocturnos, sueño ligero y disminuye también la capacidad para mantener la vigilia, es decir, cuesta más permanecer despiertos y tiene una sensación subjetiva de que afecta a sus actividades diarias (Estivill, 1991; De Jaime y col., 2005).

El anciano debe ser informado de que su sueño será distinto pero no peor conforme avance su edad. El sueño será más fraccionado y la necesidad de horas de descanso puede ir disminuyendo (Estivil, 1991). Debido al proceso del envejecimiento se va adelantando el ritmo circadiano que controla los ciclos sueño-vigilia, por lo que las personas mayores tienden a acostarse pronto y despertarse más temprano encontrando muchas dificultades para volver a dormir. Un adulto duerme, normalmente, todas las horas que está en la cama, mientras que el anciano pasa muchas horas de vela en ésta.

Al valorar el insomnio en el anciano hay que asegurarse que no está sobreestimando sus necesidades de sueño ya que si se acuestan demasiado pronto, hasta que se levante pasará muchas horas despierto en la cama a pesar de haber dormido lo suficiente. Además las siestas diurnas disminuyen la necesidad de sueño nocturno, aunque los ancianos a menudo las necesitan para compensar la fragmentación de éste.

Es importante considerar, además de los trastornos patológicos y los típicos del envejecimiento neuronal, los cambios en los hábitos sociales así como la vivencia subjetiva que el anciano percibe del problema. La transformación de los hábitos sociales del adulto mayor, ocasionada por la jubilación y una responsabilidad laboral y social reducida incide directamente en la higiene del sueño (Lozano, 2003).

2.2.5. Tratamiento del insomnio.

El insomnio debe tratarse lo antes posible para evitar que se convierta en persistente y puedan desarrollarse complicaciones. Por ello, hay que abordarlo adecuadamente para conseguir tratarlo con las estrategias terapéuticas más convenientes para su edad y durante el tiempo estrictamente necesario.

Los pacientes deben ser educados en cuanto a la higiene del sueño y otros comportamientos que pueden mejorar el sueño. Los medicamentos pueden usarse pero deben ser elegidos cuidadosamente y vigilar para no aumentar la morbilidad en las personas mayores. La mayoría de los trastornos del sueño son tratables y con un adecuado diagnóstico y tratamiento se puede proporcionar a los pacientes no solo que duerman lo suficiente sino disminuir la somnolencia diurna y mejorar el rendimiento (Subramanian y Surani, 2007).

El primer paso para tratar el insomnio sería el cumplimiento de unas reglas básicas de la higiene del sueño que incluirían: no dormir durante el día y reducir la siesta a 30 minutos al principio de la tarde, no ir a la cama hasta que no se tenga sueño, evitar leer, comer o ver la televisión en el dormitorio, si el paciente no concilia el sueño en 20-30 minutos levantarse y cambiar de habitación, evitar comidas copiosas y no acostarse hasta pasadas 2 horas de la cena, mantener un alivio adecuado del dolor durante la noche, considerar las condiciones ambientales, reducir la luz, los ruidos y las temperaturas extremas y evitar el consumo de alcohol, café y tabaco a altas horas de la noche (Lozano, 2003). Otros abordajes no farmacológicos incluyen técnicas cognitivo-conductuales, entrenamiento para la relajación muscular, la hipnosis, la meditación y la psicoterapia.

Asimismo, también se utilizan para el insomnio diversos tratamientos farmacológicos como las benzodiazepinas, los hipnóticos no benzodiazepínicos, los antidepresivos y los antihistamínicos, siendo actualmente el tratamiento con benzodiazepinas el más utilizado. En el tratamiento por quejas de insomnio, todas las BZD han demostrado ser igualmente eficaces pues se utilizan para acelerar el comienzo del sueño, reducir los despertares nocturnos y aumentar el tiempo total de sueño mejorando la calidad del mismo. Sin embargo, se desarrolla rápidamente tolerancia y en unas pocas semanas reaparecen los patrones del sueño previos al tratamiento (Martindale, 2008; Frieder, 2007).

Las diferencias en las BZD radican en sus características farmacocinéticas, que son las variables que determinarán cuál será más útil para el tratamiento del insomnio.

En los pacientes con insomnio de conciliación, son útiles las BZD de vida media corta, y en el sueño interrumpido o el despertar precoz, se aconseja las de vida media intermedia o prolongada.

Los efectos sobre el sueño de las BZD son: disminución en la latencia al inicio del sueño, acortamiento del sueño REM, aumento de la frecuencia de ciclos de sueño REM, acortamiento de la latencia al sueño NO REM, incremento de la etapa 2 y disminución de las etapas 1, 3 y 4. Obteniendo como resultado un incremento del tiempo total de sueño, disminución del número de despertares nocturnos y mejora de la calidad del sueño aunque alteren su estructura. Cuando se suspenden las BZD puede aparecer un sueño REM de rebote, con pesadillas y sueños vívidos (Cuellar, 1996; Frieder, 2007).

Las BZD se consideran útiles en el insomnio para el uso ocasional a corto plazo, pero no recomiendan su uso durante más de cuatro semanas debido a los problemas potenciales asociados a su uso. No existe un consenso sobre su utilidad a largo plazo en pacientes con enfermedad incurable que pueden requerir hipnóticos durante muchas semanas (Hirst y Sloan, 2005).

Según el Committee on Safety of Medicines (CSM) del Reino Unido y debido al peligro de dependencia a las BZD, sólo deben utilizarse en caso de insomnio grave, incapacitante o que somete al individuo a una alteración extrema. Deberá usarse la dosis mínima que permita controlar el insomnio y no deberá administrarse más de 4 semanas seguidas incluido el tiempo de retirada gradual del medicamento (AGEMED, 2000; Martindale, 2008).

Aunque son fármacos bastante seguros, el uso de BZD a largo plazo tiene efectos negativos sobre la salud (Van Hulten y col., 2000; Barberá y col., 2007).

En la década de los ochenta aparecieron los hipnóticos no benzodiazepínicos que comprenden las imidazopiridinas (zolpidem) y las ciclopirrolonas (zopiclona); son agonistas selectivos del complejo receptor GABA-A, lo que les confiere acción hipnótica, sin acciones ansiolíticas, miorelajantes ni anticonvulsivas. Respetan la arquitectura del sueño fisiológico en las personas sanas. Puede aparecer entre otras reacciones adversas amnesia anterógrada, resaca matutina, desorientación, pesadillas, insomnio de rebote y sintomatología de retirada (Hurlé y col., 2008; Gongora, 2004; CGCOF, 2010).

En el tratamiento del insomnio, es habitual la prescripción de antidepresivos sedantes en dosis bajas, como trazodona, mirtazapina, mianserina o algunos tricíclicos (amitriptilina, doxepina). Suelen ser más efectivos como hipnóticos cuando se prescriben a individuos deprimidos. Hay que tener en cuenta sus efectos adversos como los anticolinérgicos y cardiovasculares en los tricíclicos y la disfunción sexual en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La relación dosis-efectividad es peor en los tricíclicos que en las benzodiazepinas.

Para el insomnio leve y transitorio se dispone de medicamentos de indicación farmacéutica, especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) como los antihistamínicos (doxilamina y difenhidramina), que no precisan receta médica y que el farmacéutico puede aconsejar desde el mostrador para su utilización puntual o

durante un corto período de tiempo. Son fármacos bien tolerados y relativamente seguros cuyas reacciones adversas, si aparecen, son leves y transitorias. Respetan la estructura del sueño, no provocan insomnio de rebote ni síndrome de retirada a dosis terapéuticas.

De igual modo, desde la oficina de farmacia, se pueden aconsejar plantas medicinales como la valeriana, lúpulo, pasiflora, pavolina y otras como la melisa, tila, azahar o la menta que presentan ligeros efectos hipnóticos con escasos efectos secundarios (Moreno y Garcia, 2005).

Los agentes farmacológicos suelen ser más eficaces para aliviar el insomnio transitorio, no existiendo evidencia de su eficacia a largo plazo, mientras que las intervenciones conductuales producen efectos más sostenidos.

2.3. ANSIEDAD.

2.3.1. Definición de ansiedad.

La ansiedad es una sensación de malestar o inquietud que aparece cuando se percibe una amenaza. La activación de los sistemas neurobiológicos causan estos sentimientos aprensivos, así como un conjunto de síntomas físicos como taquicardia, sudor en las palmas de las manos, temblores, falta de respiración y agitación entre otros. La ansiedad puede ser una emoción normal o un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su repercusión sobre la actividad de la persona. Cierta grado de ansiedad es normal y está presente en la vida cotidiana. Es la reacción del organismo ante una amenaza y permite estar alerta y mejorar el rendimiento. Constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse con situaciones nuevas. Sin embargo, cuando la ansiedad rebasa cierto margen, lleva a una evidente sensación de malestar y detrimento del rendimiento, que traen aparejados otros síntomas, tales como aprensión y temor, además de síntomas somáticos de hiperestimulación simpática

que pueden perjudicar el funcionamiento normal, dando lugar a los trastornos de ansiedad (Hurlé, 2008; Moch, 2009).

Los trastornos de ansiedad se pueden clasificar según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA-2000) (DSM-IV-TR) en: trastornos de angustia sin agorafobia, trastornos de angustia con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno por angustia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad debidos a enfermedad médica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado.

La ansiedad generalizada es el trastorno más frecuente en atención primaria. Su prevalencia se sitúa en torno al 5 % de la población general, es más frecuente dentro del sexo femenino (2:1) y suele aparecer en la edad adulta. Su curso no suele ser regular, en general tiende a ser fluctuante y crónico, con fases de mejoría y empeoramiento que generalmente se relacionan con situaciones de estrés ambiental (Castro y col.,2004). En la población anciana la ansiedad generalizada representa un 3,6% (Franco-Fernández y Antequera-Jurado, 2009).

2.3.2. Criterios de Ansiedad Generalizada.

Los trastornos de ansiedad se diagnostican con menos frecuencia en los ancianos que en los adultos jóvenes pues suelen pasar desapercibidos o incorrectamente diagnosticados. La ansiedad influye negativamente en la vida del anciano y de su entorno por lo que debe ser tratada convenientemente. Un tratamiento correcto mejora la calidad de vida, la funcionalidad y el bienestar de los pacientes (Franco-Fernández y Antequera-Jurado, 2009).

Podemos considerar como criterios para la ansiedad los siguientes:

1. Ansiedad y preocupación excesivas sobre una gran cantidad de acontecimientos o actividades, que se prolongan más de 6 meses.

2. Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación.
3. La ansiedad y preocupación se asocian al menos a tres de los seis síntomas siguientes, algunos de los cuales han persistido más de 6 meses: inquietud o impaciencia, fatigabilidad fácil, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño.
4. El centro de la ansiedad y de la preocupación no se limita a los síntomas de un solo trastorno.
5. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
6. Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo) y no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo (Capafons, 2001).

2.3.3. Causas de ansiedad.

Entre las causas que pueden agravar o desencadenar la ansiedad destacan:

- Enfermedades como las endocrinas, metabólicas y neurológicas, trastornos psiquiátricos, cardiovasculares, del aparato digestivo o respiratorio y ciertas infecciones como el VIH o el lupus eritematoso sistémico.
- Medicamentos como: antidepresivos (ISRS), anticonvulsivantes (carbameceptina, etosuximida), antimicrobianos (cefalosporinas, ofloxacino, aciclovir, isoniazida), broncodilatadores (teofilinas, β 2 agonistas) intoxicación digitalica, estrógenos, insulina en hipoglucemias, AINES (indometacina), antihistamínicos, antagonistas

del canal del calcio (felodipina), dopamina, inotrópicos (adrenalina, noradrenalina), levodopa, corticosteroides, tiroxina, etc.

- Drogas como: cafeína, anfetaminas, cocaína, alcohol, etc.

2.3.4. Tratamiento de la ansiedad generalizada.

En el tratamiento de la ansiedad generalizada disponemos de fármacos ansiolíticos (antidepresivos, benzodiacepinas y pregabalina) y de la psicoterapia. Esta última debe ser contemplada como una estrategia eficaz especialmente la terapia cognitivo-conductual (TCC) aunque también pueden utilizarse técnicas de relajación y terapias de acompañamiento y de apoyo (Capafons, 2001; Moch , 2009).

Las psicoterapias son preferibles a los tratamientos farmacológicos, pero no suelen administrarse por los escasos recursos asistenciales disponibles y por la escasez de programas diseñados y ajustados a los ancianos. Puede que mantengan mejor su eficacia que los tratamientos farmacológicos, pero existen pocas comparaciones a largo plazo. Las recaídas pueden ser menos frecuentes tras interrumpir la terapia cognitivo-conductual que tras interrumpir los fármacos. La mejora inicial alcanzada con la TCC puede mantenerse durante 2 años, especialmente si el tratamiento es conducido por un psicoterapeuta experimentado. Las terapias cognitivas son más eficaces que otros métodos genéricos como la relajación o la psicoterapia no directiva (Gale y Davison, 2007).

Aunque la combinación de tratamiento psicoterapéutico y psicofarmacológico parece apropiado en la ansiedad generalizada, la evidencia de los beneficios adicionales de esta combinación es escasa. Esto puede deberse a la elección del tipo de tratamiento por parte del paciente, que se decanta por un tipo de terapia farmacológica, en detrimento de la otra (Tyrer y Baldwin, 2006).

Un elevado porcentaje de pacientes con ansiedad suelen presentar diversa sintomatología depresiva. En muchos casos pueden utilizarse los mismos fármacos para ambos trastornos (Moreno y García, 2005).

En la práctica clínica, aunque no está respaldada por estudios controlados, se suele utilizar inicialmente para la ansiedad una combinación de benzodiazepinas y antidepresivos. Los fármacos de primera elección en la actualidad son los antidepresivos (Cloos y Ferreira, 2009), entre ellos los ISRS (escitalopram y paroxetina), junto con fármacos más recientes como los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (venlafaxina) o la pregabalina, en combinación con la terapia cognitivo-conductual. Sin embargo, el nerviosismo inicial que producen y el retraso en la aparición de su acción se pueden paliar añadiendo benzodiazepinas durante las primeras semanas de tratamiento. Las BZD, aunque se consideran tratamiento de segunda elección, son ampliamente utilizadas por los médicos ya que siguen siendo buenas opciones para la ansiedad tanto aguda como crónica debido en parte a su rápido inicio de acción y a sus efectos adversos no demasiado desfavorables y también a que los medicamentos alternativos presentan una respuesta terapéutica a veces incompleta y efectos secundarios más desfavorables. Las dosis de BZD deberán reducirse a las 2-3 semanas, al tiempo que los antidepresivos comienzan a ser efectivos (Tyrer y Baldwin, 2006).

Hay otros fármacos, generalmente menos utilizados, que pueden considerarse para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada como la buspirona, los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, los antihistamínicos (menos usados por sus efectos colinérgicos), y los antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol).

La elección del psicofármaco depende de las experiencias previas del paciente, los riesgos y efectos secundarios, la presencia de síntomas depresivos comórbidos, de la necesidad de un inicio rápido del efecto terapéutico y de las preferencias del médico.

Las BZD son aún muy utilizadas por los médicos para estos trastornos, aunque algunos cuestionan su eficacia ansiolítica. Por su parte los pacientes son reacios a eliminarlas después de haber experimentado mejoría de los síntomas iniciales tras el tratamiento con benzodiazepinas. Debido a los efectos secundarios de las BZD y a su

capacidad de producir tolerancia y dependencia, se deben sugerir otros tratamientos alternativos, tanto farmacológicos como psicológicos antes de optar por un tratamiento a largo plazo de benzodiazepinas, lo que no obstante puede seguir siendo necesario en determinadas condiciones clínicas (Cloos y Ferreira, 2009).

Desde la oficina de farmacia se puede ayudar en casos puntuales de nerviosismo o ansiedad con plantas medicinales que reducen la ansiedad como el espino albar, Kava o valeriana (Moreno y García, 2005).

2.3.5. Tratamiento de la ansiedad en el paciente anciano.

En los ancianos, la ansiedad y el insomnio son tratados frecuentemente con BZD. Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas de estos medicamentos deben ser tomados en consideración ya que como se ha nombrado en el apartado anterior, el metabolismo en las personas de edad es significativamente más lento. Así, la vida media de las BZD es mayor y puede dar lugar a la acumulación del medicamento y a una mayor probabilidad de efectos adversos. Se prefieren las BZD de acción intermedia (lorazepam) para el tratamiento de la ansiedad en los adultos mayores, aunque los ISRS y venlafaxina son cada vez más prescritos (Halter y col., 2009).

En la tabla 7 se muestran estrategias de tratamientos farmacológicos para los distintos trastornos de ansiedad en el paciente anciano.

Trastorno	Tratamiento de Elección	Tratamiento alternativo
T. de pánico, con o sin agorafobia	Alprazolam/ISRS (Paroxetina)	Clomipramina/Imipramina
T. ansiedad generalizada	Benzodiazepinas, (Lorazepam, Alprazolam, Clonazepam)	Antidepresivos sedantes. ISRS (Paroxetina, Fluoxetina)
Trastorno Obsesivo compulsivo	Antidepresivos ISRS	Clomipramina
Fobia social generalizada. Fobia específica	Antidepresivos ISRS Betabloqueantes Benzodiazepinas	Benzodiazepinas Bupiriona Betabloqueantes
Ansiedad severa	Neurolépticos	

Tabla 7. Estrategias de tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad en el anciano (Aguerra y Araguez, 2002)

2.4. BENZODIAZEPINAS.

2.4.1. Estructura química y consumo.

Desde que en 1960 se comercializó la primera BZD, el clordiazepóxido, las BZD han sido los fármacos más empleados en el tratamiento de la ansiedad generalizada, reemplazando a los antiguos barbitúricos, bromuros, meprobamatos y neurolépticos, en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. De igual forma, en los años sesenta, el flurazepam reemplazó en el tratamiento del insomnio, a medicamentos como el pentobarbital, secobarbital e hidrato del cloral.

Estas sustancias utilizadas antes que las BZD producían una depresión progresiva del SNC de forma dosis-dependiente que se manifestaba como sedación, hipnosis, inconsciencia, anestesia quirúrgica, coma y, por último, depresión respiratoria. Las BZD aportaron al tratamiento de la ansiedad y el insomnio un mayor margen de seguridad, con un elevado poder ansiolítico en relación con la depresión del SNC (figura 1).

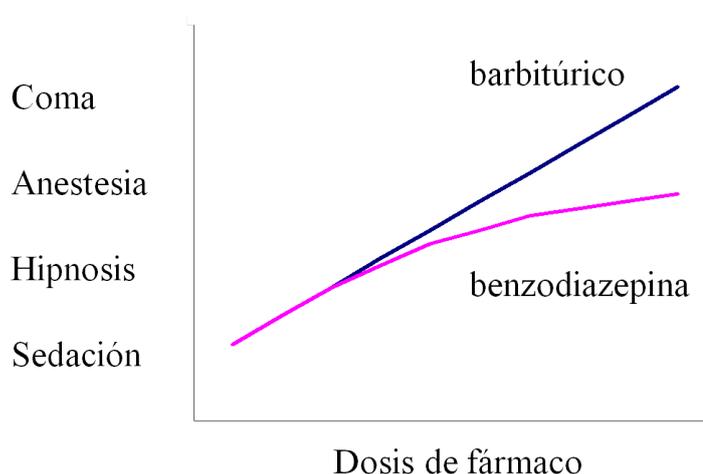


Figura.1 Depresión del SNC: relación dosis-respuesta de barbitúrico y benzodiazepina (Moreno y García, 2005).

Las benzodiazepinas son el grupo farmacológico más utilizado tanto para el tratamiento de la ansiedad como del insomnio. Son sustancias lipófilas con una

estructura química compuesta por un núcleo común, el anillo benzodiazepínico (un benceno fusionado a un anillo diazepina, heterociclo de siete átomos). Se clasifican en familias según la posición de los átomos de nitrógeno en su estructura química: las 1,4 benzodiazepinas, y las 1,5 benzodiazepinas. Todas poseen un radical NO₂ o Cl- en posición 7, imprescindible para la actividad sedante-hipnótica (figura 2). En la posición 1, 2 y 3 también suelen ir otros radicales y en algunas ocasiones se han introducido anillos adicionales como en el caso del alprazolam. Las diversas sustituciones provocan cambios en las propiedades farmacocinéticas y en la potencia con que ejercen su acción (Cuellar, 1996; Herrera y Montero, 2005; Hurlé y col., 2008).

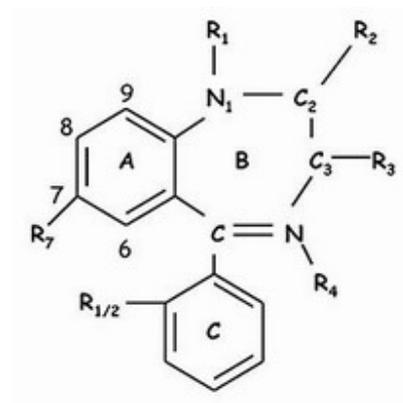


Figura 2. Estructura química general de una benzodiazepina.

Dentro de los psicofármacos las BZD se han convertido en las últimas décadas, en uno de los grupos más ampliamente prescritos a nivel mundial por psiquiatras, profesionales de otras especialidades y principalmente por los médicos de atención primaria que prescriben del 45 al 70 % de las BZD utilizadas por los pacientes (Escrivá y col, 2000; Fernández y col., 2002; Villa y col., 2003; Auchewski y col., 2004; Verster y col., 2007; Bejarano y col., 2008)

La prescripción de BZD en atención primaria se debe a diferentes factores. Los factores que más influyen son: disminución del umbral de tolerancia de la población al malestar emocional causado por la vida diaria, aumento de la prevalencia de patologías que justifican el tratamiento con BZD, falta de tiempo en las consultas

(“Es más fácil prescribir que escuchar”), condicionantes socioeconómicos y las propiedades de las BZD como la rapidez de acción, eficacia, buena tolerancia y precio económico (Fernández y col. , 2002).

Por otro lado, las BZD se utilizan más tiempo del aconsejado debido, en parte, a que el paciente con enfermedades crónicas, entre los que se encuentra el paciente anciano, obtiene en muchas ocasiones, las recetas de sus medicamentos, incluidas las de BZD, directamente del personal administrativo sin pasar por la consulta médica. Los pacientes están dados de alta en un sistema informatizado de prescripción repetida que se basa en generar automáticamente las recetas necesarias para el paciente crónico y por un período largo de tiempo (Díaz y cols, 2003).

Otros factores que pueden predecir el uso de BZD a largo plazo son la edad, el uso combinado de tranquilizantes e hipnóticos y recetas prescritas por más de un médico (Isacson, 1997).

Por último, otro factor independiente asociado al consumo de estos fármacos es la demencia. Hay estudios en los que los ancianos dementes que consumen psicótropos alcanzan el 41% y es probable que esta cifra se acerque al 70% (Blasco y col, 2008).

La prevalencia estimada de consumo crónico varía según los estudios entre el 1-17% de la población general (Busto, 2000; Zandstra y col., 2002; Voshaar y col. 2006; Jorgensen, 2007).

El 20-25 % de los ancianos utilizan BZD, bien por presentar síntomas de ansiedad, insomnio o por otro tipo de enfermedades (Allen, 1986; Lechevallier y col., 2003). Para algunos autores casi las tres cuartas partes de los ancianos que consumen BZD son consumidores crónicos (Lechevallier y col, 2003). En general, el consumo de BZD se considera excesivo en las personas mayores (Cruz, 2002; Aguilera, 2004; Calero y col. 2009a).

La prevalencia de uso de BZD en el grupo de ancianos, es mayor en las mujeres. Las toman durante períodos importantes de sus vidas y con frecuencia tienen una comorbilidad importante, como problemas cardiovasculares o reumatológicos o incluso problemas psiquiátricos tales como la depresión o los trastornos de pánico.

Las mujeres tienen una mayor probabilidad de que les sean prescritos psicofármacos. La posibilidad de obtener un psicofármaco está influenciada por las responsabilidades del rol familiar, la estructura familiar y los eventos estresantes. Las mujeres consultan más y somatizan más que los hombres y recurren a los psicofármacos para aliviar la ansiedad, el estrés y la depresión (Markez y col. 2004). Por otra parte, las mujeres son catalogadas por los médicos como «más necesitadas» o grupo de riesgo y las diagnostican y tratan en esta línea (Fernández y col., 2003; Gil y col., 2005).

Las BZD son medicamentos que pertenecen a la lista IV del Convenio Internacional sobre sustancias psicotrópicas de Viena suscrito por nuestro país el 21 de febrero de 1971. Las especialidades que contienen estos principios activos presentan en su embalaje el símbolo  (CGCOF, 2010) y precisan, para su dispensación en las oficinas de farmacia, la presentación de la consiguiente receta médica que debe contener los datos básicos de identificación del prescriptor, del paciente y del medicamento. Es necesario apuntar en la receta el DNI de la persona que retira el medicamento, así como anotar la misma en el libro recetario y conservarla en poder de la farmacia durante el plazo de dos años (Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre).

2.4.2. Farmacocinética.

Todas las BZD se absorben por completo por vía oral, excepto el cloracepato, que se descarboxila con rapidez transformándose en nordiazepam en el tracto gastrointestinal (Fernández y col., 2003). Una vez absorbidas alcanzan la concentración máxima en las primeras cuatro horas. La velocidad de absorción es

diferente en cada principio activo dependiendo del grado de liposolubilidad (entre 30 y 240 min.) y su biodisponibilidad es casi completa. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente ya que todas son suficientemente liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el $t_{m\acute{a}x}$ depende fundamentalmente de la velocidad de absorción (Hurlé y col., 2008).

La absorción por vía intramuscular y rectal es irregular, dando lugar a menores niveles plasmáticos que los de la vía oral. La vía intravenosa requiere una perfusión lenta, a ritmo inferior a 10 mg/min de diazepam o fármaco equivalente. Esta vía debe reservarse para los casos de urgencia, teniendo en cuenta el riesgo de depresión respiratoria.

Las BZD atraviesan la placenta y son excretadas con la leche materna. El 90% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas.

En su complejo metabolismo, las BZD se transforman y dan lugar a metabolitos con actividad biológica y vida media plasmática habitualmente superior a la de los compuestos iniciales. La biotransformación incluye en primer lugar la oxidación, desmetilación, hidroxilación y desalquilación (vía oxidativa), que da lugar a metabolitos activos y se ve reducida por la edad, las enfermedades hepáticas o los inhibidores metabólicos entre otros. A continuación los metabolitos activos se conjugan con el ácido glucurónico para su inactivación y excreción. Esta vía conjugativa cambia poco con la edad y no da lugar a la formación de metabolitos activos, de tal manera que las BZD que se metabolizan sólo por conjugación (lorazepam y oxazepam) pueden estar especialmente indicadas en el paciente con hepatopatías o en el paciente anciano. La prescripción de benzodiazepinas que se eliminan por metabolismo oxidativo debería de reevaluarse y modificarse por otras de metabolismo conjugativo cuando se trate de pacientes ancianos para disminuir reacciones adversas como excesiva sedación, riesgo de caídas y fracturas asociadas (Barberá y col., 2008; Hurlé y col., 2008). El lorazepam es ampliamente utilizado

-Antecedentes Bibliográficos-

para la ansiedad y el insomnio mientras que el oxacepam se utiliza escasamente en el tratamiento de problemas gástricos (CGCOF, 2010).

Las benzodiazepinas se excretan principalmente por vía urinaria; entre un 60 y un 80% se elimina en forma de metabolitos inactivos oxidados o conjugados. No obstante, la enfermedad renal parece irrelevante en lo que a la disponibilidad de las BZD se refiere (Hurlé y col., 2008). Las características farmacocinéticas y de administración de las principales BZD se registran en la tabla 8.

Benzodiazepina	Dosis equivalentes	Vida media (h)	Clasificación según vida media	Pico plasmático máximo (h)	Comienzo de la acción	Dosis ambulatoria (mg/día)	Indicación más común
Alprazolam	0,5	12-15	Intermedia	1,5	Intermedia	0,75-3	Ansiolítico, antipánico
Benzazepam	12,5	2,2-4,5	Corta	1-2	Intermedia	25-100	Ansiolítico
Bromazepam	2	10-20	Intermedia	1-3	Lenta	3-12	Ansiolítico, relajante muscular
Brotizolam	0,5	3,6-8	Intermedia	1	Rápida	0,125-0,25	Hipnótico
Clobazam	10	9-30	Intermedia	2	Intermedia	10-30	Ansiolítico, anticonvulsivo
Clonazepam	0,5	20-40	Larga	3	Intermedia	1-4	Ansiolítico, anticonvulsivo
Cloracepato	7,5	30-100	Larga	1,3	Rápida	5-45	Ansiolítico, anticonvulsivo
Clordiazepóxido	10	15-40	Larga	2,2	Intermedia	5-45	Ansiolítico, privación alcohólica
Clotiazepam	5	4-6	Corta	1	Rápida	5-10	Ansiolítico
Diazepam	5	20-100	Larga	1	Rápida	5-20	Ansiolítico, anticonvulsivo Miorrelajante Privación alcohólica
Flunitrazepam	1	9-30	Intermedia	1	Rápida	1-2	Hipnótico
Flurazepam	15	24-100	Larga	1	Rápida	15-30	Hipnótico
Halazepam	20	15-100	Larga	1-3	Intermedia	40-120	Ansiolítico
Ketazolam	10	15-50		2-10	Intermedia	15-45	Ansiolítico
Loprazolam	1	4-15	Intermedia	1	Rápida	1-2	Hipnótico
Lorazepam	1	9-22	Intermedia	1,5	Intermedia	1-7,5	Ansiolítico
Lormetazepam	1	9-15	Intermedia	1	Rápida	0,5-2	Hipnótico
Midazolam	7,5	1-5	Corta	0,7	Rápida	7,5-15	Ansiolítico e Hipnótico
Oxazepam	15	5-20	Intermedia	2,4	Lenta	10-45	
Pinazepam	5	15-20	Intermedia	--	--	5-15	Ansiolítico
Quazepam	15	40-55	Larga	1,5	Rápida	7,5-15	Hipnótico
Triazolam	0,2	3-5	corta		Rápida	0,125-0,25	Hipnótico

Tabla 8. Características farmacocinéticas de las BZD, dosis y usos (SEFAC y SEMERGEN, 2009).

2.4.3. Mecanismos de acción.

Las benzodiazepinas actúan a nivel de las regiones límbicas, talámicas e hipotalámicas del sistema nervioso central (SNC) y pueden producir grados variables de depresión del mismo.

El mecanismo de acción de la benzodiazepina se basa en su efecto agonista indirecto del principal neurotransmisor inhibitor del SNC, el ácido gamma amino butírico (GABA) potenciando o amplificando la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria.

Las BZD incrementan la afinidad del GABA por su receptor. Actúan, pues, básicamente en el complejo receptor del GABA que contiene un canal para el ión cloro, un lugar de unión para el GABA y un lugar bien definido para las BZD. Cuando una de ellas se une al complejo, el efecto es un aumento de la afinidad del receptor por el neurotransmisor endógeno GABA y un incremento del flujo de los iones cloro a través del canal hacia el interior de la neurona, lo que se traduce en una hiperpolarización de la neurona (figura 3). Después de un consumo prolongado hay una atenuación de los efectos sobre el receptor, que no se debe a una disminución del número de receptores ni a la disminución de la afinidad del receptor para el GABA, sino una desregulación entre el sitio de unión del GABA y la activación del canal del ión cloro (Haro y col., 2003).

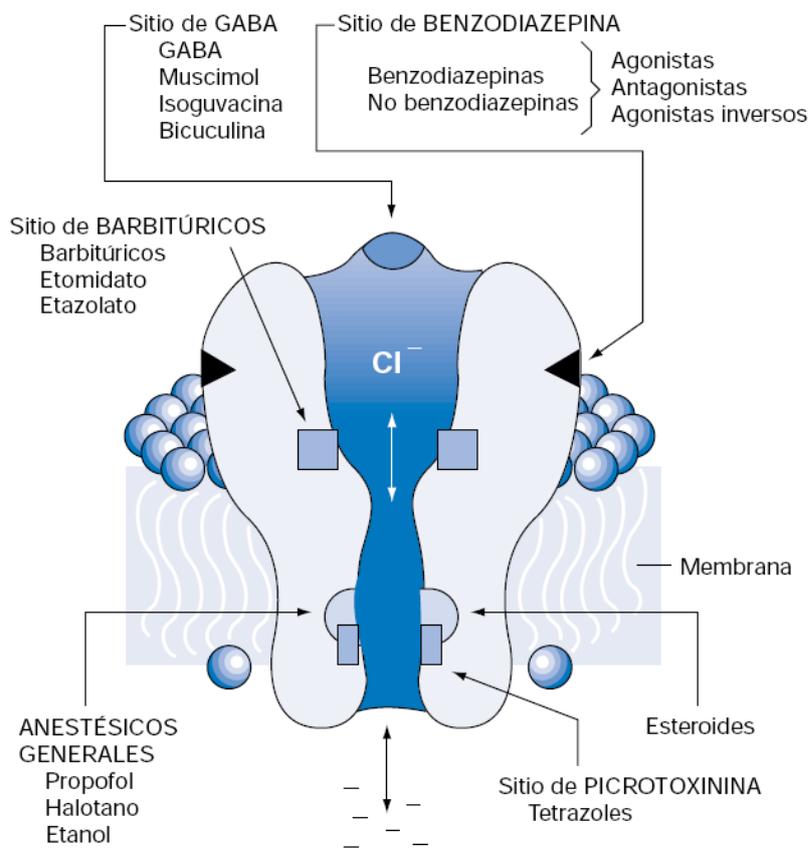


Figura 3: Complejo receptor GABA-benzodiazepina-ionóforo Cl⁻. Se muestran los diferentes sitios receptores dentro del complejo y se señalan algunos ejemplos de los ligandos que interactúan con ellos como agonistas, antagonistas y agonistas inversos (Hurlé y col., 2008)

2.4.4. Clasificación según la vida media.

Las BZD se suelen clasificar en función del comienzo de acción desde la administración, así encontramos BZD de efecto rápido, intermedio o lento. También se puede clasificar en función de la semivida. Se han establecido varias clasificaciones de las BZD según su vida media. Una de las clásicas es la división en BZD de acción corta, intermedia y prolongada (Hurlé y col., 2008). Esta clasificación se establece, en principio, según los valores de la semivida de eliminación y la de los metabolitos activos pero debe también tenerse en cuenta el tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima del valor de un umbral que se halla fuertemente condicionado por la redistribución del fármaco. La

clasificación sirve más para diferenciar los efectos agudos originados por una dosis única administrada por vía oral, como ocurre con los hipnóticos, que para valorar una acción crónica como la ansiolítica. En tratamientos continuados la semivida condiciona el ritmo de administración y el tiempo que debe transcurrir hasta que se obtienen niveles estables. En las BZD de semivida prolongada o larga como el diazepam, la actividad ansiolítica será creciente hasta que alcance el nivel máximo estable tras varios días de administración. Suelen alcanzar niveles sanguíneos constantes en cinco semividas cuando se pautan de forma frecuente y a intervalos regulares. De igual forma, cuando se retiran, una vez alcanzado el equilibrio estacionario, se requieren cinco vidas medias para que se elimine más del 90 % del fármaco (Hurlé y col., 2008).

Los compuestos de vida media larga (tiempo de vida media de eliminación de más de 24 horas) pueden administrarse en régimen de monodosis nocturna (Tabla 5). Las benzodiazepinas de vida media intermedia (5-24 horas) y las de vida media corta (< 5 horas), deben administrarse en 2-4 tomas diarias.

Las benzodiazepinas de vida media larga como el diazepam, ocasionan menor síndrome de retirada que las de vida media corta o intermedia, requieren dosis menos frecuentes, sufren menores variaciones plasmáticas y su retirada es más fácil; pero tienen la desventaja de su acumulación, mayor influencia en la actividad psicomotora y sedación diurna. Su uso se considera inadecuado en los ancianos, especialmente en los de mayor edad, ya que puede surgir una potenciación de los efectos adversos y múltiples interacciones con otros medicamentos (Barberá y col., 2007).

Las benzodiazepinas de vida media corta o intermedia, sin embargo, no se acumulan ni originan tanta sedación diurna, pero necesitan dosis más repetidas e inducen síndrome de retirada con más frecuencia e intensidad. En la actualidad son indicadas con mayor frecuencia las benzodiazepinas de vida media intermedia-corta como alprazolam, lorazepam, triazolam o el temazepam (Rochín, 2005).

2.4.5. Pauta posológica.

Como se dice en el apartado 2.4.2., la velocidad de absorción condiciona el tiempo del inicio de acción. Así hay BZD de efecto rápido, intermedio o lento en función del tiempo que pase desde la administración de la dosis hasta la detección de los máximos niveles plasmáticos de fármaco ($t_{m\acute{a}x}$). De este modo se seleccionan las benzodiazepinas dependiendo del efecto que se quiere lograr.

Atendiendo al tiempo de utilización de las BZD se ha propuesto una clasificación en que se diferencia el modo de uso en agudo, intermitente y continuo, así como a corto y a largo plazo, en un intento de estandarizar las formas de uso (Llorente y col., 2000; Dailly y Bourin, 2008).

Las BZD deberían utilizarse en casos puntuales como, por ejemplo, en las crisis agudas, durante siete días como máximo y generalmente en una sola dosis. También se consideran los tratamientos agudos con BZD en los servicios de emergencia, casos de agitación, la utilización previa de la anestesia o si se desea la amnesia, el tratamiento del insomnio en el hospital y el tratamiento de la abstinencia alcohólica.

La utilización de las BZD de forma esporádica se clasifica como intermitente. Generalmente se utilizan dos o tres veces por semana y por períodos a largo plazo que pueden durar más de cuatro meses. Las BZD son muy utilizadas para el insomnio y la ansiedad en personas mayores y la mejor forma de utilizarlas en este grupo de población es la forma intermitente.

La utilización se define como continua cuando las BZD se usan todos los días. Los pacientes toman BZD de forma crónica especialmente para los trastornos de ansiedad, principalmente de ansiedad generalizada y en el insomnio. Los médicos siguen prescribiendo BZD y las personas mayores usando estos medicamentos de forma crónica a pesar de las recomendaciones de una utilización a corto plazo (Dailly y Bourin, 2008).

Según la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) las BZD no deben utilizarse más de un mes para el insomnio ni más de tres meses para la ansiedad, incluyendo el tiempo de retirada gradual del medicamento. Las recomendaciones terapéuticas consensuadas y las guías clínicas aconsejan que el tratamiento con BZD para la mayoría de las indicaciones no supere las 3- 4 semanas de tratamiento (De Paz y Guerra, 1994; AGEMED 3/2000).

Las dosis de las diferentes BZD se reflejan en la tabla 8. Generalmente la dosis para los ancianos debe corresponder con la mitad de la dosis de un adulto joven (CGCOF, 2010).

El riesgo de muerte por sobredosis de benzodiazepinas es bajo, salvo que se asocian al consumo de otros fármacos depresores del SNC o alcohol. Los síntomas de sobredosis consisten en somnolencia, estupor, relajación muscular y depresión de la función respiratoria. El flumacénil, que es antagonista de los receptores de benzodiazepinas, se emplea en el tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas.

En la prescripción de una benzodiazepina o cambio por otra, hay que conocer bien cuál es la potencia que tiene en comparación con otros fármacos del mismo grupo. Así se calcula aproximadamente cuál es la dosis que se debe administrar al paciente para lograr el mismo efecto. Un fármaco es más potente que otro cuando en una curva dosis/efecto o dosis/respuesta (farmacodinamia) alcanza una respuesta determinada con menor dosis. Las BZD de alta potencia tienen un equivalente de dosis aproximado de menos de 1 (ver columna de dosis oral equivalente en la tabla 8); las de potencia media de 1-10; y las de baja potencia de más de 10. Las dosis equivalentes varían según los diferentes autores. Hay que individualizar las dosis según las características farmacocinéticas de cada BZD.

2.4.6. Uso clínico.

Las benzodiazepinas son uno de los grupos de fármacos más utilizados en el tratamiento del trastorno de ansiedad (trastornos de pánico, agorafobia, síndrome de

estrés postraumático, trastornos de ansiedad generalizada) y del insomnio. También se utilizan, aunque con menos frecuencia, en otras muchas enfermedades (depresión, epilepsia, contracturas musculares, premedicación anestésica y desintoxicación alcohólica) (Bejarano y col., 2008). Se recomienda utilizarlas durante un corto espacio de tiempo, aplicando al mismo tiempo otras terapias psicosociales.

En general, todas las benzodiazepinas tienen las mismas acciones farmacológicas ansiolítica, hipnótica, relajante muscular y anticonvulsivante. Las acciones ansiolíticas e hipnóticas pueden considerarse variaciones de intensidad de la misma acción farmacológica, es decir, todas las BZD son ansiolíticas a dosis bajas e hipnóticas a dosis altas. Las diferencias fundamentales entre ellas son de tipo farmacocinético. Todas pueden utilizarse para ambas patologías en función de las dosis.

Se debe ajustar el tipo de BZD y su dosis a la forma clínica y la gravedad del cuadro que se presente.

2.4.7. Contraindicaciones y precauciones.

Las benzodiazepinas están contraindicadas en los pacientes con alergia a las BZD, en miastenia grave (porque su actividad como relajante muscular puede agravar la enfermedad), en intoxicación etílica aguda, en el coma o síncope (debido a la depresión aditiva sobre el SNC), en la apnea del sueño y en insuficiencia hepática severa.

Hay que tener precaución al usar las BZD en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glaucoma de ángulo estrecho (debido a que puede aumentar la presión intraocular por el posible efecto anticolinérgico de las BZD), historial de drogodependencia (el uso prolongado de BZD puede producir dependencia psíquica o física), insuficiencia hepática (se metabolizan mayoritariamente por el hígado) e insuficiencia renal (se eliminan principalmente por vía renal).

Se debe evitar su consumo en el primer trimestre del embarazo (dado que pueden causar daños fetales) y durante la lactancia. No se recomienda su uso en niños (CGCOF, 2010)

No están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Además, no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión porque puede precipitar el suicidio (AGEMED).

Debe administrarse con cuidado a personas ancianas o pacientes débiles que pueden ser más propensos a desarrollar efectos adversos. En pacientes geriátricos el efecto de las benzodiazepinas es superior al obtenido en la población adulta. Los ancianos son muy susceptibles a la ataxia y a las caídas. Suele ser conveniente ajustar la dosis al mínimo necesario en sujetos mayores de 65 años (Martindale, 2008). Los ancianos en tratamiento con BZD de acción corta tienen menos propensión a las caídas que los que están en tratamiento con BZD de acción larga. Se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz y aumentarla gradualmente con el fin de disminuir la posibilidad de desarrollar ataxia, mareos y sedación excesiva (CGCOF, 2010).

2.4.8. Interacciones.

El envejecimiento es un factor de riesgo para las enfermedades crónicas. Aumenta con la edad la prevalencia de enfermedades del SNC, como la enfermedad de Alzheimer, la apoplejía y la enfermedad de Parkinson, así como depresión, ansiedad e insomnio. Estos trastornos afectan a los adultos mayores de manera desproporcionada, y dan lugar a discapacidad, disminución en la calidad de vida, y aumento de los costes sanitarios.

Como se nombra en el capítulo uno, los pacientes ancianos son generalmente los mayores usuarios de medicamentos en la población y la prescripción inapropiada de los mismos puede dar lugar a problemas relacionados con los medicamentos

(interacciones farmacológicas y reacciones adversas) (Evans, 2003; Frankfort y col., 2006).

Las benzodiazepinas, a excepción de lorazepam, se metabolizan principalmente por oxidación microsómica hepática y cuando se utilizan junto a otros fármacos inhibidores o inductores de isoenzimas hepáticas (principalmente del citocromo P-450), se produce un aumento o disminución de sus concentraciones plasmáticas. El lorazepam se metaboliza por glucuroconjugación por lo que presentan menos interacciones.

En general las BZD no deben utilizarse con el alcohol, ya que potencia su efecto sedante, ni con depresores del SNC como antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistaminicos sedantes, pues puede producir potenciación del efecto depresor sobre el SNC (CGCOF, 2010).

Las interacciones son más relevantes cuando aumentan los efectos de las BZD que cuando los disminuyen.

Las BZD presentan interacciones relevantes aumentando efecto, por lo que hay que tener un control cuidadoso, con los analgésicos opiáceos (fentanilo), antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol o itraconazol con midazolam y triazolam), antivíricos, bloqueantes de los canales de calcio (diltiazem y verapamilo con midazolam y triazolam) clozapina y macrólidos (eritromicina, claritromicina y telitromicina con midazolam y triazolam).

Presentan interacciones moderadas con aumento del efecto de las BZD determinados fármacos que actúan inhibiendo el sistema enzimático P-450 hepático como ISRS (fluvoxamina y fluoxetina con alprazolam, bromazepam, diazepam y otras BZD que se metabolizan por oxidación), betabloqueantes (propranolol y metoprolol con bromazepam y diazepam), ciprofloxacino con diazepam, disulfiram con clordiazepóxido y diazepam, isoniazida con diazepam y triazolam, omeprazol

con diazepam y midazolam (interaccionando menos con lorazepam) y ácido valproico con clobazam, diazepam y lorazepam y finalmente cimetidina con ciertas BZD (alprazolam, clobazam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam y triazolam). En menor grado, este tipo de interacciones también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. Estas interacciones son los datos publicados pero puede que ocurran con el resto de BZD aunque no se dispone de datos.

Las BZD, (midazolam, triazolam), pueden ver disminuido su efecto por fármacos que actúan induciendo el sistema enzimático P-450 hepático, como los antiepilépticos, (carbamazepina, fenobarbital y fenitoina), el hipérico, la rifampicina, el tabaco y las xantinas (cafeína y teofilina). Además los alimentos pueden retrasar y reducir los efectos hipnóticos del flunitrazepam y loprazolam (Martindale, 2008; Stockley, 2004; CGCOF, 2010; AGEMED, 2009; Micromedex®, 2009).

Los pacientes ancianos utilizan muchos medicamentos, pero son raras las interacciones con benzodiazepinas, con la excepción de la asociación con otros medicamentos depresores del SNC que aumentarían los efectos depresores sobre el mismo. La interacción más importante a considerar en los pacientes ancianos es la interacción entre las benzodiazepinas y alcohol.

Hay que ser muy prudente para asociar las BZD y el alcohol, este último potencia considerablemente los efectos de esta clase de medicamentos. Se debe tener precaución con esta asociación especialmente si se maneja maquinaria peligrosa o se va a conducir. Es de particular interés para los profesionales de la salud tener presente que el grupo de ancianos que consumen fármacos psicotrópicos son más vulnerables al consumo de alcohol que el resto de población (Redondo y col., 2007; Du y col., 2008; Dailly y Bourin, 2008; Morrone y col., 2009).

2.4.9. Reacciones adversas.

Se define reacción adversa a un medicamento (RAM) a cualquier efecto perjudicial e indeseado que se presenta a la dosis normalmente utilizada en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica (WHO, 2008).

En la mayor parte de los casos las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y en el caso de las BZD afectan principalmente al SNC. Los efectos adversos más frecuentes en las BZD están relacionados con la dosis.

El Documento de Consenso Estrés e Insomnio de la SEFAC y SEMERGEN (2009) muestra las Reacciones Adversas más frecuentes de las BZD:

- Somnolencia diurna debido a su acción depresora del SNC.
- A dosis altas pueden ocasionar mareos, ataxia, disartria, incoordinación motora, diplopía e incluso síndrome confusional.
- Amnesia anterógrada tras la administración intravenosa para inducción anestésica.
- Reacción paradójica: desinhibición, agitación y auto o heteroagresividad.
- Depresión respiratoria en pacientes con neumopatía o apnea del sueño o con sobredosis; mayor riesgo con otros depresores del SNC, como el alcohol.
- Estreñimiento, sequedad de boca, sabor amargo o vómitos. Al metabolizarse de forma mayoritaria en el hígado, pueden producir una elevación (reversible) de las transaminasas y , en casos raros, colestasis intrahepáticas.
- Incontinencia urinaria, sobre todo en pacientes ancianos.
- Disfunción sexual (disminución de la libido, impotencia o anorgasmia), que es dependiente de la dosis y desaparece al disminuir esta o cambiar a otra BZD.

- Dependencia: aumenta en las de alta potencia que tienen vida media corta.
- Síntomas de rebote o abstinencia tras la interrupción abrupta. Se producen especialmente con las de vida media corta, cuando se administran en dosis elevadas y durante un tiempo prolongado.

Los efectos adversos suelen ser frecuentes y moderadamente importantes. Suelen afectar en la mayor parte de los casos al SNC. Según el Catálogo del CGCOF (2010), las RAM suelen aparecer con la siguiente frecuencia:

- Sistema nervioso: (>10%): sedación residual al día siguiente, somnolencia. (1- 10%): ataxia, confusión (especialmente en ancianos y debilitados), depresión, mareos. (0,1 – 1%): reducción de la libido, impotencia sexual, disminución de orgasmos. (<0,01%): síntomas extrapiramidales, temblor, vértigo, ototoxicidad, tinnitus, habla pastosa, cefaleas, convulsiones (crisis), amnesia anterógrada, puede asociarse a conductas inadecuadas, desinhibición, euforia, coma; ideas e intentos de suicidio. Reacciones paradójicas como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresividad, furia, alteraciones del sueño, aumento de la libido y alucinaciones, pesadillas, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Estas alteraciones pueden ser severas y aparecer con más frecuencias en niños y ancianos. Dependencia física y psíquica. La supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de síndrome de abstinencia o rebote. Hay riesgo de abuso.
- Músculo-esqueléticas: (1-10%): miastenia.
- Respiratorias: (<0,01%): insuficiencia respiratoria, apnea, empeoramiento de la apnea del sueño. Empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- Generales: (1-10%): astenia, hipotermia.
- Piel: (<0,01%): erupciones exantemáticas. Anafilaxia.
- Gastrointestinales: náuseas, dispepsia, anorexia.

Debido a los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica, el paciente anciano es más propenso a experimentar los efectos adversos con las BZD de vida media larga. El uso de benzodiazepinas de semivida corta es más recomendable puesto que las de vida media larga se han relacionado con una mayor frecuencia de caídas en ancianos, mayor sedación diurna, incontinencia y empeoramiento del rendimiento cognitivo (Barberá y col., 2008; Redondo y col., 2007).

También el tiempo de utilización de la BZD es importante ya que el uso de las BZD a largo plazo parece ser un factor de riesgo para la aparición en los ancianos de efectos adversos como: mayor deterioro en las funciones cognitivas, más riesgo de disminuir el rendimiento físico especialmente en las mujeres, aparición de pseudodemencia y aparición de sobredosis con intoxicaciones y suicidios (Dailly y Bourin, 2008).

El riesgo de muerte por sobredosis de benzodiazepinas es bajo, salvo que se asocian al consumo de otros fármacos depresores del SNC o alcohol. La mayoría de las intoxicaciones son gestos suicidas de escasa gravedad y, con frecuencia, suelen ser intoxicaciones mixtas en las que se unen las BZD a otros fármacos depresores del SNC u otras drogas de abuso. No suelen presentarse intoxicaciones graves únicamente con BZD ya que producen depresión del SNC que puede llegar a sueño prolongado o incluso al coma, pero que rara vez conduce a la muerte. Si aparecen estas intoxicaciones, puede valorarse si se han ingerido otras sustancias como alcohol, otros antidepresivos o drogas de abuso, o bien si el paciente padecía previamente una enfermedad respiratoria o si el paciente es mayor de 60 años (tienen más riesgo debido a que los síntomas duran más tiempo) (Lozano, 2000; Bajo, 2007).

2.4.9.1. Caídas:

La incidencia de caídas en los ancianos es mucho mayor que en el resto de la población y varía según los estudios. En una revisión sistemática de estudios observacionales con registro de caídas realizada en España por Da Silva Gama en 2007, la incidencia de ancianos que sufren por lo menos una caída al año está entre el 30% y el 40% (Fisher, 2003; Da Silva y col., 2008) y este porcentaje es aún mayor cuando se trata de personas mayores de 75 años que asciende a más del 50% (De Alba y col., 2001; Moreno y col., 2005).

El 40% de los ingresos hospitalarios de pacientes mayores de 65 años son consecuencia de alguna lesión relacionada con alguna caída.

Aunque las caídas constituyen un importante problema de salud complejo y multifactorial, en general las personas mayores aceptan las caídas como algo normal en el envejecimiento y con frecuencia no consultan al médico sobre las mismas.

Según estudios de revisión sobre los principales factores asociados al aumento del riesgo de caída, se puede apreciar en primer lugar una relación lineal entre el uso de fármacos y las caídas en personas mayores. La incidencia de caídas está relacionada con la polimedicación y aumentan sensiblemente con más de cuatro fármacos (Calero y col., 2009a).

Por otra parte, el uso de benzodiazepinas ha sido identificado como un importante factor de riesgo para las caídas accidentales (Herings y col., 1995; Petrovic y col., 2003; Da Silva y col., 2008).

También influyen factores como antecedente de caída, debilidad muscular, problemas de la marcha, incapacidad funcional, deterioro cognitivo, exceso de actividad física y riesgos del entorno. A pesar de los hallazgos contradictorios, el sexo femenino y la edad avanzada, también pueden ser predictores de caída (Da Silva y col., 2008; Da Silva y Gómez-Conesa, 2008; Castro, 2009).

Se observa que en la mayoría de los estudios vinculados con el tema, el uso de BZD se relaciona con un mayor número de caídas en los pacientes ancianos y una mayor incidencia de fractura de cadera. Los pacientes parecen ser más vulnerables al comienzo del tratamiento. Las BZD con una vida media larga de más de 24 horas tienden a estar asociadas a un mayor riesgo de fracturas que las BZD con una vida media más corta. Estas últimas parecen ser las más seguras (Ray y col., 1989; Holbrook y col., 2002; Vestergaard y col., 2008; Dailly y Bourin, 2008).

El abuso de sustancias como las BZD por los ancianos es un problema que frecuentemente es minimizado tanto por algunos médicos como por los familiares más cercanos al no considerar importante el abuso de estas sustancias. Estiman que el paciente es mayor y no necesita demasiados elementos para satisfacer sus necesidades afectivas o materiales y tener una buena calidad de vida. Por otro lado, no lo consideran un problema importante al pensar que al paciente le queda poco tiempo de vida. La realidad es que el uso y abuso de estas sustancias entre los mayores tiene un impacto psicosocial mayor de lo esperado, entre otras cosas pueden producir sedación excesiva durante el día, deterioro de la función cognitiva y psicomotora incrementando la probabilidad de padecer caídas con el consiguiente riesgo de fractura, disminución de la calidad de vida y aumento de gasto socioeconómico (Rochín, 2005; Barberá y col., 2008).

La caída puede tener como consecuencia lesiones graves como la fractura de cadera en la que raramente el paciente recupera su anterior nivel de movilidad y puede aparecer en él síntomas de ansiedad, inhibición social, restricción de la actividad y pérdida de la calidad de vida debidos al temor a una próxima caída (Pérez y col., 2005). Las caídas y sus consecuencias son una de las principales causas de muerte en personas mayores de 65 años aumentando el riesgo a medida que se envejece (Tideiksaar, 2005).

Un porcentaje significativo de pacientes que experimentaron una caída seguida de la fractura de cadera tienen una historia recurrente de una caída en el año anterior. En este grupo de pacientes es frecuente la presencia de un deficiente estado funcional

y cognitivo, la polimedicación y el uso de neurolépticos. Las caídas accidentales deberían de estudiarse en lo relativo a todos los factores que pueden haber influido en ella, incluida la polimedicación y especialmente medicamentos que puedan afectar al estado de alerta del paciente como las BZD, con el fin de aplicar alguna estrategia de prevención y evitar una próxima caída (Formiga y col., 2008).

Las caídas en personas mayores dan lugar a un aumento de la morbilidad, mortalidad y uso de servicios sanitarios (Rubenstein y Josephson, 2005).

Para reducir el riesgo de caídas que se estima sufren una tercera parte de los ancianos sería oportuno tomar las siguientes medidas: a) reducir la polifarmacia y la automedicación, b) valorar el riesgo y el beneficio de cada fármaco, c) escoger aquellos con menos efectos secundarios y vida media más corta, d) utilizar las dosis más bajas eficaces y e) no prescribir medicamentos que se tendrían que evitar en edades avanzadas (Barberá y col., 2007).

2.4.9.2. Dependencia y Tolerancia.

Aunque la eficacia terapéutica de las BZD y sus beneficios clínicos a corto plazo están fuera de toda duda, no están exentas de riesgo pues aunque son fármacos bastante seguros a dosis bajas, su utilización indiscriminada e irracional ha producido millones de usuarios crónicos en todo el mundo ya que son sustancias susceptibles de ocasionar tolerancia y dependencia (Villa y col., 2003; Barberá y col., 2007). Por todo ello, la utilización de ansiolíticos e hipnóticos benzodiazepínicos sigue suscitando controversia.

Hay diferencias de opinión entre los expertos de distintas nacionalidades en cuanto a la magnitud del problema, o incluso si el uso a largo plazo de benzodiazepinas en realidad constituye un problema. No se ha establecido la eficacia objetiva de las BZD a largo plazo a pesar de que algunos estudios sugieren la persistencia de eficacia subjetiva durante años (Busto, 2000; Silber, 2005).

Existen muchas personas (tanto mujeres como hombres), que pueden haber desarrollado inintencionadamente una dependencia a medicamentos recetados por el médico, porque comenzaron a tomarlos por razones terapéuticas, y continuaron medicándose aunque ya no existía aquel primer motivo, al no entender bien las instrucciones del médico. La situación se puede agravar cuando además reciben prescripciones de diferentes facultativos al mismo tiempo. Muchos de ellos ni siquiera sospechan que puedan ser dependientes a los psicofármacos (Haddon, 1985; Rochín, 2005). En la mitad de los casos toman las BZD durante mucho tiempo a las dosis originalmente prescritas por el médico. Otras veces las consumen tras ser aconsejadas por amigos o familiares, y la mayoría de ellos las utiliza ocasionalmente y les gusta tenerlas en casa por si las necesitan (Mendonca y Carvalho, 2005).

Las mujeres son las que más consumen psicofármacos. Destaca además el alto índice de personas que demandan tratamiento y no reconoce su dependencia al medicamento. Esto puede ser debido a lo difícil de admitir un problema de esta índole y a que al tratarse de un medicamento no se considera como «droga» (Godoy, 2001).

Las personas mayores son más sensibles a los efectos terapéuticos y secundarios de las BZD y habrá que llevar especial cuidado con las dosis y el tiempo de utilización ya que pueden producir tolerancia y dependencia si se utilizan a altas dosis o durante un tiempo mayor del aconsejado. Es importante conocer estos efectos secundarios para poder controlarlos (CGCOF, 2010).

La dependencia se manifiesta con síntomas clínicos conocidos cuando se suprime de forma brusca una sustancia, y la tolerancia muestra la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto terapéutico.

El abuso o dependencia de sedantes y otros psicofármacos no tiene el impacto social del que gozan otras sustancias, pero esto no debe llevar a creer que no se trata de un problema de salud importante, con consecuencias graves y ante el cual debe existir una respuesta. La mejor de ellas consiste en la prevención.

El desarrollo de dependencia a BZD no puede predecirse. Es más probable en pacientes con dosis elevadas de BZD y con el empleo continuo y crónico, pero también puede suceder utilizando dosis terapéuticas durante periodos cortos y con BZD de vida media corta (Vicens y Fiol, 2008). La probabilidad de dependencia aumenta en pacientes con antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas y en pacientes con trastornos de la personalidad. Aproximadamente el 35% de los pacientes tratados con BZD durante más de cuatro semanas desarrolla dependencia física (Pecknold y col., 1988; Martindale, 2008). Las BZD que presentan mayor probabilidad de dependencia son las de mayor potencia y menor semivida de eliminación (Hurlé, 2008).

Hay que tomar conciencia de la importancia de los problemas de dependencia de las BZD. Se deben utilizar con cuidado eligiendo la más adecuada para cada paciente.

La prescripción de dosis bajas y en administración intermitente, minimiza considerablemente el problema de tolerancia y dependencia. Estudios clínicos sugieren que el uso prolongado de BZD durante años no solo no controla sino que incluso puede agravar el estado ansioso (Hurlé, 2008). La tolerancia para el efecto ansiolítico se desarrolla más lentamente que para el efecto hipnótico. El efecto hipnótico de estos medicamentos disminuye después de apenas unas semanas de tratamiento y el efecto ansiolítico desaparece en unos meses. Después de unos meses, parece no existir efecto positivo de estos medicamentos y solo permanecen los efectos adversos (Jorgensen, 2007).

Otros estudios, en cambio, no observan tolerancia al efecto ansiolítico ni escalada de la dosis tras un año de tratamiento (Martindale, 2008) y en algunos, incluso, se llega a postular que las BZD mantienen su eficacia durante períodos más prolongados de los inicialmente esperados. Sin embargo no debe minimizarse el potencial de riesgo de abuso y dependencia de estos fármacos.

El uso crónico de benzodiazepinas a dosis altas seguida por la interrupción brusca de las mismas, puede desencadenar tres situaciones clínicas distintas: 1) La recaída, cuando reaparece la sintomatología inicial por la que se prescribió la BZD. 2) El síndrome de rebote, similar a la recaída pero los síntomas aparecen entre el primer y el tercer día tras la supresión y son de mayor intensidad que los iniciales y transitorios. 3) El síndrome de abstinencia, cuando aparecen un conjunto de síntomas que son opuestos a los efectos terapéuticos de las BZD (insomnio, palpitaciones, ansiedad, pérdida de apetito, temblores, sudoración...) (Hurlé, 2008; Vicens y Fiol, 2008; Halter, 2009).

La prevalencia de este síndrome de abstinencia se ha estimado entre 0 y 100% según estudios realizados en función de la dosis y del tiempo de prescripción. Como norma general pueden producirse síntomas de abstinencia tras 6-8 meses de tratamiento a dosis terapéuticas, o bien a las 2-3 semanas con dosis de 2 a 5 veces superiores a las usuales (Dailly y Bourin, 2008; CGCOF, 2010).

La intensidad y duración de los síndromes de abstinencia depende también de la farmacocinética de las BZD, de la semivida del fármaco y de sus metabolitos. Los síntomas pueden manifestarse pocas horas después de la retirada de una BZD de acción corta en las que el cuadro suele ser intenso y breve, pero puede no presentarse hasta tres semanas después de la retirada de una BZD de acción larga en la que el cuadro es suave y dura varios días.

Se suelen aliviar los síntomas de abstinencia con una sola dosis de BZD lo que da idea del alto potencial de dependencia física.

Es posible evitar muchos problemas de dependencia y cuadros de abstinencia observando una serie de normas básicas como:

- Cuidadosa selección de los pacientes.
- La indicación de benzodiazepinas debe realizarse de forma correcta y en los pacientes indicados.

- No es conveniente emplear fármacos ante situaciones puntuales que pueden solucionarse con otros medios.
- Indicación correcta de los fármacos. En ocasiones se indican sedantes para tratar síntomas de ansiedad de otro cuadro subyacente. Esto ocurre con frecuencia en las depresiones.
- Mantenimiento de los sedantes en un contexto terapéutico global. Debe tenerse en cuenta que la indicación de sedantes es sólo un componente de la atención total del paciente.
- Utilización de dosis mínima eficaz. El empleo de altas dosis se asocia a un mayor deterioro de las funciones del paciente y facilita la aparición de dependencia.
- Control del tiempo. Utilizarlas durante periodos limitados de tiempo. Tratamientos cortos e intermitentes. Los tratamientos no deben superar, según la AGEMED los 1-3 meses, y preferiblemente deben ser inferior a un mes. Evaluar periódicamente la posibilidad de suspenderlo.
- La administración de BZD no debe, pues, interrumpirse de forma brusca después de un empleo habitual durante varias semanas, sino que debe reducirse la dosis progresivamente.
- Vigilancia de los síntomas y signos precoces de dependencia. La aparición, por ejemplo, de tolerancia en un paciente debe alertar sobre posibles fenómenos de neuroadaptación y de síndrome de retirada. (Martindale, 2008; Aguilera, 2004; CGCOF, 2010).

En algunas ocasiones se han observado los síntomas característicos de retirada a pesar de seguir utilizando la BZD, lo que se ha atribuido al desarrollo de tolerancia o, en el caso de fármacos de acción corta como el triazolam, a la rápida eliminación de la BZD (Martindale, 2008).

Todas estas reacciones indican que los beneficios de las benzodiazepinas para las personas mayores no están claros. Dada la alta morbi-mortalidad asociada con el uso de benzodiazepinas en esta población, se les debería de prescribir BZD a las personas mayores en raras ocasiones y a las que ya están tomándolas se les debería

retirar bajo un control adecuado (Cumming y Le Couter, 2003; Petrovic y col., 2003).

El Committee on Safety of Medicines y el Royal College of Psychiatrists del RU han recomendado que las BZD se reserven para el tratamiento de corta duración (2-4 semanas) de la ansiedad grave, incapacitante o que somete al individuo a una angustia inaceptable, y estimularse la retirada de las BZD que se estén utilizando a largo plazo. Debe brindarse al paciente apoyo profesional y familiar y puede resultar útil una psicoterapia conductista (Martindale, 2008).

2.4.10. Pautas para la retirada.

No existen estudios comparativos sobre la eficacia de varias pautas de retirada y en la práctica el protocolo debe escogerse de acuerdo con la respuesta del paciente. El tiempo necesario para la retirada puede oscilar entre cuatro semanas y un año o más. Aunque las recomendaciones terapéuticas de consenso y las guías clínicas aconsejan que el tratamiento con BZD sea inferior a 3-4 semanas para la mayoría de indicaciones, muchos pacientes consumen BZD de forma regular durante años y debido a su gran capacidad de generar tolerancia y dependencia, ven dificultada su retirada definitiva (Bejarano y col., 2008).

Como la interrupción de la BZD, especialmente en el anciano, es siempre beneficiosa pues mejora el funcionamiento cognitivo y psicomotor, parece necesario que se revise la prescripción de los usuarios de BZD y se contemple una posible suspensión del tratamiento (Lader y col., 2009).

En las personas de edad se han llevado a cabo pocos estudios de retirada de las BZD. Los pacientes mayores en comparación con los adultos jóvenes presentan síntomas de abstinencia menos graves.

Se sugiere que la retirada está vinculada a una hiperactividad de los receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos y a la inhibición del sistema colinérgico por la

administración crónica de BZD. El hecho de que las BZD disminuyan las concentraciones plasmáticas más lentamente quizás pueda explicar el hecho de que los síntomas de la abstinencia en las personas de edad parezcan menos graves.

Es necesario, en la medida de lo posible, tener una estrategia para recurrir a la eliminación de la BZD o pasar a utilizar, si no se pueden eliminar, una BZD de vida corta-intermedia, que no utilice el metabolismo oxidativo como pueden ser el lorazepam. La mayoría de los autores coinciden en la retirada de la BZD mediante una reducción gradual sustituyendo las BZD de acción corta o intermedia, que son las que más problemas de abuso y dependencia generan, por una de vida media larga en dosis equivalentes tal y como se representa en la tabla 8 para ir luego haciendo reducciones paulatinas (Haro y col., 2003; Vicens y Fiol, 2008). Aunque los resultados de una revisión sobre la eficacia de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la discontinuación de BZD en pacientes que las consumen de forma crónica, no avalan el cambio de una BZD de vida media corta a una de vida media larga antes de iniciar el proceso de reducción gradual (Rodríguez, 2009).

De cualquier modo siempre parece más eficaz el promover el uso racional de BZD antes de instaurar un tratamiento evitando la incorporación de tratamientos crónicos innecesarios y si, una vez instaurado, se desea disminuir su uso se debe de utilizar varias estrategias al mismo tiempo para conseguir un éxito significativo.

Minimizar la creciente demanda de psicofármacos y limitar el uso de benzodiazepinas en el anciano se puede intentar desde distintos aspectos como: mejorar la formación en diagnóstico y psicoterapia concienciando a los médicos de una correcta prescripción, rebajar la presión asistencial, mejorar la educación sanitaria a la población, promover la coordinación entre servicios sanitarios potenciando la red de apoyos sociales, realizar controles adecuados para vigilar la renovación de prescripciones y favorecer tratamientos alternativos eficaces (Fernández y col., 2002; Cook y col., 2007).

La retirada de las BZD en pacientes dependientes es difícil pero se puede llevar a cabo en las personas de edad y conduce a una mejora en la estabilidad del cuerpo y una recuperación de las funciones cognitivas. No debe ser traumática si se realiza juiciosamente, y de forma individual (Ashton, 2005; Tsunoda y col., 2010). Un elemento fundamental para la retirada de las BZD es la motivación del paciente, se le debe aportar información sobre lo que es la dependencia, el síndrome de abstinencia y de los efectos desfavorables de las BZD cuando se consumen durante mucho tiempo como son la pérdida de memoria o el riesgo de caídas, con el fin de que se implique en la decisión de abandonar la medicación (Vicens y Fiol, 2008).

2.5. LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN EL USO RACIONAL DE LAS BZD, EN EL ANCIANO.

2.5.1. Introducción histórica a la Atención Farmacéutica.

Desde que la preparación del medicamento ha pasado del laboratorio de la oficina de farmacia a la industria farmacéutica, el papel del farmacéutico ha ido cambiando y ha pasado de ser un elaborador y dispensador de fármacos a un proveedor de servicios, de información y cuidados de la salud. El farmacéutico se ha ido responsabilizando junto con el paciente de que el tratamiento que este recibe sea lo más eficaz y seguro posible, contribuyendo de ese modo a que el paciente obtenga un buen resultado de su medicación, ya sea con o sin receta, mejorando así su calidad de vida (Barau, 2006; Hammerlein y col., 2007).

A principios de los años 70 el centro de la actividad del farmacéutico pasa del medicamento al paciente. En 1989 C Hepler y L Strand definen el concepto de *Pharmaceutical Care como el suministro responsable de la terapia farmacológica con el propósito de conseguir unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente*. Se traduce aquí como Atención Farmacéutica (AF) y es una forma nueva de orientar la profesión farmacéutica. En otras palabras podemos decir que prestando Atención Farmacéutica, el farmacéutico se responsabiliza del uso racional

de los medicamentos por parte de sus pacientes (Hepler y Strand, 1990; Faus, 2000; Barau, 2006).

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe de Tokio, considera que el concepto de Atención Farmacéutica se puede extender también al papel que el farmacéutico debe ejercer en la prevención de la enfermedad y en la provisión de la salud, junto con el resto del equipo sanitario; considerando los cambios en las necesidades asistenciales del paciente y de la comunidad. En este informe se admite que factores socioeconómicos influyen en la prestación sanitaria, en el uso racional de medicamentos y en el desarrollo de la AF (OMS, 1993).

La Atención Farmacéutica también fue definida como el seguimiento del tratamiento farmacológico del paciente, con dos objetivos claros:

1. Responsabilizarse con el paciente de que el medicamento le va hacer el efecto deseado, por el médico que lo prescribió o por el farmacéutico que lo indicó.
2. Estar atento para que a lo largo del tratamiento no aparezcan o aparezcan los mínimos problemas no deseados, y si aparecen, solucionarlos entre los dos o con la ayuda de su médico (Faus y Martínez-Romero, 1999)

2.5.2. Documentos de Consenso.

En el año 2001 se publica el Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica impulsado y coordinado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, y realizado por un grupo de expertos, donde se asume que Atención Farmacéutica es el conjunto de servicios sanitarios orientados al paciente y la definen como *“la participación activa del farmacéutico en la asistencia al paciente durante la dispensación y el seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico en colaboración con el médico y con otros profesionales sanitarios , para conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente”* (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 2001).

Con el fin de aunar las definiciones de términos y conceptos utilizados en los distintos aspectos de la práctica de la Atención Farmacéutica, en febrero de 2004, la Organización Farmacéutica Colegial impulsó la formación de un grupo de debate constructivo formado por representantes de distintas instituciones de todos los ámbitos de interés relacionados con AF, y con el compromiso de implicación en el proyecto, que pasó a denominarse Foro de Atención Farmacéutica (FORO).

Forman parte de FORO la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, las Sociedades Científicas de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), de Farmacia Comunitaria (SEFAC), y de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Fundación Pharmaceutical Care España, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y la Real Academia Nacional de Farmacia.

FORO trabajó con el objetivo de elaborar un documento que reflejase los enfoques, previsiones y pautas recomendadas de actuación en Atención Farmacéutica. En este Documento se intentó profundizar en todos aquellos aspectos que pueden potenciar el desarrollo práctico de la Atención Farmacéutica. La última actualización se ha realizado en 2007 (FORO, 2008).

El Documento de Consenso del Ministerio de Sanidad define la Atención Farmacéutica como la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, indicación y seguimiento farmacoterapéutico. Considera al paciente como el eje fundamental de la actividad farmacéutica.

El documento recoge entre las actividades de la Atención Farmacéutica:

- a. 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 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”.

- b. Consulta o Indicación Farmacéutica: “es el servicio profesional prestado ante la demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin saber qué medicamento debe adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un problema de salud concreto. Si el servicio requiere la dispensación de un medicamento, se realizará de acuerdo a los criterios de una buena dispensación.
- c. Seguimiento farmacoterapéutico: “es el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (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” (FORO, 2008).

2.5.3. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos de la medicación (RNM).

El documento de consenso define un Problema Relacionado con Medicamentos (PRM) como “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM).” Los PRM son elementos del proceso (entendiendo como tal todo lo que

acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir un RNM.

FORO propone un listado de PRM que pueden ser causa de RNM y entre ellos se encuentran: interacciones, características personales, probabilidad de efectos adversos y dosis, pauta y/o duración no adecuada.

Los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) se definen como “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos”. Además, se define “sospecha de RNM” como “aquella situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM”.

Clasificación de Resultados Negativos asociados con la Medicación (RNM):

Los RNM se clasifican en 6 categorías que se agrupan en 3 supracategorías de necesidad, efectividad y seguridad:

1. Necesidad:

- a. Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita
- b. Efecto de un medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

2. Efectividad:

- a. Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
- b. Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

3. *Seguridad:*

- a. Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
- b. Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento (FORO, 2008).

La edad avanzada, la polimedicación y la presencia de diferentes enfermedades son factores relacionados con la presencia de RNM en el paciente (Paulino y col., 2004; Baena y col., 2006; Vinks y col., 2006).

2.5.4. Información Personalizada del Medicamento, Incidencia e Intervención farmacéutica.

El documento de consenso define Información Personalizada del Medicamento (IPM) como la información que el farmacéutico aporta al paciente sobre su tratamiento en el proceso de dispensación, con el objetivo de alcanzar un uso efectivo y seguro del mismo.

En el trascurso del procedimiento de la dispensación puede surgir una circunstancia relacionada con la farmacoterapia que obligue a interrumpir el proceso de dispensación y pase a ser evaluado en un episodio de seguimiento. Consideramos el hecho como una *Incidencia*.

En el curso de la dispensación y ante la presencia de una incidencia el farmacéutico realizará una *Intervención Farmacéutica* que es la actuación dirigida a modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo utiliza o de las condiciones de uso, y que tiene como objetivo resolver un PRM/RNM.

FORO propone el siguiente listado de posibles intervenciones farmacéutica:

- Facilitar información.
- Ofrecer educación sanitaria.

- Derivar al médico comunicando el PRM/RNM.
- Derivar al médico proponiendo cambios en el tratamiento.
- Proponer otras modificaciones.
- Notificar a farmacovigilancia de acuerdo con la legislación vigente.

El farmacéutico registrará el resultado de su intervención que podrá ser aceptada o no por el paciente o por el médico. Además en entrevistas posteriores a la de la intervención, el farmacéutico debe registrar el resultado de la misma: resolución del PRM/RNM y actuación en prevención de RNM (FORO, 2008).

La atención farmacéutica tiene especial importancia en los ancianos por ser población en aumento, con muchos problemas de salud, polimedicados y con especial sensibilidad a los fármacos lo que puede ocasionar la aparición de problemas relacionados con los medicamentos (Vilaplana, 2009; Barberá y col., 2008).

En uno de los primeros estudios (Munroe y col., 1997) sobre la intervención del farmacéutico en la atención al anciano, el farmacéutico proporcionaba educación sanitaria y monitorización sistemática al paciente y comunicación regular con el médico para prevenir posibles problemas relacionados con los medicamentos. Esta intervención disminuyó substancialmente los costes totales en el cuidado de la salud del paciente anciano.

En 2001 se realizó el primer ensayo clínico multicéntrico en el que intervenían siete países europeos con el fin de investigar los efectos de la aplicación de la atención farmacéutica por el farmacéutico comunitario a pacientes mayores de 65 años. En la mayoría de los países los pacientes intervenidos informaron tener un mejor control de su medicación y obtener un ahorro en los costes (Bernsten y col., 2001).

El programa Medicare en 2003 analizaba el beneficio económico de la intervención del farmacéutico comunitario en la atención al anciano y concluía que

se trataba de una intervención coste efectiva, en la que se mejoraba la prescripción inadecuada, el cumplimiento terapéutico y disminuía la morbi-mortalidad relacionada con los fármacos (Etemad y Hay, 2003). Parece que la atención farmacéutica al anciano proporciona beneficios como cumplimiento terapéutico, disminuye los problemas relacionados con los medicamentos y los costes en el cuidado de la salud.

El concepto de Atención Farmacéutica es el que se está desarrollando en la mayoría de países avanzados durante los últimos años y está siendo percibido como la respuesta sanitaria a una necesidad social, tal como es la de ayudar a los pacientes a obtener el máximo beneficio de su farmacoterapia (Faus, 2000).

El farmacéutico, de oficina de farmacia, por sus conocimientos en farmacoterapia y por su cercanía y accesibilidad, se encuentra en una situación privilegiada para aconsejar en pacientes mayores de 65 años el uso correcto que deben hacer de las BZD, realizando una intervención farmacéutico-paciente-médico si lo considera necesario.

Esta función específica de los farmacéuticos dentro del sistema sanitario para ayudar al paciente a hacer un mejor uso del medicamento debe ser más plenamente reconocida (Hämmerlein y col., 2007).

-Antecedentes Bibliográficos-

3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Las BZD constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en las últimas décadas a nivel mundial (Verster y col., 2007; Bejarano y col., 2008) para las patologías del insomnio y la ansiedad.

El uso de BZD en las personas mayores se considera irracional y excesivo (Aguilera, 2004; Calero y col., 2009a). El 20-25% de los ancianos las consumen para paliar los síntomas de la ansiedad, el insomnio u otras patologías, y de ellos las tres cuartas partes son consumidores crónicos (Lechevallier y col., 2003).

Los efectos adversos de estos fármacos pueden dar lugar, entre otros, a somnolencia durante el día, incoordinación motora, mareos o confusión, los cuales pueden ser causa de caídas con riesgo de fractura. El uso de BZD, ha sido identificado como un importante factor de riesgo para las caídas accidentales, (Petrovich y col., 2003). Asimismo, su uso indiscriminado durante más tiempo del aconsejado por la AGEMED, es susceptible de producir en el paciente tolerancia y dependencia. Aproximadamente, el 35% de los pacientes tratados con BZD durante más de 4 semanas desarrolla dependencia física (Pecknold y col., 1988; Martindale, 2008).

Las personas mayores, sufren cambios fisiológicos y metabólicos que pueden ocasionar un aumento de los problemas relacionados con los medicamentos (Sepúlveda y col., 2002). Estos cambios metabólicos, influyen en la elección de la BZD más adecuada para su edad, siendo éstas las de metabolismo conjugativo como el lorazepam.

Diferentes estudios, han puesto en evidencia el mal uso que se hace de las BZD en los pacientes ancianos en general en los países desarrollados, y particularmente en la Comunidad Valenciana, al utilizar las menos adecuadas metabólicamente para su edad o durante un tiempo mayor del aconsejado (Velert y col., 2006; Barberá y col., 2008).

La retirada de las BZD una vez instaurado el tratamiento durante un largo período de tiempo, es un trabajo que presenta dificultad por lo complicado del mismo. Hay estudios que evalúan las diferentes estrategias para reducir el consumo de BZD. La mayoría de estos trabajos se han realizado desde los ambulatorios, con la implicación directa del médico en intervenciones estructuradas actuando desde distintos planos (Smith y col., 2002; Jorgensen, 2007; Stewart y col., 2007; Wang y col., 2001), pero hay escasos estudios para mejorar el uso de las BZD, realizados por iniciativa primera del farmacéutico desde la oficina de farmacia.

Este estudio pretende no sólo adecuar el uso de las BZD (tratando principalmente de eliminar el medicamento si se usa más tiempo del aconsejado, o que el paciente pase a utilizarlo de modo esporádico), sino que en el caso de que el paciente no pueda prescindir de la BZD, utilice al menos la más adecuada metabólicamente para su edad (lorazepam) y/o la dosis mínima eficaz.

El presente trabajo se plantea para tratar de adecuar el uso de las BZD en las personas mayores desde la oficina de farmacia, que es el establecimiento sanitario más accesible al paciente y donde necesariamente ha de acudir a retirar su medicación, manteniendo en la mayoría de las ocasiones un contacto regular con el farmacéutico. Esta circunstancia sugiere que la actuación profesional del farmacéutico sobre el anciano consumidor de BZD, puede mejorar el uso de estos fármacos.

Desde la oficina de farmacia, se puede ofrecer al paciente la información sanitaria necesaria sobre el uso correcto de las BZD, así como sus posibles interacciones, efectos secundarios y tiempo máximo de uso según la indicación para la que fue prescrita. Al mismo tiempo, puede realizar las intervenciones farmacéuticas necesarias para tratar de adecuar la utilización de la BZD, contando siempre con la indicación del médico.

Con la realización de un estudio simple ciego se puede valorar al final del estudio, si la intervención del farmacéutico ha sido satisfactoria, mejorando el uso de

-Justificación del Trabajo-

las BZD en los pacientes del grupo intervenido, y redundar en un cambio favorable de la situación funcional y cognitiva del paciente y una mejora de sus reacciones adversas.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La inadecuada prescripción y dispensación de benzodiacepinas (BZD) en el anciano puede conducir a una excesiva duración del tratamiento o a la utilización de las BZD menos adecuadas con consecuencias adversas para el paciente. La intervención del farmacéutico puede conseguir adecuar la prescripción médica de BZD.

OBJETIVOS

1. Analizar, desde las oficinas de farmacia participantes, la utilización de benzodiazepinas ansiolíticas (N05BA) e hipnóticas y sedantes (N05CD) en población mayor de 65 años.

2. Comprobar si la intervención del farmacéutico mejora el uso de las BZD, con la intención de:
 - Utilizarlas el tiempo estrictamente necesarios.
 - Disminuir las dosis paulatinamente, (hasta abandono o uso esporádico).
 - En uso continuado, que se utilice la mas adecuada para su edad, (farmacocinética).

3. Estudiar si la mejora del uso de las BZD, repercute en el estado de salud del paciente:
 - Reduciendo los efectos adversos.
 - Mejorando el deterioro cognitivo y la situación funcional.

5. METODOLOGÍA Y PACIENTES

5.1. BREVE HISTORIA DEL PROYECTO. ANTECEDENTES.

El presente trabajo de investigación ha sido financiado por la Conselleria de Empresa Universidad y Ciencia con el título: “Estudio sobre la adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana: Intervención del farmacéutico comunitario en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente anciano” (GV05/179, 2005-2007) siendo la investigadora principal la profesora Dra. Lucrecia Moreno Royo. El importe concedido ha sido destinado, principalmente, a subvencionar la labor de los farmacéuticos comunitarios participantes.

Las entidades colaboradoras en el proyecto han sido: el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia MICOV, la Universidad Cardenal Herrera CEU, el Hospital de la Ribera y la Sociedad Levantina de Geriátrica y Gerontología.

Este trabajo de investigación se planteó partiendo de los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo sobre las prescripciones oficiales realizadas durante los años 2000-2003 en la Comunidad Valenciana en el que se obtuvo un resultado de más de 15 millones de recetas de BZD prescritas en este período y de las cuales el 65% fueron dispensadas con recetas de pensionistas (Barberá y col, 2008).

Se realizó en primer lugar, un estudio longitudinal observacional prospectivo del uso de BZD en una única farmacia de Valencia donde se recogieron los datos de los pacientes que utilizaban BZD durante los meses de junio y julio de 2005 con el fin de averiguar especialmente en los mayores de 65 años, si se estaban utilizando los principios activos más adecuados para su edad, el tiempo de utilización, las interacciones con otros medicamentos y la posible aparición de reacciones adversas. En los resultados generales aparecieron la utilización de las BZD durante un tiempo superior al aconsejado por la AGEMED y la prescripción del principio activo no fue siempre la más adecuada para la edad del paciente, lo que llevó a pensar en la necesidad de una estrategia de acción multidisciplinar médico-farmacéutico para

tratar de paliar estos problemas. Los resultados fueron presentados al IV Congreso Nacional de Atención Farmacéutica realizado en Valencia (Velert y col., 2005).

5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Basándonos en los resultados del estudio preliminar, se diseñó la metodología a seguir, para realizar un estudio longitudinal observacional prospectivo mucho más amplio. Durante el otoño de 2005 fue pilotada esta metodología por un grupo formado por 24 farmacéuticos de la SFaC-CV (Sociedad de Farmacia Comunitaria de la Comunidad Valenciana) y pertenecientes a 17 farmacias de la Comunidad Valenciana. Recogieron datos durante los meses de octubre, noviembre y diciembre de 2005 (Velert y col., 2006). Los farmacéuticos participantes junto con los responsables del estudio consensuaron el material y la metodología empleados y se procedió a proyectar definitivamente el trabajo como Estudio Controlado Simple Ciego.

5.3. FARMACIAS PARTICIPANTES. FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO.

El presente trabajo es un Estudio Controlado Simple Ciego que ha sido realizado en 12 oficinas de farmacia de la Comunidad Valenciana desde Febrero de 2006 a Febrero 2008 y financiado por la Conselleria de Empresa, Universidad y Ciencia GV05/179 (2005-2007).

Para participar en el estudio ha sido necesario realizar un curso sobre “Benzodiazepinas y ancianos” organizado por la Universidad Cardenal Herrera CEU con la colaboración de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Valencia y Castellón y acreditado por la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES).

En el curso se abordaron los siguientes puntos:

- Nociones básicas del tratamiento farmacológico en geriatría. Conferencia impartida por el Dr. Juan Antonio Avellana; especialista en geriatría del Hospital La Ribera. Alzira.
- Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Utilización en el paciente mayor. Conferencia impartida por la Dra. Lucrecia Moreno del departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología de la Universidad Cardenal Herrera CEU.
- Atención Farmacéutica en el paciente mayor. Conferencia impartida por la Dra. Alicia López del departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología de la Universidad Cardenal Herrera CEU.
- Explicación del proyecto de investigación. Realizado por Dña. Josefina Velert, Lda. en Farmacia y el Dr. Luis Salar.

La última parte del curso consistió en exponer la metodología del estudio presentando el material necesario para llevar a cabo las entrevistas y la realización de los tests, e indicar los diferentes tipos de intervención que se podrían llevar a cabo para mejorar el uso de la BZD en personas mayores.

Se les presentó el proyecto del trabajo a 45 farmacéuticos asistentes al curso de “Benzodiazepinas y ancianos” y de ellos, han participado en el estudio un total de 18 farmacéuticos vinculados a 12 farmacias de la Comunidad Valenciana. De ellas, 10 pertenecieron a Valencia y provincia, 1 a Castellón y 1 a la provincia de Alicante. En 5 ciudades el censo poblacional superaba los 200.000 habitantes (4 de Valencia y 1 de Castellón), fue superior a 7000 en 3 farmacias e inferior a 5000 en las restantes.

5.4. POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se han incluido aquellos pacientes mayores de 65 años residentes en la Comunidad Valenciana que acuden de forma regular a las farmacias participantes y demandan benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos (N05BA) o hipnóticos y sedantes (N05CD) según clasificación ATC, obtenida en el Catálogo de Medicamentos del Consejo de Colegio Oficiales de Farmacéuticos y que acceden a participar. No se han tenido en cuenta a los pacientes que utilizaban análogos de las BZD.

Se han excluido del estudio aquellos pacientes con dificultad para hacer seguimiento como aquellos de paso y los enfermos terminales, los diagnosticados de patología psiquiátrica por ser un grupo de pacientes más complicado en su diagnóstico y tratamiento y aquellos pacientes que utilizasen las BZD de forma intermitente o esporádica debido a que están utilizadas correctamente (Llorente y col, 2000; Dailly y Bourin, 2008; Documento de consenso estrés e insomnio, 2009) minimizando considerablemente, con este modo de uso, el problema de tolerancia y dependencia. (Hurlé, 2008).

5.5. PLANIFICACIÓN Y DESARROLLO DEL ESTUDIO.

El estudio se ha llevado a cabo durante dos años. En el primer año se abren fichas a los pacientes mayores de 65 años que van a la oficina de farmacia a demandar, mediante su correspondiente receta, BZD de los subgrupos N05BA (ansiolíticos) y/o N05CD (hipnóticos y sedantes) y que aceptan participar. Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión pasan a formar parte del estudio como grupo control o grupo intervención según el orden de una lista randomizada de ceros y unos generada mediante la función “Aleatorio ()” del programa Excel®. El paciente que corresponde con el número 0 se incluye en el grupo control y el correspondiente al número 1 pasa a formar parte del grupo intervención. Al grupo

intervención se le cita cada tres meses para hacer el seguimiento hasta completar un año.

Durante el segundo año no se abren más fichas nuevas pero se termina el seguimiento de las abiertas durante el primer año. Se comienza la recogida de datos en Febrero de 2006.

Durante el primer año se llevan a cabo las siguientes tareas:

5.5.1. Abrir hoja de registro desde el mostrador.

Los datos del paciente que solicita alguna de las BZD en estudio, y que accede a participar en el mismo podemos obtenerlos de la tarjeta SIP o de la misma receta que presenta el paciente para retirar la medicación y mediante preguntas realizadas directamente al propio paciente. Estos datos se recogen mediante una hoja de registro o ficha de mostrador, (fig. 4), que incluye los siguientes datos:

- Datos del paciente: nombre, edad y sexo; así como el nº de teléfono para poder localizar al paciente si es incluido en el estudio.
- Datos de la BZD: nombre de la especialidad farmacéutica y código nacional.
- Médico prescriptor: médico de primaria, psiquiatría u otra especialidad.
- Indicación: ansiedad, insomnio, no sabe, otros.
- Tiempo de uso: desde cuándo lo toma (menos de 1 mes, de 1-3 meses, de 4-6 meses, de 7-12 meses, más de 1 año) y hasta cuándo (1 mes, 2 meses, 3 meses, hasta nueva orden, indefinidamente, no lo sabe).
- Dosis: la que toma el anciano habitualmente. Los ancianos deben tomar, en general, la mitad de la dosis de un adulto.
- Efectividad: anotar la respuesta a la pregunta “¿cómo le va?”: bien, regular, mal (no nota mejoría), según la subjetividad del paciente.

- Abandono de la BZD por su cuenta. Si lo ha dejado y se ha encontrado peor cuando no la ha tomado. Posible síndrome de abstinencia.
- Toma alcohol: sí, no, solo con las comidas. El alcohol puede potenciar los efectos depresivos de las BZD.
- Otros medicamentos (interacciones): anotar los medicamentos que el paciente recuerda que toma, y que pueden interactuar con BZD.
- Reacciones adversas: Aparición de somnolencia, confusión, mareo, falta de coordinación o de estabilidad, caídas, pérdida de memoria, otras. Se registran aquellas RAM más frecuentes, atribuidas a las BZD.

Se rellena una hoja por cada tipo de BZD que utilice el paciente.

Benzodiacepinas	Fecha:	Teléfono:			
Medicamento solicitado: CN:	Nombre				
Paciente:	Edad	Sexo <i>Hombre</i> <input type="checkbox"/> <i>Mujer</i> <input type="checkbox"/>			
Médico prescriptor: <i>Atención primaria</i> <input type="checkbox"/> <i>Psiquiatra</i> <input type="checkbox"/> <i>Otro especialista</i> <input type="checkbox"/>					
Para que lo toma: <i>Insomnio</i> <input type="checkbox"/> <i>Ansiedad</i> <input type="checkbox"/> <i>No sabe</i> <input type="checkbox"/> <i>Otros</i> <input type="checkbox"/>					
¿Cuánto toma al día?: $\frac{1}{2}$ <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 $\frac{1}{2}$ <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> <i>A demanda</i> <input type="checkbox"/>					
¿Desde cuando lo toma?: <i>No recuerda</i> <input type="checkbox"/> <i>< 1 mes</i> <input type="checkbox"/> <i>1-3 meses</i> <input type="checkbox"/> <i>4-6 meses</i> <input type="checkbox"/>					
<i>7-12 meses</i> <input type="checkbox"/> <i>>12 mes</i> <input type="checkbox"/>					
¿Hasta cuando tiene que tomarlo?: <i>No sabe</i> <input type="checkbox"/> <i>Hasta nueva orden</i> <input type="checkbox"/>					
<i>Indefinidamente</i> <input type="checkbox"/> <i>3 meses</i> <input type="checkbox"/> <i>2 meses</i> <input type="checkbox"/> <i>1 mes</i> <input type="checkbox"/>					
¿Como le va?: <i>Muy bien</i> <input type="checkbox"/> <i>Regular</i> <input type="checkbox"/> <i>No nota mejoría</i> <input type="checkbox"/> <i>Mal</i> <input type="checkbox"/>					
¿Ha probado a dejar el medicamento? <i>No</i> <input type="checkbox"/> <i>Sí</i> <input type="checkbox"/>					
(Si contesta si) ¿Se ha encontrado peor cuando no lo ha tomado? <i>No</i> <input type="checkbox"/> <i>Sí</i> <input type="checkbox"/>					
¿Toma alcohol?: <i>No</i> <input type="checkbox"/> <i>Sí</i> <input type="checkbox"/> <i>Solo con las comidas</i> <input type="checkbox"/>					
Reacciones adversas		Otros medicamentos			
<input type="checkbox"/>	Somnolencia	<input type="checkbox"/>	Analgésicos opiáceos	<input type="checkbox"/>	Clozapina
<input type="checkbox"/>	Confusión	<input type="checkbox"/>	Ansiolíticos	<input type="checkbox"/>	Disulfirán
<input type="checkbox"/>	Falta de coordinación motora	<input type="checkbox"/>	Antidepresivos	<input type="checkbox"/>	Diltiazem
<input type="checkbox"/>	Perdida de memoria	<input type="checkbox"/>	Antifúngicos azólicos	<input type="checkbox"/>	Heparina
<input type="checkbox"/>	Desorientación	<input type="checkbox"/>	Antihistamínicos sed.	<input type="checkbox"/>	Hipnóticos
<input type="checkbox"/>	Mareo	<input type="checkbox"/>	Antituberculosos	<input type="checkbox"/>	Macrólidos
<input type="checkbox"/>	Otras	<input type="checkbox"/>	β -Bloqueantes	<input type="checkbox"/>	Omeprazol
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Carbamazepina	<input type="checkbox"/>	Valproico
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Cimetidina	<input type="checkbox"/>	Verapamilo
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	

Fig. 4: Hoja de Registro. Ficha de mostrador

5.5.2. Inclusión en el estudio.

Al paciente que cumpla los criterios de inclusión, se le comunica que puede participar en el estudio. Si acepta participar se le invita a pasar por la farmacia, con todos los medicamentos que toma habitualmente, a lo largo de la semana en un horario determinado.

5.5.3. Primera cita.

Es recomendable que la entrevista se realice en un espacio físico que tenga privacidad y confidencialidad (la conocida como Zona de Atención Personalizada o ZAP). El paciente pasará a formar parte del grupo control o intervención según el orden de la lista randomizada (Fig. 5). En cualquiera de los dos casos se debe:

- Abrir la ficha de seguimiento farmacoterapéutico tomando los datos referentes a los problemas de salud y a la medicación del paciente según el Método DADER (Fig. 6). Éste método recoge los datos personales del paciente (nombre, edad, sexo, estudios, dirección, teléfono y nombre del médico de atención primaria que le atiende), los datos relativos a la salud del paciente comenzando por aquellos que más le preocupan y por último los datos relacionados con la medicación que lleva el paciente incluyendo la posología y la duración del tratamiento (Machuca, 2003).
- Rellenar los test de Pfeiffer y de Siu y Reuben, así como el test de Reacciones Adversas diseñado para el presente trabajo (Fig. 7, 8).
- Recoger la hoja firmada de protección de datos (Fig. 9) y unir a todos esta documentación las fichas (Fig. 4) que abrimos en su día desde el mostrador de cada una de las BZD que utiliza el paciente.

Sólo a los pacientes en seguimiento se les informa sobre el tiempo adecuado de uso de BZD y su correcto uso así como del riesgo de tolerancia y dependencia si sobrepasan la dosis o el tiempo prescritos. Se les hace también entrega del tríptico

(Fig. 10) con los consejos sobre utilización de BZD y se les informa del seguimiento que les haremos cada tres meses hasta completar el año previa cita personal o telefónica.

A los pacientes del grupo control se les indica que se les avisará en el plazo de un año para realizar una nueva entrevista y pasar de nuevo los tests.

Nº paciente	Rand.	Nombre del paciente	1ª visita	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	1						
2	1						
3	0						
4	1						
5	0						
6	0						
7	1						
8	0						
9	0						
10	0						
11	1						
12	1						
13	0						
14	1						
15	1						
16	1						
17	1						
18	0						
19	0						
20	1						
21	0						
22	1						
23	0						
24	0						
25	0						
26	0						
27	0						
28	1						
29	1						
30	0						
31	1						
32	0						
33	1						
34	1						
35	1						
36	0						
37	1						
38	1						
39	0						
40	0						
41	0						
42	1						
43	1						
44	0						
45	0						

Fig. 5: Lista randomizada.

Escala de Siu y Reuben (0-6):

Fecha inicial:

Fecha final:

¿Es usted capaz de:

1. Realizar actividad física intensa, como caminar largas distancias, correr, practicar tenis, ciclismo o natación?.....
2. Realizar trabajos fuertes en la casa, como limpiar ventanas, paredes o suelos?.....
3. Ir a comprar alimentos o ropa?.....
4. Utilizar medios de transporte?.....
5. Bañarse o ducharse?.....
6. Vestirse (ponerse una camisa y atarse los botones o ponerse los zapatos?.....

Cada ítem tiene 2 respuestas posibles:

- a. Capaz de hacerlo solo y sin ayuda de otra persona
- b. Incapaz de hacerlo, o capaz de hacerlo con ayuda o supervisión de otra persona

La respuesta a) capaz de hacerlo = 1 punto

La respuesta b) incapaz de hacerlo = 0 puntos

Escala de Pfeiffer (0-10):

Fecha inicial:

Fecha final:

1. ¿Qué día es hoy (mes/día/año)?.....
2. ¿Qué día de la semana es hoy?.....
3. ¿En qué lugar estamos? Vale cualquier descripción correcta del lugar.....
4. ¿Cuál es su número de teléfono? Si no tiene teléfono ¿Cuál es su dirección completa?.....
5. ¿Cuántos años tiene?.....
6. ¿Dónde nació?.....
7. ¿Cuál es el nombre del presidente del gobierno español?.....
8. ¿Cuál es el nombre del presidente anterior?.....
9. ¿Cuál es / era el apellido de su madre?.....
10. ¿Reste de tres en tres desde 20? Realizar tres restas.

Cualquier error hace la respuesta errónea.

Figura.7: Test Pfeiffer y Siu-Reuben.

Test de Reacciones Adversas

Fecha inicial:

Fecha final:

En los últimos meses nota si:

- 1- ¿Tropieza con más frecuencia que antes?
- 2- ¿Ha sufrido alguna caída?
- 3- ¿Se quema o corta en la cocina con más frecuencia?
- 4- ¿Tiene somnolencia durante el día?
- 5- ¿Le cuesta concentrarse, seguir una conversación?
- 6- ¿Nota pérdida de memoria?
- 7- ¿Tiene problemas para retener la orina?

Las respuestas deben de ser, "Si" o "No".
Le daríamos un punto por cada respuesta afirmativa.

Figura.8: Test Reacciones Adversas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Esta farmacia pertenece al conjunto de farmacias que junto con la Universidad Cardenal Herrera-CEU, la Consellería de Sanidad y el MICOE está realizando un estudio sobre el modo en que se están utilizando actualmente las benzodiazepinas (ansiolíticos, tranquilizantes e hipnóticos), la dosificación, el tiempo de utilización, las posibles interacciones con otros medicamentos y la aparición de reacciones adversas con el fin de que se haga un mejor uso de este grupo de fármacos.

Solicitamos su consentimiento para incluir sus datos en nuestro fichero de clientes en el grupo de estudio y poder realizarle un seguimiento durante el periodo de un año.

.....

D./Dña.....

He sido informado/a y consiento que mis datos de carácter personal sean archivados por la FARMACIA en su fichero de clientes referido a consumo de medicamentos, enfermedades crónicas y parámetros analíticos con objeto de detectar y estudiar posibles problemas relacionados con mi medicación.

Se me informa igualmente de mi derecho de acceso a rectificación, cancelación, oposición a mis propios datos y de que no serán transferidos a ninguna empresa o persona a este estudio

Firma

Fecha

Figura 9. Hoja de consentimiento informado.

TRIPTICO INFORMATIVO



Recomendaciones para la reeducación del sueño

No ir a la cama hasta que no tenga sueño.

El dormitorio debe utilizarlo solo para dormir, evitar leer, ver la TV, comer etc.

Si no concilia el sueño en 20-30 minutos, levantarse y cambiar de habitación.

Reducir la siesta a 30 minutos al principio de la tarde.

Dietas hipocalóricas para personas obesas.
Separación de un mínimo de 2 horas entre la cena y acostarse.

Evitar comidas copiosas.

Evitar consumo de alcohol, café o tabaco antes de dormir.

Ambiente relajado, comodidad en la cama, reducir la luz, los ruidos y las temperaturas extremas.

Recuerde:

Estos medicamentos deben ser prescritos por su médico.

No sobrepasar la dosis prescrita.

Utilizarlos el menor tiempo posible.

Suspender el tratamiento gradualmente.

No tomar bebidas alcohólicas.

Consulte si toma otros medicamentos con su médico o farmacéutico.

Tenga cuidado al conducir o manejar maquinaria peligrosa.

Produce reacciones adversas: somnolencia, sedación, dificultad de concentración, tropiezos, caídas etc.

Necesitan receta medica para su dispensación.



Figura 10. Tríptico Informativo.

BENZODIAZEPINAS

Tome estos medicamentos solamente si han sido **prescritos por su médico**. No los tome por recomendación de amigos o familiares.

No sobrepase la dosis recomendada por su médico. Los ancianos son más sensibles a estos medicamentos y deben tomar la mitad de la dosis de un adulto joven.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Según recomendación de la Agencia Española del Medicamento, no debe ser superior a cuatro semanas para el insomnio ni a 8 ó 12 semanas para la ansiedad incluyendo el tiempo necesario para la retirada gradual del medicamento.

La administración de estos medicamentos puede desarrollar tolerancia y dependencia física y psíquica. **La suspensión del tratamiento debe realizarse poco a poco** ya que la suspensión brusca puede dar lugar a fenómenos de rebote (cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, irritabilidad, etc.)

No tome bebidas alcohólicas con estos medicamentos, puede aumentar su efecto sedante. Las benzodiazepinas también aumenta su efecto sedante si se toman con otros medicamentos que actúen sobre el Sistema Nervioso Central (antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, analgésicos narcóticos, anestésicos o antihistamínicos). **Consulte siempre con su médico o farmacéutico si toma otros medicamentos.**

Estos medicamentos **pueden producir: somnolencia, sedación, dificultad de concentración** (Tenga cuidado al conducir, manejar maquinaria peligrosa y en las personas mayores cuidado con los tropiezos, caídas y pequeños accidentes domésticos), confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, pérdida de memoria etc. Consulte con su médico o farmacéutico la presencia de alguna reacción adversa.

Estos medicamentos **necesitan receta para su dispensación** en la farmacia así como la presentación del **D.N.I.** de la persona que retira la medicación.

Figura 10 bis. Tríptico Informativo.

5.5.4. Estudio de la medicación general.

Se estudia toda la medicación del paciente y especialmente todo lo relacionado con la BZD: dosis, tiempo de utilización, reacciones adversas manifestadas y posibles interacciones con otros medicamentos.

5.5.5. Seguimiento.

El seguimiento se realiza cada tres meses durante un año. En cada entrevista se pone al día la medicación general del paciente y especialmente los datos relativos a la BZD (Fig.11). En la última entrevista se le volverá a repetir los tests.

FICHA DE BZD GRUPO INTERVENCIÓN	
Nombre del Paciente	
Benzodiazepina	CN
Fecha	
¿Ha probado a dejar el medicamento?	
(Si contesta si) ¿Se ha encontrado peor cuando no lo ha tomado?	
¿Qué dosis toma al día?:	
¿Como le va?:	
¿Ha utilizado alguna alternativa a la Benzodiazepina?	
¿Toma alcohol?	
Reacciones adversas	Otros medicamentos

Figura 11. Ficha de seguimiento de BZD.

5.5.6. Intervención con carta al médico (Fig. 12, 13)

Explicando el estudio que se está llevando a cabo y la participación en el mismo de las distintas entidades científicas y sanitarias así como una carta con los problemas relacionados con la medicación (PRM) que presente el paciente. Si el paciente no acepta la intervención por medio del médico, el farmacéutico puede tratar de intervenir directamente con el paciente.

Estimado Dr.

Nos ponemos en contacto con usted para informarle del *Estudio sobre la adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana*. Financiado por la Conselleria de Empresa, Universidad y Ciencia GV05/179 (2005-2007) y llevado a cabo por un grupo multidisciplinar de investigadores de la Universidad Cardenal Herrera-CEU, Conselleria de Sanidad, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, Hospital La Ribera y Sociedad Levantina de Geriátrica y Gerontología. El objetivo de proyecto es mejorar la utilización de estos principios activos en la población mayor mediante la intervención multidisciplinar entre el farmacéutico comunitario y el médico. El trabajo multidisciplinar ha demostrado múltiples beneficios en la atención al anciano. Los resultados de diversos estudios ponen de manifiesto que las benzodiazepinas aumentan el riesgo de caídas y deterioro funcional en el anciano. Entre las benzodiazepinas para uso en el anciano se recomiendan aquellas con metabolismo conjugativo, ya que la otra vía metabólica de las benzodiazepinas en el hígado, la oxidativa, se deteriora con el envejecimiento. Por otra parte se recomienda no usar benzodiazepinas de vida media larga en los ancianos, sobre todo si se prescriben como hipnótico. Es por ello que los medicamentos de este grupo más recomendados para la población mayor serían los que contienen el principio activo **lorazepam**. Sin embargo, en una revisión sobre la prescripción de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana, llevada a cabo previamente por nosotros y que se adjunta, seguían siendo las benzodiazepinas de metabolismo oxidativo las más prescritas en los mayores. En el estudio, el farmacéutico comunitario colaborará en la detección de efectos adversos, interacciones o problemas derivados de la adecuación de la prescripción, informándole de ello para que valore según su criterio, la modificación o no del tratamiento, quedando a su disposición para tenerle informado de la evolución de la medicación.

Atentamente.

Dr. Juan Antonio Avellana
Especialista en Geriátrica
Presidente de la Sociedad Levantina
de Geriátrica

Dña. Lucrecia Moreno
Profesora de Farmacología
UCH-CEU

Figura 12. Carta al Médico.



Estudio sobre la adecuación de la prescripción de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana.

Se ha realizado un estudio retrospectivo de las prescripciones oficiales realizadas durante los años 2000-2003. Durante este periodo se han prescrito anualmente más de 4 millones de recetas de benzodiazepinas en la Comunidad Valenciana, de estas, el 65% fueron dispensadas con recetas de pensionista.

En ancianos, el aclaramiento (hepático y renal) se encuentra reducido y la semivida plasmática de los fármacos aumentada. Este retraso en la eliminación puede intensificar o prolongar los efectos del fármaco y producir un deterioro de las funciones cognitivas y motoras.

El elevado consumo de benzodiazepinas de metabolismo oxidativo (diazepam, alprazolam, etc) en la población anciana puede aumentar la probabilidad de sufrir reacciones adversas como sedación excesiva, caídas y fracturas asociadas, con el consecuente deterioro funcional y pérdida de calidad de vida. Esto no ocurre con las **benzodiazepinas que se eliminan por conjugación (lorazepam)** ya que este mecanismo no se ve tan modificado por la edad.

Además, según la circular nº 3/2000 de la Agencia Española del Medicamento limita la duración del tratamiento con benzodiazepinas a un máximo de 4 semanas para el insomnio y de 8 a 12 semanas para la ansiedad incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

En conclusión, debería reevaluarse la administración de benzodiazepinas en pacientes ancianos tanto en el número de prescripciones como en el tipo de benzodiazepinas a prescribir.

Figura 13. Carta al Médico.

5.5.7. Registro de la intervención.

Se registra la intervención realizada y si ha sido aceptada y resuelta, de modo que al final del trabajo podamos contabilizar los tipos de intervención necesarios para los resultados obtenidos.

5.6. INTERVENCIONES CON EL PACIENTE.

El farmacéutico realiza una intervención informativa sobre las BZD en la primera entrevista con el paciente del grupo intervención. Hace entrega del tríptico sobre uso racional de las BZD en el anciano, elaborado a tal fin, para mejorar la educación sanitaria sobre este grupo de medicamentos y sobre el insomnio (Fig. 10).

Una vez estudiada la medicación del paciente, se interviene si aparece algún problema que pueda estar relacionado con la necesidad, efectividad o seguridad de la BZD en sí misma o por el uso concomitante de otros medicamentos.

El farmacéutico interviene ante un PRM/RNM de :

Efectividad:

Al paciente le va regular, mal o no nota mejoría con la BZD. Es un RNM de inefectividad posiblemente cuantitativa debido a la tolerancia que ha desarrollado el medicamento después de un tiempo de uso.

Seguridad:

El uso de las BZD más tiempo del aconsejado por la AGEMED, es un PRM que puede causar un resultado negativo de la medicación (RNM) de seguridad. Al utilizar un medicamento no necesario, puede dar lugar a interacciones de las BZD con otros medicamentos utilizados por las personas mayores, especialmente si son depresores del SNC, dando lugar a la aparición de efectos no deseados, o causando el uso de estas BZD, reacciones adversas *per se*.

El uso de BZD distintas al lorazepam en personas mayores, parece no ser lo más adecuado atendiendo a su metabolismo y podría ser la causa que diese lugar a un RNM de seguridad.

El farmacéutico interviene principalmente con carta al médico, cuando el paciente utilice una BZD distinta a lorazepam o bien utilice cualquier BZD más tiempo del aconsejado por la AGEMED, teniendo en cuenta:

- Si el paciente utiliza lorazepam, que considere la posibilidad de reducir dosis hasta eliminación total del medicamento o uso esporádico del mismo.

- Si la BZD que utiliza el paciente es distinta al lorazepam, se actuara enviando carta al médico para que estudie la posibilidad de reducir dosis hasta eliminación de la BZD o considere el cambio por lorazepam. Si acepta cambio a lorazepam esperar un tiempo prudencial (3 meses) y si el paciente continúa utilizándola BZD, enviar una segunda carta con el fin de tratar de reducir dosis hasta eliminar, si es posible, el medicamento. La prescripción de BZD que se eliminan por metabolismo oxidativo debería reevaluarse y modificarse por otras de metabolismo conjugativo (lorazepam) en las personas mayores (Barberá y col., 2008; Hurlé, 2008).

- Cuando es la primera vez que se le indica al paciente la BZD, esperar un tiempo prudencial (3 meses) y si sigue utilizando el medicamento, se interviene con carta al médico para que trate de cambiar a lorazepam, reducir dosis, y/o eliminar medicamento.

Ante cualquier PRM/RNM el farmacéutico interviene según la situación del paciente.

El paciente es remitido al médico prescriptor para su evaluación. Se utiliza un modelo de carta estándar (Fig. 12, 13) junto con otra carta concreta exponiendo la situación personal del paciente. Estas cartas se entregan al médico por mediación del paciente.

El farmacéutico interviene directamente en la reducción de dosis o eliminación de la BZD, en el caso que el paciente desee intentar eliminar la BZD por su cuenta, con el fin de que la disminución de la dosis se haga paulatina y no bruscamente de forma inadecuada. Se aconseja la reducción de forma lenta disminuyendo la dosis diaria aproximadamente un 25% y en intervalos de 2 a 4 semanas decidiendo la velocidad de la retirada el propio paciente según la respuesta obtenida. Si aparecen síntomas de abstinencia molestos, se mantiene la dosis durante un tiempo más prolongado antes de la siguiente reducción.

En el curso de la deshabitación, el farmacéutico puede aconsejar el apoyo con otras alternativas como fitoterapia o medicamentos que puedan dispensarse sin receta.

El farmacéutico nunca interviene directamente cambiando una BZD por otra.

Si nuestra intervención no es aceptada de ningún modo por el paciente, se le sigue citando cada 3 meses para revisar las fichas hasta completar el año. El paciente tal vez no acepte la intervención del farmacéutico en una primera entrevista, pero puede cambiar de opinión en entrevistas posteriores.

El farmacéutico puede realizar una o varias intervenciones en el mismo paciente dependiendo del resultado de cada intervención.

Los resultados de las intervenciones se registran en cualquier momento que el paciente necesite de la atención del farmacéutico y en la revisión periódica cada 3 meses.

Las intervenciones ya sean mediante carta al médico o directamente con el farmacéutico pueden tener como resultado:

- a. Intervención Aceptada y Resuelta.
- b. Intervención Aceptada y No Resuelta.
- c. Intervención No aceptada y Resuelta.
- d. Intervención No aceptada y No Resuelta.

Ante cualquier otro tipo de PRM o RNM que se aprecie, al margen de las BZD, con cualquier tipo de medicamento se intervendrá como realice habitualmente el farmacéutico aunque no se evaluará en el presente trabajo.

A los pacientes del grupo control no se les da información sobre las BZD durante el año que dura el estudio. Finalizado éste, a los pacientes que continúan utilizándolas se les hace educación sanitaria sobre las BZD y se les entrega el tríptico con el fin de que puedan también mejorar el uso de estos medicamentos.

En relación a los pacientes que utilizan BZD y que no se incluyen en el estudio, se les informa sobre el uso correcto de las mismas pero sin realizar, en los enfermos psiquiátricos y terminales en principio, más intervención farmacéutica por lo problemático de los casos.

5.7. TEST UTILIZADOS.

5.7.1. Test de Pfeiffer.

El Cuestionario Abreviado Sobre el Estado Mental, (*Short Portable Mental Status Questionnaire*; SPMSQ), fue diseñado por Pfeiffer en 1975 para detectar la presencia y el grado de posible deterioro cognitivo en personas de más de 65 años. Evalúa la memoria a corto y largo plazo, orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad para realizar un trabajo matemático seriado. Puede ser administrado por personal sanitario no especializado en neuropsicología y no es

necesario un entrenamiento especial previo. No requiere ningún material específico para su realización y es aplicable a personas de bajo nivel de escolarización (Pfeiffer, 1975; Kane y Kane, 1993; Martínez de la Iglesia y col., 2001)

El test consta de 10 ítems (Fig. 7). Se registra cada ítem incorrecto como 1 punto. Se le hacen al paciente las preguntas de la 1 a la 10, y se registran todas las respuestas. Las respuestas para ser puntuadas como correctas deben ser dadas por el sujeto sin ninguna referencia tal como un calendario, periódico, certificado de nacimiento u otra ayuda nemotécnica.

- La pregunta nº 1 sólo se marca como correcta cuando el paciente dice el día, el mes y el año exactamente.
- La pregunta nº 2 se entiende por si sola.
- La pregunta nº 3 en caso de cualquier descripción correcta del lugar. Se admiten respuestas como “mi casa”, el nombre exacto del pueblo o de la ciudad.
- La pregunta nº 4 debería marcarse como correcta cuando se puede comprobar que el nº de teléfono es efectivamente el mencionado o cuando el sujeto lo puede repetir en otro momento de la conversación.
- La pregunta nº 5 se marca como correcta cuando la edad mencionada se corresponde con la fecha de nacimiento.
- La pregunta nº 6 debe mencionar el lugar donde nació. Si responde a cuando nació debe mencionar el día, mes y año.
- La pregunta nº 7 sólo requiere que se diga correctamente el apellido.
- La pregunta nº 8 sólo que se diga el apellido del anterior presidente de gobierno.
- La pregunta nº 9 sólo que diga nombre y apellido, no necesita comprobación.
- La pregunta nº 10 requiere que la serie sea exacta para ser marcada como correcta. Se marca como incorrecta cualquier error en la secuencia o negación para contestar la pregunta. (Lueckenotte, 1992).

Con base en la estandarización original y dependiendo del nº de errores, es posible clasificar al paciente como:

- 0-2 errores = “intacto”.
- 3-4 errores = deterioro intelectual leve.
- 5-7 errores = deterioro intelectual moderado.
- 8-10 errores = deterioro intelectual severo.

En el resultado influye el nivel educativo de la persona. Así, se permite un error más si el sujeto sólo tiene educación primaria, y un error menos si tiene grado medio o superior.

Esta prueba tiene como aspectos positivos que su administración dura aproximadamente 2 minutos y que está considerado uno de los tests de rastreo más adecuados para su aplicación en poblaciones generales.

La figura 7 muestra la adaptación española experimental que, tras estudios de validación, se ajusta aceptablemente bien a las categorías de Pfeiffer (Martínez de la Iglesia y col., 2001; Del Ser y Peña-Casanova, 1994).

5.7.2. Test de Siu-Reuben.

Este test, evalúa las actividades funcionales de la vida diaria de forma jerárquica. Éstas, son el conjunto de conductas que una persona ejecuta todos los días, o con frecuencia casi cotidiana, para vivir de forma autónoma e integrada en su medio ambiente y cumplir su papel social. Estas actividades se dividen en básicas, instrumentales y avanzadas.

Las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), son las actividades primarias de las personas encaminadas al autocuidado y movilidad, que la dotan de autonomía

e independencia elementales y le permiten vivir sin ayuda continua de otros como comer, vestirse, bañarse, deambular, controlar esfínteres etc.

Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), son aquellas que permiten a la persona adaptarse a su entorno y mantener una independencia en la comunidad como telefonar, comprar, cocinar, cuidar la casa,, utilizar transporte, manejar dinero etc.

Las actividades avanzadas de la vida diaria (AAVD), son un conjunto de actividades especialmente complejas y elaboradas de control del medio físico y del entorno social que permiten al individuo desarrollar un rol social, mantener una buena salud mental y disfrutar de una excelente calidad de vida tales como ejercicios intensos, trabajos de bricolaje o jardinería, aficiones, viajes, deportes etc.

La escala desarrollada por Siu y Reuben en 1990, evalúa las actividades AAVD, AIVD y ABVD de forma jerárquica. Se presenta la modalidad de 6 ítem (Fig. 7). Es de fácil y rápida administración. Más sensible para valorar la situación funcional de individuos que viven en la comunidad. Tiene el inconveniente de que al simplificar el número de ítem pierden sensibilidad para detectar pequeños cambios funcionales. Es más recomendable utilizarla como un primer instrumento de cribado rápido de la situación global del individuo que como seguimiento del estado funcional.

Cada ítem tiene 2 respuestas posibles. Si es capaz de hacerlo solo, sin la ayuda de otra persona se valora como 1 punto. Si es incapaz de hacerlo solo, o capaz de hacerlo con la ayuda o supervisión de otra persona se valora como 0 puntos (Del Ser y Peña-Casanova 1994).

Dependiendo de la puntuación obtenida se puede clasificar la capacidad funcional del paciente para desarrollar las actividades de la vida diaria como:

5-6 puntos = capacidad funcional buena. Capaz de desarrollar AAVD.

3-4 puntos = capacidad funcional moderada. Capaz de desarrollar AIVD.

0-2 puntos = capacidad funcional limitada. Capaz de desarrollar ABVD.

5.7.3. Test de Reacciones Adversas de BZD.

Desarrollado para este trabajo con el fin de poner en evidencia la presencia en los pacientes de algunos efectos secundarios propios de BZD tales como la disminución de la concentración para realizar determinadas tareas o para seguir una conversación, la falta de coordinación, la pérdida de memoria o la presencia de somnolencia durante el día que puede conducir al aumento de caídas (Fig. 8). Se pasa como en los tests anteriores al principio y al final del estudio.

Las preguntas 1, 2 y 3 se relaciona con la falta de coordinación del paciente. La pregunta 4 se refiere a la somnolencia, la 5 a la confusión, a la falta de concentración, la 6 a pérdida de memoria y la 7 a incontinencia urinaria. A cada respuesta afirmativa se le asignaría 1 punto. Al final del estudio se valora si han variado las respuestas después de la intervención farmacéutica sobre el uso de las BZD (CGCOF, 2010).

5.8. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

Al final del estudio se consideran los cambios realizados por el paciente en el uso de las BZD. Se considera el resultado como satisfactorio cuando:

- El paciente consigue disminuir la dosis habitual de BZD.
- El paciente pasa a consumirla de forma esporádica.
- El paciente deja de utilizarla.
- El facultativo cambia su prescripción por lorazepam.

En los casos en que el paciente aumenta la dosis de BZD, no cambia a lorazepam o pasa a utilizar otra BZD, se considera que el resultado es insatisfactorio.

Al finalizar los dos años de estudio se comparan los resultados obtenidos en los pacientes del grupo control y del grupo intervención para valorar si hay diferencias significativas en cuanto a retirada de medicamento, cambio a lorazepam, paso a uso esporádico o disminución de dosis así como variación en el deterioro funcional o cognitivo y disminución de reacciones adversas.

En los pacientes con resultado satisfactorio del grupo intervención y control se comparará los resultados de los distintos test con los de los pacientes con resultados no satisfactorio para observar si la mejora del uso de las BZD repercute favorablemente en el paciente.

5.9. MATERIAL UTILIZADO

- Hoja de Registro. Ficha de mostrador (Fig. 4).
- Lista Randomizada (Fig. 5).
- Hoja de Seguimiento Farmacoterapéutico, según DADER, (Fig. 6).
- Test de Pfeiffer, Siu-Reuben y de Reacciones Adversas (Figs. 7 y 8).
- Hoja de consentimiento informado (Fig.9).
- Tríptico informativo (Fig. 10).
- Ficha de seguimiento de BZD (Fig 11).
- Cartas al médico (Figs. 12 y 13).
- Base de datos Acces® diseñada para el estudio.

5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio, los datos de cada uno de los pacientes pertenecientes a los grupos control e intervención, fueron registrados en las hojas y fichas destinadas a tal fin y posteriormente transcritos a una base de datos diseñada para el presente estudio

mediante el programa informático Microsofts Acces 2000. Los datos se trataron más tarde con una hoja de calculo de Excel 2000 diseñada al efecto.

A partir de los datos obtenidos se ha realizado un análisis estadístico descriptivo así como un estudio comparativo de los grupos control e intervención mediante la utilización de diferentes pruebas estadísticas, prueba de χ^2 y prueba de Fisher para comparar porcentajes, y la prueba de t-test de Student, para comparar medias. En todos los casos, se realizaron con un nivel de significación estadística del 5%. ($\alpha=0,05$).

6. RESULTADOS

6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO.

6.1.1. Datos recogidos por las farmacias participantes y distribución de los pacientes incluidos en el estudio.

Se abrió la Hoja de Registro desde el mostrador a un total de 495 pacientes, todos ellos clientes de las 12 oficinas de farmacia que participaron en el estudio. Estos pacientes utilizaron un total de 540 BZD. La aportación de datos de cada oficina de farmacia se muestra en la figura 14.

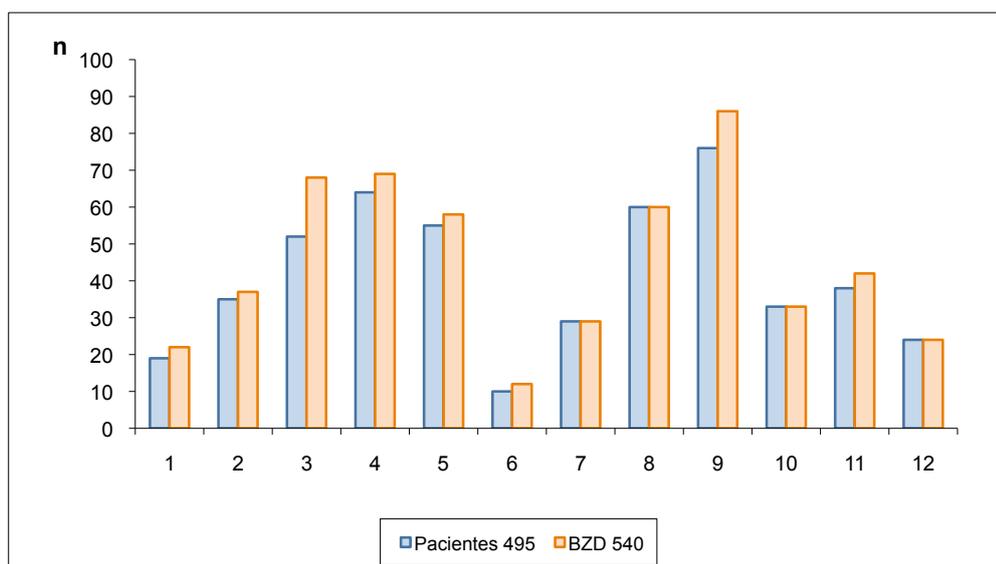


Figura 14: Datos recogidos en el estudio por cada una de las 12 oficinas de farmacia participantes

Atendiendo a los criterios de exclusión, se han rechazado 158 pacientes de los 495 entrevistados. Los 337 pacientes incluidos fueron asignados al grupo control o al grupo intervención según el orden de la lista randomizada y han utilizado un total de 364 BZD (Tabla 9). Algunos pacientes utilizaban más de una BZD al mismo tiempo, así han utilizado una BZD 313 pacientes, dos BZD 21 pacientes y tres BZD 3 pacientes.

	Grupo	Pacientes		Benzodiacepinas	
		n	%	n	%
Incluidos	Control	164	33,1%	172	32%
	Intervención	173	34,9%	192	35,6%
	Subtotal	337	68%	364	67,6%
Excluidos	Patología psiquiátrica	70	14,1%	77	14,3%
	Uso esporádico	38	7,7%	40	7,4%
	Paciente de paso	18	3,7%	25	4,6%
	Rechaza participar	29	5,9%	31	5,7%
	Enfermo terminal	3	0,6%	3	0,4%
	Subtotal	158	32%	176	32,4%
	Total	495	100%	540	100%

Tabla 9: Distribución de los pacientes incluidos (grupos control e intervención) y excluidos (según criterios de exclusión) del estudio y de las BZD utilizadas por los mismos.

6.1.2. Comprobación de la homogeneidad de los grupos control e intervención mediante las comparaciones de determinadas variables.

- Relacionadas con el paciente (n=337): Edad, sexo y nivel de formación.
- Relacionado con las BZD (n=364): Prescripción y uso.

6.1.2.1. Rango de edad

La edad de los 337 pacientes incluidos en el estudio oscila entre los 65 y los 97 años con una media de 74,19 (DE=6,34 años). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de la edad de los pacientes de los grupos control (74,62. DE 6,30 años, n=164) e intervención (73,77. DE 6,36 años, n=173) ($t_{Student} = 1,23$; $p > 0,05$).

Para facilitar algunos cálculos los pacientes se agruparon por edades en los grupos indicados en la tabla 10. No se encontraron diferencias estadísticamente

significativas entre la distribución de los pacientes por edad según rangos mostrados en la tabla 10 ($\chi^2 = 5,89$; $p > 0,05$).

Edad	Control		Intervención		Total	
	n	%	n	%	n	%
65-69	37	22,56	48	27,75	85	25,22
70-74	46	28,05	53	30,64	99	29,38
75-79	38	23,17	40	23,12	78	23,15
80-84	33	20,12	19	10,98	52	15,43
>85	10	6,10	13	7,51	23	6,82
	164		173		337	100,00

Tabla 10: Distribución por rango de edad de los pacientes incluidos en grupo control e intervención.

En la figura 15 se muestra la distribución por rangos de edad de la población en estudio y la población general en España en el año 2007 (INE, 2010). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución de edades en ambas poblaciones ($\chi^2 = 8,36$; $p > 0,05$).

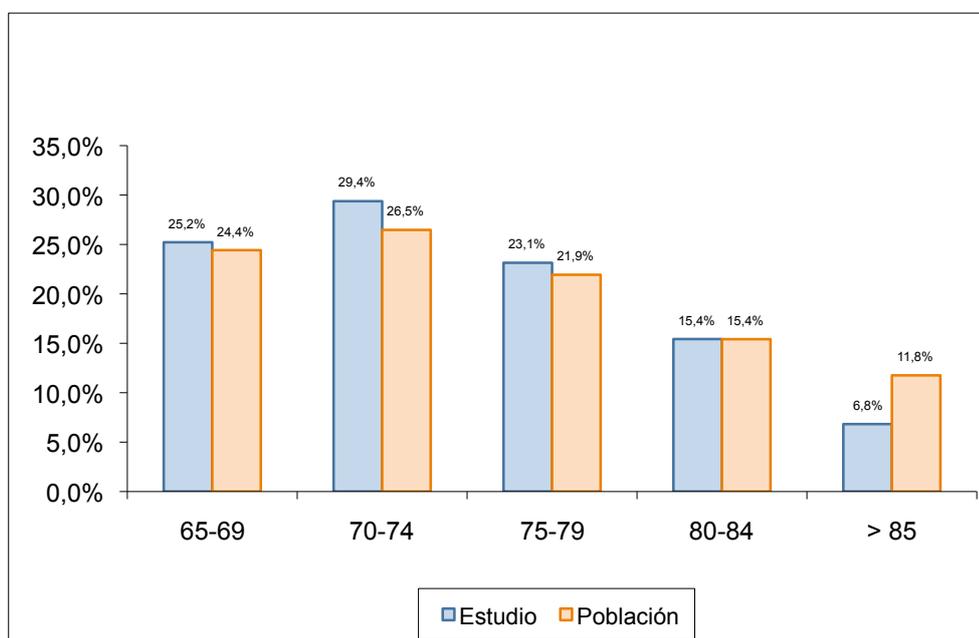


Figura 15 : Distribución por edades (años) en la población general y del estudio.

6.1.2.2. Distribución por sexo

La relación entre mujeres y varones incluidas en el estudio fue aproximadamente 3:1 (fig 16). El 74,5% fueron mujeres (n=251) y el 25,5% varones (n=86). Las diferencias en la distribución de los pacientes por sexo en los grupos control e intervención no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 1,47$; $p > 0,05$).

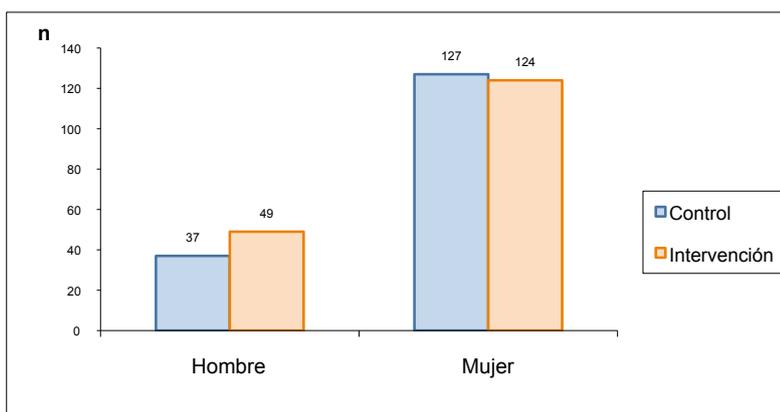


Figura 16: Distribución de los pacientes por sexo en los grupos control e intervención.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad del grupo de mujeres (74,39 años. DE= 6,64; n=251) y de hombres (73,58 años. DE= 5,35; n= 86).

6.1.2.3. Nivel de formación

El nivel de formación de la población estudiada se muestra en la tabla 11.

Estudios	Control		Intervención		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sin datos	19	11,59	14	8,09	33	9,79
Ninguno	31	18,90	45	26,01	76	22,55
Primarios	89	54,27	88	50,87	177	52,52
Secundarios	20	12,20	21	12,14	41	12,17
Universitarios	5	3,05	5	2,89	10	2,97
	164		173		337	

Tabla 11: Nivel de formación de los pacientes incluidos en el estudio (grupos control e intervención).

De los 337 participantes en el estudio, el 75% tenía estudios primarios o carecía de ellos. Solo el 3% había cursado estudios universitarios. En el 9,8% de los casos se desconocía el nivel de formación.

No existen diferencias significativas entre el nivel de formación de los pacientes del grupo intervención y el grupo control. ($\chi^2 = 3,12$; $p > 0,05$).

6.1.2.4. Médico prescriptor de las BZD

En la figura 17 se muestra qué facultativo ha prescrito el tratamiento con BZD utilizado por los pacientes incluidos en el estudio.

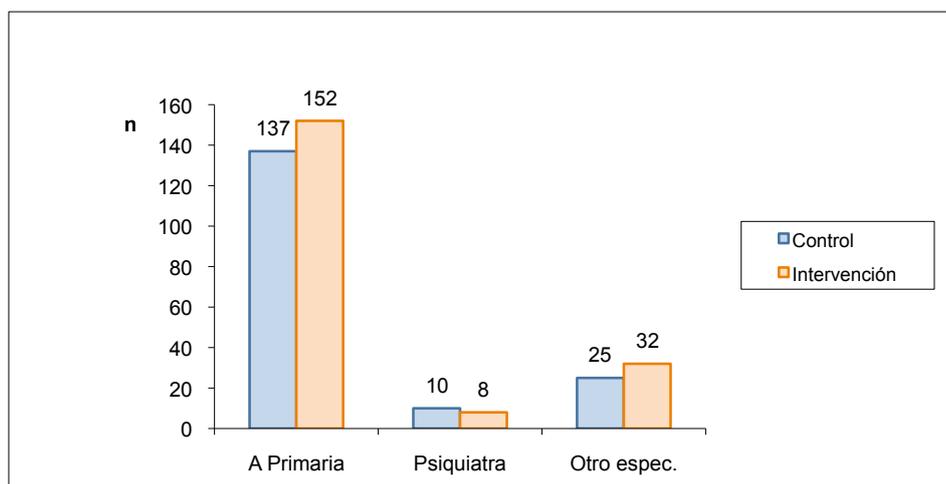


Figura 17: Médico prescriptor de las BZD utilizadas por los pacientes (grupos control e intervención).

A.Primaria: Médico de atención primaria; Otro espec.: Médico de otra especialidad distinta de psiquiatría.

De las 364 BZD estudiadas, el 79,4% (n=289) fueron prescritas por médicos de atención primaria, el 15,7% (n=57) por otro especialista y el 4,9% (n=18) por un médico psiquiatra.

Las diferencias observadas en el tipo de médico prescriptor entre los grupos control e intervención no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 0,76$; $p > 0,05$).

6.1.2.5. Indicación de las BZD

Los motivos de indicación del uso de BZD referidos por el paciente se observan en la tabla 12, apreciándose que la mayor parte de las estudiadas habían sido prescritas para el insomnio (65,4%) y ansiedad (28%). Un menor porcentaje (5%) se indicó para otras patologías como hipertensión o relajación muscular entre otros. Algunas BZD (1,6%) eran utilizadas desconociendo el motivo de la prescripción.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control e intervención en las indicaciones de insomnio y ansiedad ($\chi^2 = 0,57$; $p > 0,05$).

Indicación	Control		Intervención		Total	
	n	%	n	%	n	%
Ansiedad	53	30,8	49	25,5	102	28
Insomnio	113	65,7	125	65,1	238	65,4
No sabe	0	0,0	6	3,1	6	1,6
Otros	6	3,5	12	6,3	18	5
	172		192		364	

Tabla 12: Motivos de indicación de las BZD por grupos control e intervención.

Con estos datos se puede concluir que los grupos control e intervención son homogéneos.

6.1.3. Duración del tratamiento en insomnio, ansiedad y otras patologías.

La duración del tratamiento de las 364 BZD se muestra en la tabla 13. Sólo el 3,6% de las BZD a estudio estaba empezando el tratamiento. Se detectó una duración superior a 12 meses en más del 69% de los casos. El 6,3% de las BZD eran utilizadas por pacientes que no recordaban cuánto tiempo estaban en tratamiento.

-Resultados-

Desde cuando	Ansiedad		Insomnio		Otros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Empieza ahora	2	2,0	9	3,8	2	8,3	13	3,6
< 1 mes	6	5,9	25	10,5	1	4,2	32	8,8
1 – 3 meses	7	6,9	6	2,5	1	4,2	14	3,8
4 – 6 meses	5	4,9	10	4,2	1	4,2	16	4,4
7 - 12 meses	2	2,0	12	5,0	0	0,0	14	3,8
> 12 meses	70	68,6	163	68,5	19	79,2	252	69,2
No recuerda	10	9,8	13	5,5	0	0,0	23	6,3
	102		238		24		364	

Tabla 13: Tiempo de uso de las BZD por grupos. ¿Desde cuando...?

En las patologías de ansiedad e insomnio y atendiendo a las recomendaciones de la AGEMED para la duración del tratamiento con BZD (no sobrepasar 1 mes para el insomnio y 3 meses para la ansiedad), se muestra en la figura 18 los porcentajes de BZD utilizadas siguiendo o no estas indicaciones. El 85,7 % de las BZD en pacientes con insomnio y el 85,3% en pacientes con ansiedad, eran utilizadas incorrectamente. Estamos ante un PRM que puede dar lugar a un RNM de seguridad.

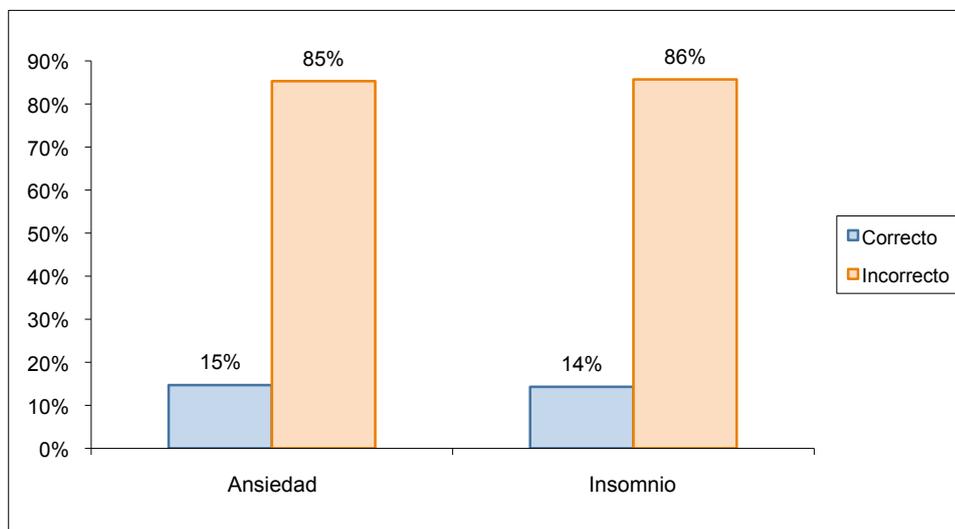


Figura 18: Tiempo de uso adecuado de las BZD atendiendo a las recomendaciones de la AGEMED.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el uso correcto o incorrecto en función de la indicación “Ansiedad” o “Insomnio” ($\chi^2 = 0,01$; $p > 0,05$).

La estimación de la duración del tratamiento de las BZD a estudio se muestra en la tabla 14.

Hasta cuando	Ansiedad		Insomnio		Otros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No sabe	36	35,3	83	34,9	13	54,2	132	36,3
Hasta nueva orden	33	32,4	60	25,2	5	20,8	98	26,9
Indefinidamente	31	30,4	78	32,8	5	20,8	114	31,3
1 mes	1	1,0	12	5,0	0	0,0	13	3,6
3 meses	1	1,0	5	2,1	1	4,2	7	1,9
	102		238		24		364	

Tabla 14: Duración del tratamiento con BZD estimada por los pacientes del estudio.

El 67,6% de las BZD eran utilizadas por pacientes que desconocían la duración del tratamiento o creían que era indefinido. Un 26,9% correspondía a pacientes que refirieron deber utilizarlas hasta nueva orden. Solamente el 5,5% de las BZD a estudio eran utilizadas por pacientes que conocían correctamente el plazo en que debían suspender el tratamiento.

6.1.4. Efectividad de las BZD utilizadas para insomnio, ansiedad y otras patologías.

En la tabla 15 se observa la efectividad de las BZD referida por los pacientes.

Como le va	Ansiedad		Insomnio		Otros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin datos	3	2,9	11	4,6	2	8,3	16	4,4
Bien	80	78,4	170	71,4	15	62,5	265	72,8
Mal	1	1,0	3	1,3	3	12,5	7	1,9
No nota mejoría	3	2,9	9	3,8	1	4,2	13	3,6
Regular	15	14,7	45	18,9	3	12,5	63	17,3
	102		238		24		364	

Tabla 15: Efectividad de las BZD referida por los pacientes en los distintos tratamientos.

Con los resultados obtenidos y agrupando los datos en “Efectivo” si el paciente refiere que le va bien el tratamiento y “No efectivo” cuando refiere que le va mal, regular o no nota mejoría, se observa que el 23% de los tratamientos son percibidos por el paciente como inefectivos (tabla 16).

Efectividad	Ansiedad		Insomnio		Otros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sin datos	3	3	11	5	2	8	16	4
Efectivo	80	78	170	71	15	63	265	73
No efectivo	19	19	57	24	7	29	83	23
Total	102		238		24		364	

Tabla 16: Efectividad de los tratamientos con BZD.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los datos referidas a efectividad de las BZD utilizadas tanto para el insomnio como para la ansiedad ($\chi^2 = 1,35$; $p > 0,05$).

6.1.5. Desarrollo de dependencia en pacientes usuarios de BZD.

El intento de abandono de las BZD por parte de los pacientes se observa en la tabla 17.

Abandono del medicamento	Ansiedad		Insomnio		Otros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	43	42,2	93	39,1	10	41,7	146	40,1
No	59	57,8	145	60,9	14	58,3	218	59,9
	102		238		24		364	

Tabla 17: Relación de resultados del intento de abandono de las BZD.

Los pacientes que utilizaban el 40% de las BZD a estudio intentaron dejar el medicamento por su cuenta en alguna ocasión. Los intentos de abandono fueron ligeramente superiores cuando la BZD fue prescrita para la ansiedad pero las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 0,28$; $p > 0,05$).

Los resultados de los intentos de abandono de las BZD se muestran en la tabla 18.

Se encuentra peor	Ansiedad		Insomnio		Otros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Si	40	93,0	74	79,6	8	80,0	122	83,6
No	3	7,0	19	20,4	2	20,0	24	16,4
	43		93		10		146	

Tabla 18: Evolución del estado de salud referido por el paciente al intentar abandonar el tratamiento con BZD.

Se observó que en el intento de abandono de uso de 146 BZD, sólo el 16,4% de los casos se resolvió con éxito dado que en el resto (83,6%) al encontrarse peor los pacientes no lograron su propósito. Resultó significativamente más fácil el abandono de las BZD tomadas para el tratamiento del insomnio que las de aquellas utilizadas para la ansiedad ($\chi^2 = 3,93$, $p < 0,05$).

La relación entre el estado de salud del paciente en el intento de abandono de la BZD y el tiempo de uso de la misma (inferior o superior a un año) se muestra en la tabla 19. Se desestimaron 2 casos por no recordar los pacientes la duración del tratamiento.

Se encuentra peor	< 12 meses		> 12 meses	
	n	%	n	%
No	6	46	18	14
Si	7	54	113	86
	13		131	

Tabla 19: Estado de salud referido por los pacientes tras el intento de abandono del tratamiento con BZD en función del tiempo de uso.

Cuando el paciente ha utilizado la BZD más de 12 meses se encuentra peor al intentar abandonarla en el 86% de los casos, frente al 54% cuando el tiempo de utilización fue inferior a 12 meses. La diferencia es estadísticamente significativa, ($p=0,009$).

6.1.6. Principales BZD utilizadas según su vida media.

En la tabla 20 se muestra la relación de las diferentes BZD utilizadas por los pacientes incluidos en el estudio. Las BZD más utilizadas para la ansiedad fueron el alprazolam (25,5%), lorazepam (23,5%) y el diazepam (22,5%), mientras que en el tratamiento del insomnio fueron el lorazepam (48%), alprazolam (13,4%), lormetazepam (10,9%) y diazepam (8,4%). En las otras patologías la más utilizada fue el diazepam (37,5%) seguida del clorazepato dipotásico (16,6%) y midazolam (12,5%).

Las BZD con semivida intermedia fueron las más frecuentemente utilizadas en las patologías de ansiedad e insomnio, observándose mayor proporción de uso en insomnio (81%) que en ansiedad (67%) ($\chi^2 = 10,54$; $p < 0,005$).

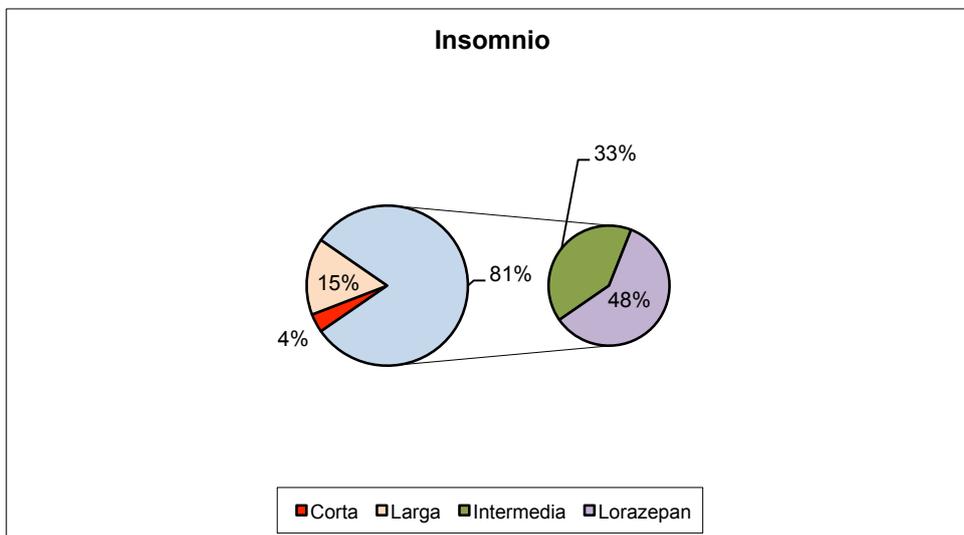
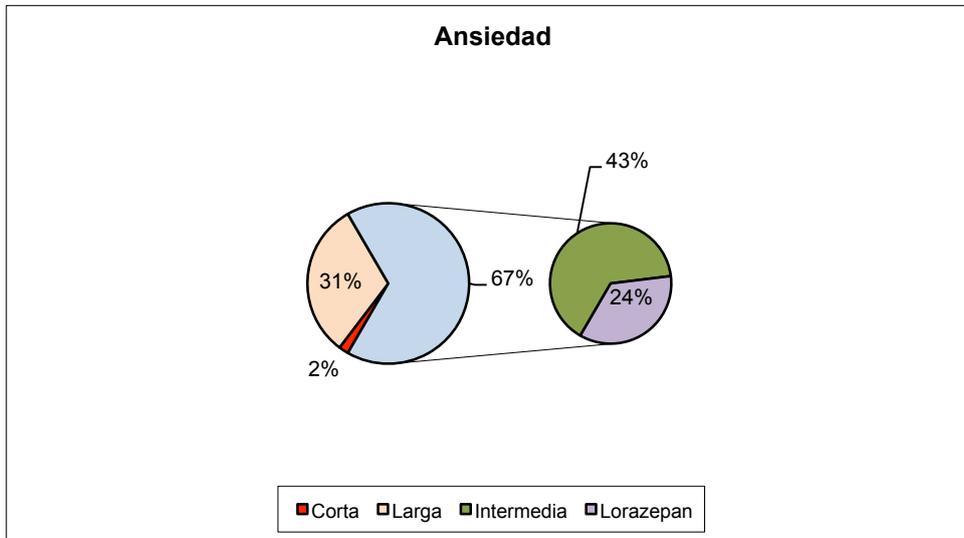
-Resultados-

Indicación	Semivida	n	%	Nombre	n
Ansiedad	Corta	2	2	CLOTIAZEPAM	1
				TRIAZOLAM	1
	Intermedia	68	67	ALPRAZOLAM	26
				BROMAZEPAM	15
				LORAZEPAM	24
				LORMETAZEPAM	2
				PINAZEPAM	1
	Larga	32	31	CLORAZEPATO DIPOTASICO	8
				DIAZEPAM	23
				HALAZEPAM	1
Insomnio	Corta	9	4	MIDAZOLAM	5
				TRIAZOLAM	4
	Intermedia	192	81	ALPRAZOLAM	32
				BROMAZEPAM	12
				KETAZOLAM	2
				LOPRAZOLAM	6
				LORAZEPAM	114
				LORMETAZEPAM	26
	Larga	37	15	CLORAZEPATO DIPOTASICO	8
				DIAZEPAM	21
				FLURAZEPAM	1
				HALAZEPAM	5
				QUAZEPAM	2
Otros	Corta	3	12	MIDAZOLAM	3
				ALPRAZOLAM	2
	Intermedia	6	25	BROMAZEPAM	1
				LORAZEPAM	2
				LORMETAZEPAM	1
				CLOBAZAM	1
	Larga	15	63	CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	4
				DIAZEPAM	9
FLURAZEPAM				1	

Tabla 20: Relación de BZD utilizadas en ansiedad, insomnio y otras patologías agrupadas en función de su actividad.

Tanto en ansiedad como en insomnio, las BZD más utilizadas fueron las de semivida intermedia, (67% y 81% respectivamente), seguidas de las BZD de semivida larga, (31% y 15%, respectivamente) (fig.19).

El lorazepam fue el más utilizado en insomnio, (48%), y la segunda BZD más utilizada en ansiedad, (24%), precedida por el alprazolam, (25%) (fig. 19).



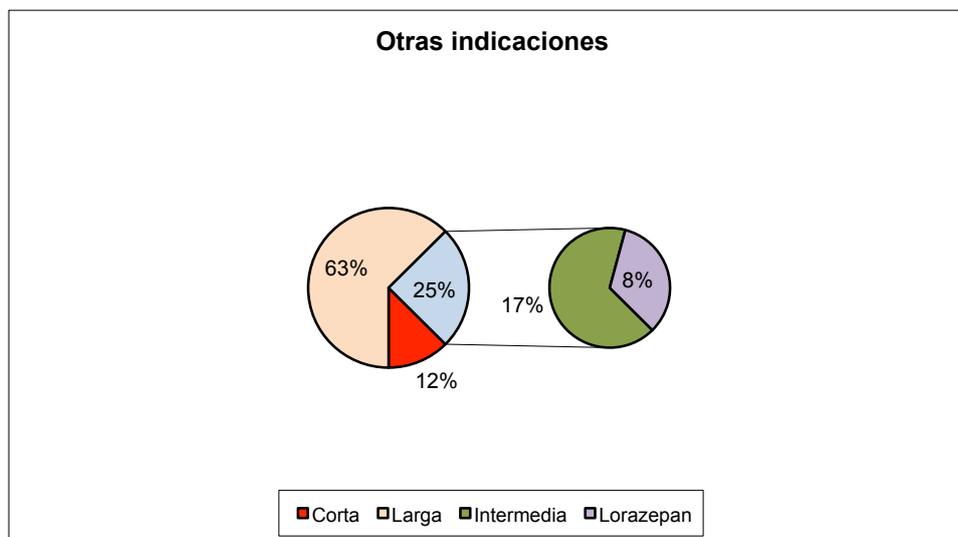


Figura 19: Distribución del uso de las BZD en las diferentes patologías según su vida media.

El uso de lorazepam supuso el 38,5% del total de las BZD utilizadas y el 52,6% de las BZD de actividad intermedia.

Las BZD de vida media corta fueron utilizadas tan solo en el 3,8% del total de BZD. Se utilizaron en el 2% de los casos para el tratamiento de la ansiedad y el 4% para el tratamiento del insomnio.

6.1.7. Consumo de alcohol en los pacientes del estudio.

El 82% de los pacientes refirió no tomar alcohol. Sólo reconocieron consumir alcohol el 15% de ellos (ya sea habitualmente o sólo con las comidas) (fig.20).

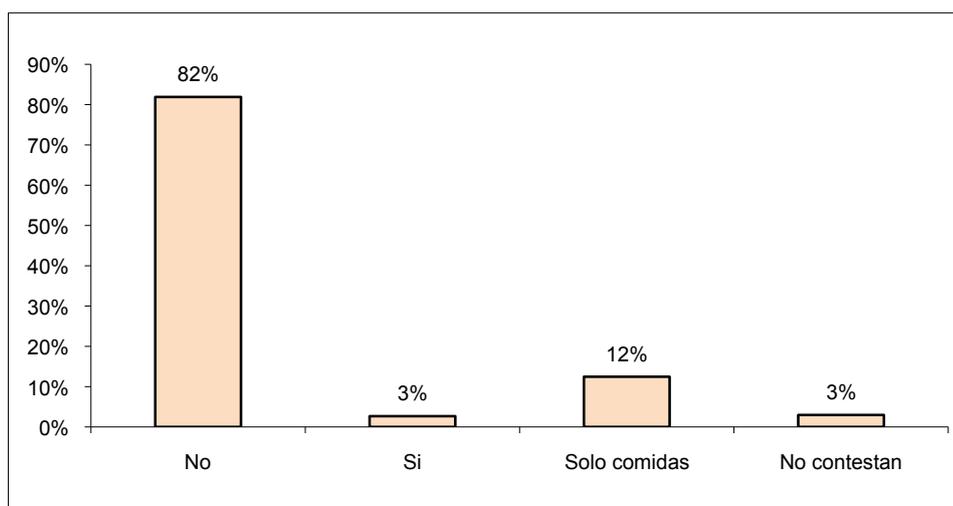


Figura 20: Consumo de alcohol de los pacientes incluidos en el estudio.

6.1.8. Descripción de los grupos de medicamentos utilizados por todos los pacientes.

El 31,19% de los medicamentos utilizados por los pacientes pertenecen al aparato cardiovascular seguidos de medicamentos para el SNC (20,55%) y aparato digestivo (18,14%) (tabla 21).

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA DE MEDICAMENTOS (ATC)	n	%
APARATO CARDIOVASCULAR	595	31,19
SISTEMA NERVIOSO	392	20,55
APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO	346	18,14
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	179	9,38
APARATO RESPIRATORIO	111	5,82
SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	93	4,87
ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	66	3,46
TERAPIA GENITOURINARIA	43	2,25
TERAPIA HORMONAL	30	1,57
TERAPIA ANTIINFECCIOSA, USO SISTÉMICO	25	1,31
TERAPIA DERMATOLÓGICA	14	0,73
TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES	12	0,63
ANTIPARASITARIOS	2	0,10
	1908	100,00

Tabla 21: Grupos de medicamentos utilizados por los pacientes del estudio.

De los 1908 medicamentos registrados en las fichas de los 337 pacientes, no se tuvieron en cuenta 49 (2,57%) que se utilizaban a demanda, 76 (3,98%) que correspondían a sustituciones de un medicamento por otro y 56 (2,94%) que se utilizaron puntualmente para una determinada patología. Los 1727 (90,51%) medicamentos restantes eran utilizados de forma crónica por los pacientes. Así, la media de medicamentos utilizada en el estudio de forma crónica fue de 5,1 medicamentos por paciente.

6.1.9. Interacciones farmacológicas.

Un total de 113 BZD utilizadas por 99 pacientes (57,2%) pudieron dar lugar a interacciones con 142 medicamentos. 99 pacientes presentaron de una a seis interacciones con otros medicamentos utilizados al mismo tiempo (tabla 22).

Nº Interacciones	Pacientes
6	2
4	3
3	4
2	16
1	74
	99

Tabla 22: Número de interacciones con BZD presentadas por los pacientes del estudio.

En la tabla 23 se observan los diferentes fármacos que pueden presentar interacción con las BZD.

Medicamento	Total	%
Omeprazol	47	33,10
Ansiolíticos	26	18,31
Beta bloqueantes	20	14,08
Hipnótico	11	7,75
Antidepresivos	8	5,63
Antifúngicos azólicos	6	4,23
Ciprofloxacino	5	3,52
Verapamilo	4	2,82
Analgésicos opiáceos	3	2,11
Diltiazem	3	2,11
Antihistamínicos sed.	2	1,41
Clozapina	2	1,41
Macrolidos	2	1,41
Disulfiram	1	0,70
Carbamazepina	1	0,70
Cimetidina	1	0,70
Antituberculosos	0	0,00
Valproico	0	0,00
Heparina	0	0,00
	142	100,00

Tabla 23: Relación de medicamentos con potenciales interacciones con las BZD.

Entre las interacciones relevantes que aumentan el efecto de las BZD y su toxicidad encontramos en primer lugar los ansiolíticos y sedantes con un 18,3%, seguidos de hipnóticos (7,7%), antifúngicos azólicos, (4,2%), verapamilo, (2,8%), diltiazem y fentanilo (2,1%), y antihistamínicos sedantes (1,4%).

De los fármacos que interaccionan aumentando moderadamente el efecto de las BZD tenemos en primer lugar el omeprazol con un 33,10% seguido de beta-bloqueantes (14,08%), antidepresivos (5,63%), ciprofloxacino (3,52%) disulfiram y cimetidina (0,70%).

6.1.10. Principales reacciones adversas.

De los pacientes incluidos en el estudio, 167, (49,55%), refirieron haber presentado alguna reacción adversa. El número de RAM manifestadas por estos pacientes varió de 1 a 6 al mismo tiempo (fig. 21).

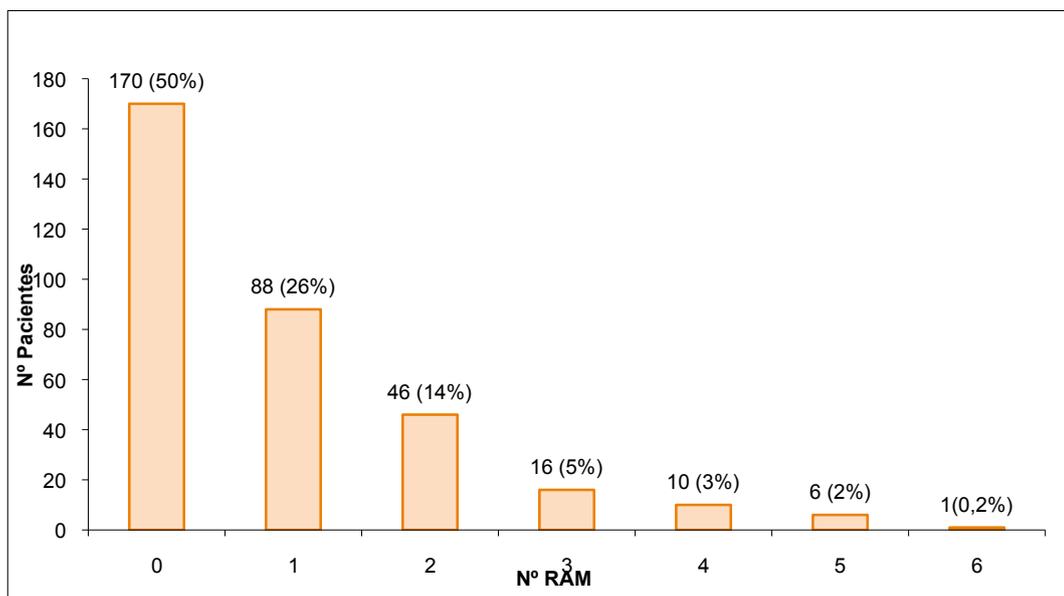


Figura 21: Número de RAM referidas por los pacientes

Las 304 reacciones adversas referidas inicialmente por los 167 pacientes, se describen en la figura 22, siendo la pérdida de memoria (32,24 %) y la somnolencia (21,05 %) las más frecuentes.

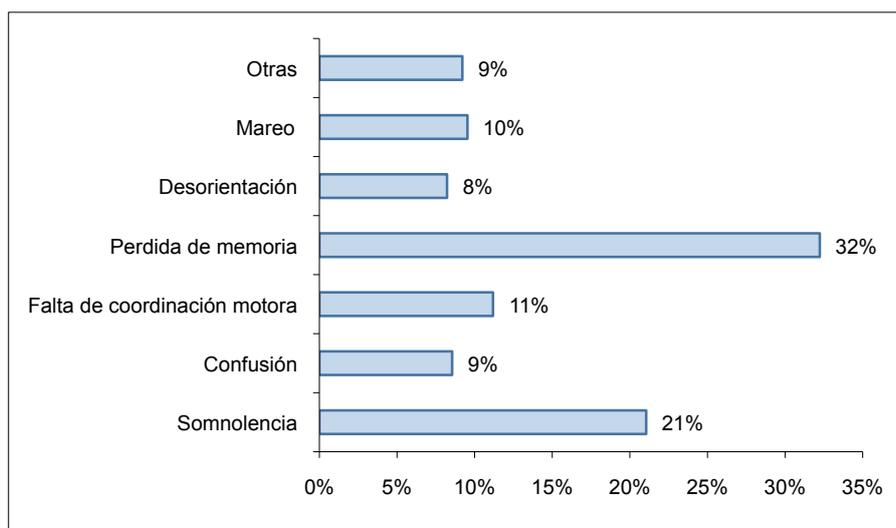


Figura 22: Principales RAM referidas por los pacientes del estudio.

La relación entre número de interacciones y RAM por paciente se puede observar en la tabla 24.

		RAM		Total
		Sí	No	
Interacciones	Sí	59	40	99
	No	108	130	238
	Total	167	170	337
	Sí	60%	40%	100%
	No	45%	55%	100%

Tabla 24: Relación de pacientes que presentan RAM e interacciones de medicamentos con BZD.

Se ha podido establecer una posible relación entre los pacientes que tomaban medicamentos que podían interaccionar con las BZD, y la aparición de RAM. De los pacientes con potenciales interacciones, el 60% (IC 95%: 49,93%-69,26%), presentaron RAM. De los que no las tenían, el 45% (IC 95%: 39,05%-51,70%), también presentaron RAM. La presencia de posibles interacciones parece facilitar la aparición de RAM. Hay diferencias estadísticamente significativas $\chi^2 = 4,96$; $p < 0,05$.

6.2. RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO.

Se excluyeron del estudio 14 pacientes del grupo control, y 13 del grupo intervención.

Del grupo control excluimos 14 pacientes: 12 porque se perdieron (2 cambiaron de domicilio, 3 enfermaron y 7 abandonaron) y los otros 2 por faltar el valor de los resultados de alguna variable. Estos pacientes tomaban una sola BZD cada uno. En cuanto al grupo intervención excluimos 13 pacientes, 10 porque se perdieron (2 enfermaron y 1 falleció, los otros 7 abandonaron) de los cuales 8 tomaban una BZD cada uno y los otros tomaban 2 y 3 BZD respectivamente. Los 3

pacientes restantes, que tomaban una BZD cada uno, se excluyeron por faltar el valor de los resultados de alguna variable.

Completaron el estudio 150 pacientes del grupo control que utilizaban 158 BZD y 160 pacientes del grupo seguimiento que utilizaban 176 BZD.

6.2.1. Resultados del Test de Siu-Reuben.

Al comienzo del estudio, los pacientes del grupo control e intervención que podían desarrollar las distintas actividades funcionales de la vida diaria fueron respectivamente: AAVD: 74 (49,3%) y 97 (60,6%), AIVD: 57 (38%) y 52 (32,5%) y ABVD: 19 (12,7%) y 11 (6,9%).

En la tabla 25 se observa que al final del estudio bajan en la escala jerarquizada más pacientes del grupo control (10%) que del grupo intervención (9,4%), suben más pacientes del grupo control (4,7%) que del grupo intervención (4,4%). Las diferencias no son estadísticamente significativas.

Test Siu-Reuben		Control (150)		Intervención (160)	
Principio	Final	n	%	n	%
No cambia de escala					
Buena	Buena	63	42%	84	52,5%
Moderada	Moderada	48	32%	45	28,1%
Limitada	Limitada	17	11,3%	9	5,6%
Total		128	85,3%	138	86,2%
Baja escala					
Buena	Moderada	11	7,3%	12	7,5%
Buena	Limitada	0	0%	1	0,6%
Moderada	Limitada	4	2,7%	2	1,3%
Total		15	10%	15	9,4%
Sube escala					
Moderada	Buena	5	3,3%	5	3,1%
Limitada	Moderada	2	1,4%	2	1,3%
Total		7	4,7%	7	4,4%

Tabla 25: Variaciones al final del estudio de las actividades funcionales de la escala de Siu-Reuben en los grupos control e intervención (Buena=AAVD, Moderada=AIVD, Limitada=ABVD).

6.2.2. Resultados del Test de Pfeiffer.

Al comienzo del estudio, los diferentes grados de deterioro intelectual que se pudieron observar en los pacientes del grupo control e intervención respectivamente fueron: Sin deterioro intelectual (intacto): 116 (77,3%) y 122 (76,3%). Deterioro leve: 22 (14,7%) y 24 (15%) y deterioro moderado: 12 (8%) y 14 (8,7%).

Test de Pfeiffer		Control (150)		Intervención (160)	
Principio	Final	n	%	n	%
No cambia el deterioro intelectual					
Intacto	Intacto	100	66,7%	115	71,9
Leve	Leve	15	10%	9	5,6
Moderado	Moderado	10	6,7%	9	5,6
Total		125	83,4%	133	83,1%
Aumenta el deterioro intelectual					
Intacto	Leve	10	6,7%	6	3,8%
Intacto	Moderado	6	4%	1	0,6%
Leve	Moderado	3	2%	5	3,1%
Total		19	12,7%	12	7,5%
Disminuye el deterioro intelectual					
Leve	Intacto	4	2,7%	10	6,3%
Moderado	Intacto	1	0,6%	1	0,6%
Moderado	Leve	1	0,6%	4	2,5%
Total		6	3,9%	15	9,4%

Tabla 26: Variaciones al final del estudio de los diferentes grados de deterioro intelectual según la escala de Pfeiffer, en los grupos control e intervención (Intacto, Leve, Moderado).

En la tabla 26 se observan los resultados del test de Pfeiffer al final del estudio. Aunque hay más pacientes del grupo control (12,7%) que aumentan el deterioro intelectual que en el grupo intervención (7,5%) y menos pacientes que disminuyen este deterioro en el grupo control (3,9%) que en el grupo intervención (9,4%), la diferencia no es estadísticamente significativa.

6.2.3. Resultado del Test de Reacciones Adversas.

Se analizaron las preguntas individualmente por estar relacionadas con reacciones adversas diferentes.

Según el resultado del primer test, la intervención del farmacéutico puede prevenir la aparición de una reacción adversa si esta aun no se ha dado, o mejorar aquella reacción adversa que ya ha aparecido.

1- ¿Tropieza con más frecuencia que antes?

Del total de pacientes del grupo control, 117 respondieron negativamente al primer test y 33 afirmativamente, mientras que del grupo intervención respondieron 125 y 35 respectivamente (Tabla 27)

Nº 1 ¿Tropieza con más frecuencia que antes?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		78,0%	78,1%
No	No	96 (82,1%)	111(88,8%)
No	Si	21 (17,9,%)	14(11,2%)
Total		117(100%)	125(100%)
Mejorar		22,0%	21,9%
Si	No	7 (21,2%)	9 (25,7%)
Si	Si	26 (78,8%)	26 (74,3%)
Total		33(100%)	35(100%)

Tabla 27: Evolución de la respuesta a la primera pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más los tropiezos en el grupo intervención (88,8%) que en grupo control (82,1%), y se mejoran también más en el grupo intervención (25,7%) que en grupo control (21,2%), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

2- ¿Ha sufrido alguna caída?

En la tabla 28 se observa que 109 de los pacientes del grupo control y 124 del grupo intervención han respondido negativamente al primer test. Y han respondido afirmativamente 41 pacientes del grupo control y 36 del grupo intervención.

N° 2 ¿Ha sufrido alguna caída?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		72,7%	77,5%
No	No	94 (86,2%)	112(90,3%)
No	Si	15(13,8%)	12(9,7%)
Total		109(100%)	124(100%)
Mejorar		27,3%	22,5%
Si	No	14 (34,1%)	13 (36,1%)
Si	Si	27 (65,9%)	23 (63,9%)
Total		41(100%)	36(100%)

Tabla 28: Evolución de la respuesta a la segunda pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más las caídas en el grupo intervención (90,3%) que en grupo control (86,2%), y se mejoran también más en el grupo intervención (36,1%) que en grupo control (34,1%), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

3-¿Se quema o corta en la cocina con más frecuencia?

En la tabla 29 se observa que no hay casi diferencia entre los pacientes, con respuesta negativa al primer test, del grupo control (138) y los del grupo intervención

(148). Los pacientes de los grupos control e intervención tienen el mismo número de pacientes con respuesta afirmativa a este test (12).

N° 3 ¿Se quema o corta en la cocina con más frecuencia?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		92,0%	92,5%
No	No	127 (92%)	142(95,9%)
No	Si	11(8%)	6(4,1%)
Total		138(100%)	148(100%)
Mejorar		8,0%	7,5%
Si	No	8 (66,7%)	6 (50%)
Si	Si	4 (33,3%)	6 (50%)
Total		12(100%)	12(100%)

Tabla 29: Evolución de la respuesta a la tercera pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más los accidentes en la cocina en el grupo intervención (95,9%) que en grupo control (92%), pero se mejoran menos en el grupo intervención (50%) que en grupo control (66,7%), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

4-¿Tienen somnolencia durante el día?

Se observa en la tabla 30, que hay el mismo número de pacientes con respuesta negativa al primer test en los pacientes de ambos grupos. Hay menos pacientes del grupo control que presentan una respuesta afirmativa (38) que en el grupo intervención (48).

Nº 4 ¿Tiene somnolencia durante el día?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		74,7%	70,0%
No	No	92 (82,1%)	101(90,2%)
No	Si	20(17,9%)	11(9,8%)
Total		112(100%)	112(100%)
Mejorar		25,3%	30,0%
Si	No	4 (10,5%)	10 (20,8%)
Si	Si	34 (89,5%)	38 (79,2%)
Total		38(100%)	48(100%)

Tabla 30: Evolución de la respuesta a la cuarta pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más la somnolencia durante el día en los pacientes del grupo intervención (90,2%) que en los del grupo control (82,1%), y se mejoran también más en el grupo intervención (20,8%) que en grupo control (10,5%), pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

5-¿Le cuesta concentrarse, seguir una conversación?

En la tabla 31 se observa que hay más pacientes del grupo intervención con resultado negativo (133) y más con resultado afirmativo (27) al primer test que los pacientes del grupo control (128 y 22 respectivamente).

Nº 5 ¿Le cuesta concentrarse?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		85,3%	83,1%
No	No	113 (88,3%)	127(95,5%)
No	Si	15(11,7%)	6(4,5%)
Total		128(100%)	133(100%)
Mejorar		14,7%	16,9%
Si	No	4 (18,2%)	6 (22,2%)
Si	Si	18 (81,8%)	21 (77,8%)
Total		22(100%)	27(100%)

Tabla 31: Evolución de la respuesta a la quinta pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más la falta de concentración en los pacientes del grupo intervención (95,5%) que en los del grupo control (88,3%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2= 4,58$; $p < 0,05$), y se mejoran también más en el grupo intervención (22,2%) que en grupo control (18,2%), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

6-¿Nota pérdida de memoria?

En la tabla 32 se observa que en el grupo control hubo menos pacientes (77) que en el grupo intervención (93) con respuesta negativa al primer test y más con respuesta afirmativa (73 y 67 respectivamente)

Nº 6 ¿Nota pérdida de memoria?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		51,3%	58,1%
No	No	59 (76,6%)	78(83,9%)
No	Si	18(23,4%)	15(16,1%)
Total		77(100%)	93(100%)
Mejorar		48,7%	41,9%
Si	No	7 (9,6%)	15 (22,4%)
Si	Si	66(90,4%)	52 (77,6%)
Total		73(100%)	67(100%)

Tabla 32: Evolución de la respuesta a la sexta pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más la falta de memoria en los pacientes del grupo intervención (83,9%) que en los del grupo control (76,6%) no siendo esta diferencia estadísticamente significativa, y se mejoran también más en el grupo intervención (22,4%) que en grupo control (9,6%), pero esta diferencia si que es estadísticamente significativa ($\chi^2= 4,32$; $p < 0,05$),

7-¿Tiene problemas para retener la orina?

En la tabla 33 observamos que el grupo intervención presenta más pacientes (130) que el grupo control (116) con resultado negativo al primer test, y menos con resultado positivo (30 y 34 respectivamente).

N° 7 ¿Tiene problemas para retener la orina?			
Primer Test	Ultimo Test	Control	Intervención
Prevenir		77,3%	81,3%
No	No	107 (92,2%)	121(93%)
No	Si	9(7,8%)	9(7%)
Total		116(100%)	130(100%)
Mejorar		22,7%	18,7%
Si	No	3 (8,8%)	5 (16,7%)
Si	Si	31(91,2%)	25 (83,3%)
Total		34(100%)	30(100%)

Tabla 33: Evolución de la respuesta a la séptima pregunta en los grupos control (n=150) e intervención (n=160).

Podemos considerar que se previenen más la incontinencia urinaria en los pacientes del grupo intervención (93%) que en los del grupo control (92,2%), y se mejoran también más en el grupo intervención (16,7%) que en grupo control (8,8%), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

6.2.4. Dosis utilizadas de las BZD.

Con los 310 pacientes que completaron el estudio se procedió a comparar la media de las dosis utilizadas de BZD por los pacientes de los grupos control (n=158) e intervención (n=176) al inicio y al final del estudio (tabla 34).

Para poder comparar la media de las dosis de BZD se han convertido a dosis equivalentes en diazepam según se indica en la tabla 8 (Documento de consenso Estrés e insomnio de la SEFAC y SEMERGEN, 2009).

Grupo	Promedio dosis inicio	Promedio de dosis final	Promedio de diferencia de dosis	Varianza de diferencia de dosis	Rango Inicio	Rango final	n
Control	6,510	6,386	0,179	1,724	1,25 - 30	1,25 - 30	158
Intervención	6,571	5,702	0,945	7,656	2 - 30	1,25 - 20	176

Tabla 34. Promedio de las dosis equivalentes en diazepam utilizadas por los grupos control e intervención, al principio y final del estudio.

Al principio del estudio los pacientes del grupo control e intervención utilizaban aproximadamente la misma dosis (6,5 mg/día) Al final del estudio ambos grupos disminuyeron la dosis, pero el grupo intervención la disminuyó más (5,7 mg/día) que el grupo control (6,4 mg/día). La disminución fue del 13,2% en el grupo intervención y el 1,8% en el grupo control. La diferencia de disminución en la dosis entre los grupos control e intervención es estadísticamente significativa ($t_{\text{Student}} = 3,17$; $p < 0,005$)

6.2.5. Intervenciones farmacéuticas.

A todos los pacientes del grupo intervención se les realizó una intervención informativa sobre las BZD (Tríptico en fig. 6 de método y pacientes) durante la entrevista inicial.

Una vez estudiada la medicación del paciente, la intervención del farmacéutico se centró principalmente en las BZD con un tiempo de utilización excesivo según las recomendaciones de la AGEMED (85,5% de los pacientes) y en aquellas BZD de acción larga, intermedia o corta que podían ser sustituidas por lorazepam (61,5%). El número total de intervenciones realizadas durante el estudio se observa en la tabla 35.

N° Intervenciones	N° BZD	Total intervenciones
0	20	0
1	35	35
2	15	30
3	15	45
4	86	344
5	4	20
6	1	6
	176	480

Tabla 35: Distribución de las BZD en función del número de intervenciones realizadas por el farmacéutico a los pacientes (grupo intervención).

No se intervino en 20 BZD porque ya se estaba interviniendo en otra BZD del mismo paciente (16), por ser tratamientos recién instaurado (2) o por ser pacientes con problemática familiar grave (2).

A todos los pacientes del grupo intervención, menos a dos que iniciaban tratamiento y dos con problemas familiares graves, se les sugirió que acudieran al médico, a algunos de ellos más de una vez. En total se remitieron al médico 156 pacientes. Solo 59 pacientes acudieron al médico, tres de ellos en dos ocasiones. Esto hace 62 derivaciones al médico.

De estas 62 ocasiones en las que el paciente acudio al médico por indicacion de farmaceutico el médico aceptó 32 (51%) y de ellas se resolvieron 27 (84%). El resto de las intervenciones (418) las realizó directamente el farmacéutico con el paciente. El paciente aceptó las indicaciones del farmacéutico en 152 ocasiones (36.3%) de las que se resolvieron 62 (41%) (tabla 36).

		Médico		
		Resuelto		
Aceptada		Si	No	
	Si	27	5	32
	No	1	29	30
		28	34	62

		Paciente solo		
		Resuelto		
Aceptada		Si	No	
	Si	62	90	152
	No	1	265	266
		63	355	418

Tabla 36: Relación de la aceptación de las intervenciones realizadas por el farmacéutico (al médico o directamente con el paciente).

Con todas estas intervenciones conseguimos que 51 pacientes mejoren, como puede observarse en la tabla 37.

Resultados	Total	Intervenciones	
		Farmacéutico-Paciente	Farmacéutico-Paciente-Médico
↓dosis BZD	26	18 (69%)	8 (31%)
Uso esporádico	6	3 (50%)	3 (50%)
Elimina BZD	10	3 (30%)	7 (70%)
Pasa a lorazepam	9	0 (0%)	9 (100%)

Tabla 37: Resultados de los tipos de intervención realizados en el estudio en función del cambio observado en el uso de las BZD (grupo Intervención).

- En el 69% de las BZD que el paciente consiguió disminuir la dosis, la intervención fué farmacéutico-paciente.
- En las BZD en que el paciente pasó a consumirlas de forma esporádica la intervención fue al 50% farmacéutico-paciente y farmacéutico-paciente-médico.
- En el 70% de los casos en los que el paciente dejó de utilizar la BZD la intervención fue farmacéutico-paciente-médico.

- En el 100% de los casos en que la BZD que utilizaba el paciente se cambio por lorazepam la intervención fue farmacéutico-paciente-médico.

La mejora del uso de las BZD se ha debido en su mayor parte (53%) a la intervención del médico con una media de 1,05 intervenciones por paciente mientras que el 47% de los resultados satisfactorios se deben a la intervención directa del farmacéutico con una media de intervenciones de 3,29 por paciente.

6.2.6. Evaluación de los resultados.

En las tablas 38 y 39 se observa la relación de los resultados de la intervención farmacéutica al final del estudio considerando los cambios realizados en el uso de las BZD. Se considera resultado satisfactorio o no satisfactorio según se indica en el apartado de Método y Pacientes 5.8.

Los pacientes en el intento de mejorar el uso de las BZD utilizaron como alternativa plantas medicinales en un 24 % (n=12), difenhidramina en un 4% (n=2) y doxilamina en un 2% (n=1). El resto no utilizaron alternativas.

Grupo	Resultado final	Situación final BZD	n	n	%
Control	Insatisfactorio	Aumenta dosis	4	141	89,2%
		No cambian BZD	135		
		Toma otra BZD	2		
	Satisfactorio	Disminuye dosis	7	17	10,8%
		Elimina	5		
		Uso esporádico	5		
Intervención	Insatisfactorio	Aumenta dosis	6	125	71%
		No cambia BZD	115		
		Toma otra BZD	4		
	Satisfactorio	Disminuye dosis	26	51	29%
		Elimina	10		
		Uso esporádico	6		
		Pasa a Lorazepam	9		

Tabla 38: Situación final de los tratamientos con BZD incluidas en el estudio.

Grupo	Resultado final	n	%
Control	Insatisfactorio	141	89,2%
	Satisfactorio	17	10,8%
	Total	158	100%
Intervención	Insatisfactorio	125	71%
	Satisfactorio	51	29%
	Total	176	100%

Tabla 39: Resultado final en el uso de las BZD.

El 10,76% (IC 95%: 5,93%-15,59%) de las BZD (n=158) utilizadas por los pacientes del grupo control y el 29% (IC 95%: 22,27%-35,68%) de las utilizadas (n=176) por los pacientes del grupo intervención modificaron su uso obteniendo un resultado satisfactorio. La diferencia es estadísticamente significativa. ($p < 0,001$). En el análisis “por intención de tratar”, teniendo en cuenta las treinta BZD utilizadas por los veintisiete pacientes perdidos, supuesto el peor de los casos, la intervención sigue dando una mayor proporción de resultados satisfactorios, con significación estadística, ($p = 0,0339$).

6.2.7. Repercusión de la mejora del uso de las BZD en los resultados de los test.

Tanto en la escala jerárquica sobre las actividades funcionales de la vida diaria de Siu Reuben como en la cognitiva de Pfeiffer, el paciente mejora cuando sube en la escala de cada uno de los test y empeora cuando baja.

En el test de Reacciones Adversas mejora cuando disminuye el número de éstas y empeora cuando las aumenta.

En las tablas 40 y 41 se observan la relación de los diferentes test en todos los pacientes del estudio (tanto del grupo control como intervención) que obtuvieron resultado satisfactorio (n=68) y no satisfactorio (n=242). En los pacientes que tomaban más de una BZD normalmente solo han modificado el uso en una de ellas.

-Resultados-

En estos casos se ha tomado el resultado de esta BZD como resultado final del paciente ya fuese satisfactorio o insatisfactorio.

Resultado Satisfactorio de todos los pacientes del estudio									
Test	Siu-Reuben			Pfeiffer			Reacciones Adversas		
	Mejora	Igual	Empeora	Mejora	Igual	Empeora	Mejora	Igual	Empeora
Cambio del uso de la BZD									
↓ dosis BZD	2	26	5	8	24	1	9	14	10
Elimina BZD	1	13	1	1	13	1	7	6	2
Pasa Lorazepam	0	8	1	1	8	0	3	4	2
Uso esporádico	1	7	3	1	9	1	3	8	0
Total	4	54	10	11	54	3	22	32	14
Resultado Insatisfactorio de todos los pacientes del estudio									
↑ dosis BZD	0	8	2	1	5	4	0	5	5
No cambia BZD	10	198	18	10	193	23	39	113	74
Toma otra BZD	0	6	0	0	5	1	0	3	3
Total	10	212	20	11	203	28	39	121	82

Tabla 40: Repercusión de la mejora del uso de BZD en los resultados de los test.

Resultados Satisfactorios de todos los pacientes del estudio			
Test	Mejora	Igual	Empeora
Siu-Reuben	4 (5,9%)	54 (79,4%)	10 (14,7%)
Pfeiffer	11 (16,2%)	54 (79,4%)	3 (4,4%)
Reacciones A	22 (32,3%)	32 (47,1%)	14 (20,6%)
Resultados Insatisfactorios de todos los pacientes del estudio			
Siu-Reuben	10 (4,1%)	212 (87,6%)	20 (8,3%)
Pfeiffer	11 (4,5%)	203 (83,9%)	28 (11,6%)
Reacciones A	39 (16,1%)	121 (50%)	82 (33,9%)

Tabla 41: Repercusión de la mejora del uso de BZD en los resultados de los test.

En el test de Siu-Reuben empeoraron y mejoraron más los pacientes con resultado satisfactorio. No hay diferencias entre ambos grupos.

En el test de Pfeiffer y de Reacciones Adversas hubo diferencias entre los pacientes con resultado satisfactorio y no satisfactorio. Mejoraron más y empeoraron menos los pacientes con resultado satisfactorio en el uso de BZD. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,005$).

6.3. ESQUEMA RESUMEN DE LOS RESULTADOS

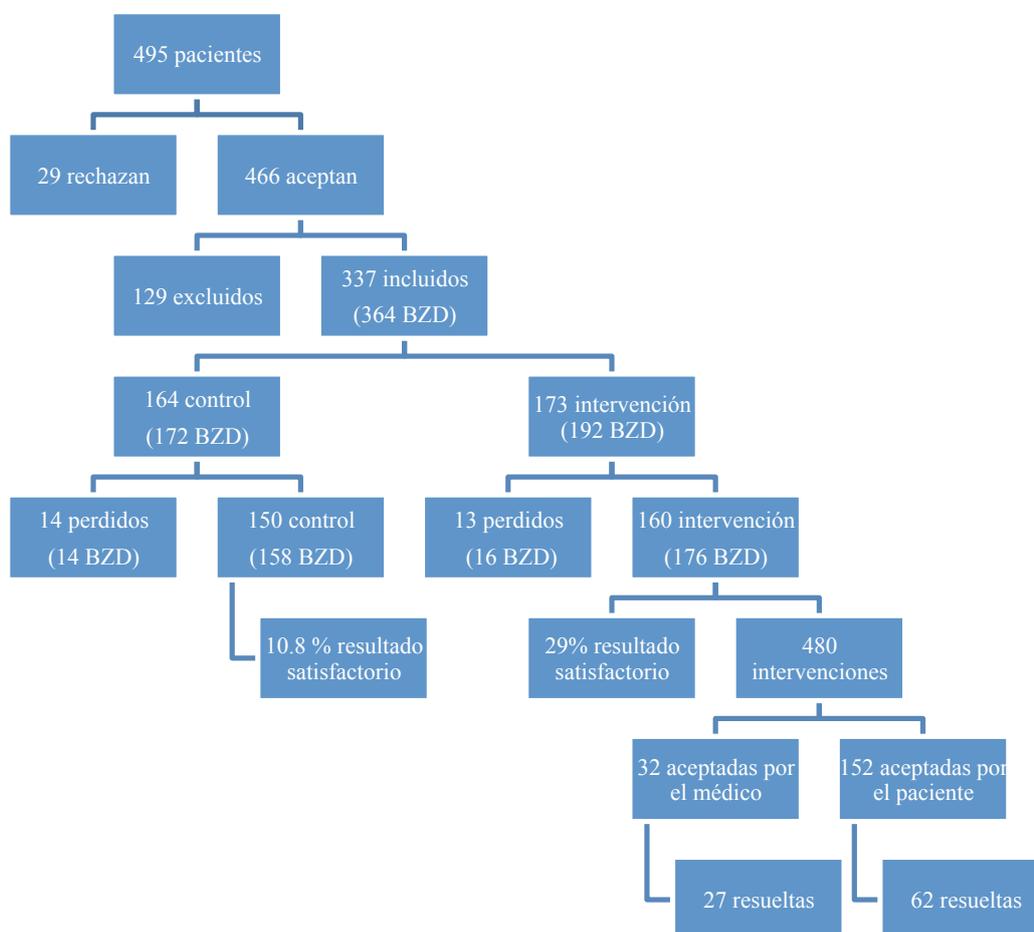


Fig. 23: Esquema resumen de los resultados del estudio

Finalmente en la figura 23 se puede apreciar el resumen de los resultados del estudio.

De los 494 pacientes iniciales. 337 fueron incluidos en el estudio y distribuidos en el grupo control (164) y el grupo intervención (173).

Durante el tiempo de estudio se perdieron 27 pacientes finalizando el mismo 150 pacientes en el grupo control y 160 en el grupo intervención.

-Resultados-

En el grupo control se obtuvo un 10,8% de resultado satisfactorio y en el grupo intervención un 29%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Para la consecución de este resultado se realizaron un total de 480 intervenciones farmacéuticas.

7. DISCUSIÓN

En las últimas décadas el papel del farmacéutico de oficina de farmacia ante la sociedad ha ido cambiando y ha pasado de ser un elaborador y dispensador de fármacos a un proveedor de servicios, de información y cuidados de la salud. El farmacéutico se ha ido responsabilizando junto con el paciente y el médico, para que el tratamiento que el paciente recibe, sea lo más eficaz y seguro posible, contribuyendo de ese modo a que el paciente obtenga un buen resultado de su medicación, ya sea con o sin receta, mejorando así su calidad de vida (Barau, 2006; Hammerlein y col., 2007).

Los ancianos son un grupo de población de especial interés para la práctica de atención farmacéutica. Es el colectivo de población con más crecimiento en las últimas décadas, con múltiples patologías y que consume gran número de medicamentos. Presenta unas características farmacocinéticas especiales y una mayor sensibilidad a los fármacos lo que facilita la aparición de problemas relacionados con la medicación.

El adecuado manejo del paciente por parte del profesional sanitario es un aspecto fundamental para obtener resultados positivos en salud y requiere responsabilidades complementarias y compartidas en el marco de un equipo sanitario interdisciplinar (Asociación Médica Mundial, 1999). En el presente trabajo el farmacéutico observa el modo en que se están utilizando las BZD en la población mayor de 65 años para utilizar una estrategia de acción junto con los médicos y adecuar la prescripción de este tipo de medicamentos.

Las benzodiazepinas, a pesar de ser uno de los medicamentos más prescritos, se utilizan de forma inadecuada en la población anciana, tal como sugieren estudios previos realizados con estos fármacos (Fidalgo y col., 2001; Góngora y col., 2004; Blasco y col., 2008). Por lo que algunos autores plantean la posibilidad de investigar en este campo (Zisselman y col., 1996).

En nuestro trabajo realizamos un estudio simple ciego en el que comparamos dos grupos de población seleccionados aleatoriamente.

En la primera parte del estudio podemos comprobar la homogeneidad de los grupos control e intervención comparando entre ellos los diferentes parámetros. Ambos grupos resultan homogéneos al no existir diferencias estadísticamente significativas entre parámetros como, la edad, sexo, nivel de formación, motivo de indicación de las BZD y médico prescriptor; por lo que son adecuados para la realización del trabajo.

La comparación de la distribución por edades del grupo de estudio con la población general de España en 2007 no ofrece diferencias estadísticamente significativas por lo que podemos afirmar que los pacientes del estudio tienen una distribución por edades similar a la pirámide poblacional. En nuestro estudio la mayor parte de los pacientes ancianos que utilizan benzodiazepinas (54,60%) se encuentran entre 65 y 75 años. La proporción de pacientes incluidos en el estudio comprendida en los diversos grupos de edad, fue disminuyendo al ir aumentando la edad de los pacientes.

En la muestra de población estudiada, mayor de 65 años, se observa un predominio del uso de las benzodiazepinas en las mujeres, en proporción 3:1, similar a la descrita por otros autores (Escrivá y col., 2000; Bejarano y col., 2008; Vicens y col., 2008). En otros estudios realizados se ha encontrado el doble número de mujeres que de hombres (Díaz y col., 2003; Ezquieta e Igoa, 2003), lo que indica el mayor consumo de benzodiazepinas por parte de la población femenina. El mayor aumento de mujeres descrito en nuestro trabajo, puede deberse a que no incluimos a la población activa, menor de 65 años, sino que se reduce al grupo poblacional indicado (mayores de 65 años) en los que es notable la diferente longevidad por sexos y, tal vez, porque las mujeres consultan más, somatizan más que los hombres y recurren a los psicofármacos para aliviar la ansiedad, el estrés y la depresión (Markez y col., 2004) y frecuentan más los centros de salud (Vedia y col., 2005).

La mayoría (52,52%) de los pacientes entrevistados dispone de estudios primarios, el 22,5% carece de ellos y el 2,97% dicen disponer de estudios

universitarios, proporciones similares a los de Villa sobre el consumo de psicofármacos en atención primaria, en el que el 54,3% tienen estudios primarios, el 17,4% carecía de estudios y el 8% eran universitarios. Y de los de Escrivá sobre la prescripción de BZD en un centro de salud en el que el 48% tienen estudios primarios, el 19% carece de ellos y el 10% eran universitarios (Escrivá y col., 2000; Villa y col., 2003). A diferencia del nuestro, estos estudios incluyen a población de diferentes grupos de edad, no únicamente ancianos.

Las BZD pueden ser prescritas por médicos de atención primaria, psiquiatras o cualquier otra especialidad ya que cualquier alteración orgánica puede ir acompañada del componente de ansiedad o insomnio. En nuestro estudio, las BZD utilizadas han sido prescritas en su mayor parte por médicos de atención primaria (79,4%), lo que facilita la labor del farmacéutico en la posible resolución de los problemas relacionados con los medicamentos que puedan aparecer, dada la mayor accesibilidad al médico prescriptor. Este resultado es un poco mayor al de otros autores que citan las prescripciones de las BZD por el médico de atención primaria. Así, Escrivá en su trabajo sobre prescripción de BZD en un centro de salud cita a los médicos de atención primaria como los profesionales responsables de las prescripciones de BZD en un 45-76%. Vicens y Fiol en su trabajo sobre deshabitación de BZD indica que aproximadamente dos de cada tres prescripciones de BZD son iniciadas por el médico de familia y García en su estudio sobre consumo de fármacos psicotrópicos en los ancianos cita que el 53,3% de las prescripciones de psicótropos fue debida al médico de cabecera (García y col., 1994; Escrivá y cols., 2000; Vicens y Fiol, 2008).

Las benzodiazepinas, en nuestro estudio, se prescriben principalmente como hipnóticas (65,40%) seguidas del tratamiento de ansiedad (28%) y en un menor porcentaje (5%) para otras patologías como relajante muscular o hipertensión. Un 1,6% de los pacientes desconoce el motivo de la indicación. Estos son resultados similares al estudio de Ezquieta e Igoa en que también predomina el uso de las BZD para tratar el insomnio (Ezquieta e Igoa, 2003). En otros estudios, sin embargo, las BZD se utilizan en su mayor parte, más del 50%, para la ansiedad seguida del

insomnio con casi el 20%; (Calero y col., 2009b). Dado el ámbito de nuestro estudio, la oficina de farmacia, sin acceso a las historias clínicas, no es posible conocer el motivo real de la prescripción de las BZD. Se recoge el motivo que refiere el paciente.

Las BZD son utilizadas por los pacientes durante mucho más tiempo del aconsejado por la Agencia Española del Medicamento. En el caso del tratamiento del insomnio aconseja que la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento, tiempo superado ampliamente por los pacientes de nuestro estudio.

En el caso de la ansiedad el tiempo máximo recomendado no debe superar las 8-12 semanas incluyendo la retirada gradual del medicamento, aunque en ciertos casos, puede ser necesario por decisión médica prolongar el tratamiento. Los resultados presentados, indican que se superan ampliamente estas recomendaciones.

En la población estudiada, las BZD son utilizadas en el 85% de los casos más tiempo del aconsejado por la AGEMED tanto para la ansiedad como en el insomnio, incluso el 69% de los pacientes las lleva utilizando más de 12 meses. En estudios previos también se ha observado que el uso de BZD supera ampliamente las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento, no solo en la población geriátrica sino en la población activa. Así en los estudios de Auchewski sobre la orientación médica en los efectos secundarios de las BZD, el 61% de los pacientes continúan usando las BZD durante más de un año. Los pacientes en los estudios de Villa y de Velert, también siguen tomando BZD en el 73% y el 82% respectivamente después de un año de tratamiento. En el estudio de García sobre consumo de fármacos psicotrópicos en el anciano, el 54% de los pacientes llevaba tomando estos fármacos más de tres años (García y col., 1994; Villa y col., 2003; Auchewski y col., 2004; Velert y col., 2006.)

Por otro lado, también se obtienen conclusiones similares al observar el conocimiento que tiene el paciente sobre la duración de su tratamiento, ya que la gran mayoría lo desconoce, es decir, no sabe hasta cuando debe seguir el tratamiento (36%), o incluso afirma que se trata de un tratamiento indefinido (31%), "para siempre", lo que concuerda con la excesiva duración de los tratamientos encontrada en el estudio.

Estos hechos nos orientan a que en la realidad cuando al paciente le prescriben y dispensan por primera vez una benzodiazepina no se le informa claramente o no comprende que la duración del tratamiento es limitada. Como consecuencia, los pacientes utilizan estos medicamentos durante mucho más tiempo del aconsejado.

Desde la consulta del médico, especialmente de los facultativos de atención primaria, se debe realizar un control de la prescripción de estos medicamentos y, desde la oficina de farmacia, debe hacerse especial hincapié en la duración del tratamiento y en la retirada gradual del mismo. En el estudio de Calero sobre la prescripción racional de BZD, ninguno de los facultativos reflejó la duración del tratamiento, elemento de vital importancia para evitar la tolerancia y la dependencia, y en el estudio de Auchewski sobre la evaluación de la orientación médica sobre los efectos colaterales de las BZD, los facultativos daban una pobre información (22%) sobre la duración del tratamiento (Auchewski y col., 2004; Calero y col., 2009a).

El uso de las BZD a corto plazo produce resultados satisfactorios por su eficacia, rapidez de acción y seguridad dentro del margen terapéutico, sin embargo su utilización a largo plazo puede producir tolerancia, dependencia y pérdida de eficacia terapéutica (Villa y col., 2003; Barberá y col., 2007) especialmente cuanto mayor es la duración del tratamiento.

En el momento de la dispensación, el farmacéutico puede realizar una intervención farmacéutica directamente con el paciente explicando para qué se utilizan las BZD, pues muchos pacientes desconocen el motivo de la indicación, el tiempo que debe durar el tratamiento o/y derivarlo al médico para que valore la

necesidad de un cambio de estrategia terapéutica. Se intenta conseguir que el medicamento se utilice correctamente durante el tiempo estrictamente necesario según la patología para la que fue prescrito y que el tratamiento sea lo más seguro posible.

La respuesta subjetiva del paciente a la pregunta del cuestionario ¿cómo le va? para valorar la efectividad de las BZD en nuestro estudio, es sensiblemente elevada ya que el 73% responden que les va bien. Alguna de estas respuestas se puede deber a la costumbre de tomar el medicamento y no tomar conciencia del resultado real o a un cierto temor del paciente a que podamos influir en la retirada de la BZD por el médico si responde que no le va bien. Se observa que los pacientes quieren disponer del medicamento en su mesita de noche por si lo necesitan. En el trabajo que se presenta, se evidencia que la diferencia de eficacia de los fármacos en las distintas patologías de insomnio y ansiedad no son significativas ($p>0,05$), puesto que refieren que les va bien en el 71,4% de los casos en que se usan para el tratamiento del insomnio y el 78,4% de la ansiedad. Hay un 22,8% de pacientes en los que el medicamento no es eficaz o es de eficacia dudosa. En una revisión bibliográfica realizada por Hirst y Sloan, no encuentran pruebas relacionadas con la eficacia y la seguridad del uso de las BZD para el tratamiento del insomnio a largo plazo, en particular en los pacientes ancianos o enfermos. Muchas de las dosis utilizadas son pequeñas y, probablemente, después de utilizarlas durante tanto tiempo se crea cierta tolerancia y son ineficaces; a pesar de ello, el paciente no puede prescindir de la medicación. En estos casos, desde la farmacia, se puede realizar una intervención con el paciente explicándole la posible pérdida de eficacia del medicamento por haberlo utilizado durante demasiado tiempo, derivándolo al médico para que valore el cambio de dosis, de benzodiazepina o de tratamiento (Hirst y Sloan, 2005).

El perfil de consumidor crónico de BZD en nuestro estudio coincide con el de otros estudios como el de Vicens y y Fiol, donde los pacientes las consumen bajo prescripción médica, en dosis no excesivamente elevadas y que suele mantenerlas estables a lo largo del tiempo (Vicens y Fiol, 2008). Los pacientes con dependencia a BZD no suelen vivirlo como un problema ya que estos fármacos los consumen bajo

prescripción médica por lo que la continuidad del tratamiento la valoran como decisión facultativa. Las BZD son, pues, un grupo de fármacos mal utilizados, lo que favorece que en la población haya cada vez mayor número de adictos (Galleguillos y col., 2003). Se debe intentar utilizar la dosis más baja que sea eficaz y durante el menor tiempo posible pues cuanto más se prolonga su uso, más difícil resulta abandonar el tratamiento. Así mismo, la utilización de las BZD para el insomnio y la ansiedad en personas mayores de forma esporádica o intermitente se considera adecuada (Dailly y Bourin, 2008).

La administración de BZD no debe interrumpirse de manera brusca después de utilizarlas durante algunas semanas sino que debe reducirse gradualmente la dosis hasta su completa retirada. En el presente estudio el 40% de los pacientes han intentado, en alguna ocasión, dejar la medicación por su cuenta sin hacerlo paulatinamente y se han encontrado peor el 84% de los mismos. Se observa que los pacientes que toman las BZD para el insomnio, pueden dejarlas con más facilidad (20%) que los que las toman para la ansiedad (7%) a pesar de que los intentos de abandono son ligeramente más frecuentes cuando la BZD se prescribe para la ansiedad. Aunque la tolerancia para el efecto ansiolítico aparece más lentamente que para el efecto hipnótico (Jorgensen, 2007), el desarrollo de dependencia a BZD no puede predecirse pero es más probable en pacientes con el empleo continuo y crónico (Vicens y Fiol, 2008). Por otra parte se observa, como es de esperar, que tienen menos problemas al intentar abandonar la BZD aquellos pacientes (27%) que han tomado la BZD durante menos tiempo (menos de 12 meses) en comparación con los que la han tomado más de 12 meses (73%). La retirada de las benzodiazepinas de forma brusca da lugar a la aparición de alguno de los síntomas que en su día fueron el motivo de la prescripción (efecto rebote), y les induce a tomar el fármaco de nuevo creando en el paciente la idea de que ya no podrá dejar de tomar el medicamento, de esta manera aparece la farmacodependencia. Las BZD administradas regularmente a niveles terapéuticos tienen un potencial de dependencia mayor que otros fármacos de acción ansiolítica. El síndrome de abstinencia está presente en el 30% de los pacientes tras 8 semanas de tratamiento (Gutiérrez, 2008).

En nuestro estudio se aprovecha esta situación del fracaso en el intento de abandono de la BZD para hacer una intervención farmacéutica. Se le da una explicación al paciente sobre la posible dependencia que puede haber desarrollado y acerca del modo de retirar la BZD haciéndolo paulatinamente, dándose el tiempo necesario y bajo la supervisión del médico o en su defecto del farmacéutico.

Generalmente, las BZD utilizadas para inducir el sueño, suelen ser las de semivida corta o intermedia, en una sola toma para evitar la sedación diurna. Para el tratamiento de la ansiedad, se suelen emplear con más frecuencia las benzodiazepinas de semivida media o larga; de este modo se disminuyen el número de dosis diarias para evitar en lo posible, el problema del incumplimiento y el efecto rebote. En el estudio que se presenta, se observa que el 80% de las benzodiazepinas utilizadas para el insomnio, fueron de semivida media y el 16% de semivida larga; tan solo el 4% de las benzodiazepinas, eran de semivida corta, quizás debido al aumento de la utilización de análogos de las BZD, como zolpidem o zopiclona para el insomnio y que hemos excluido en el presente estudio. En el caso de la ansiedad, se utilizaron el 67% de semivida media, el 31% de semivida larga y el 2% de semivida corta. Por tanto, como cabría esperar, sí que se evidencian diferencias significativas en el empleo de las BZD atendiendo a su mecanismo de acción, utilizadas para el insomnio y para la ansiedad ($p < 0,005$).

En las personas mayores, al deteriorarse con la edad los procesos oxidativos hepáticos, se debe aconsejar la utilización de BZD que ya estén hidroxiladas como el lorazepam, que emplea en su metabolismo la vía conjugativa, para evitar que se acumulen y puedan dar lugar a la aparición de reacciones adversas. En diversos estudios se observa que en la población estudiada éste es el principio activo más utilizado dentro del grupo de las BZD (22%-28%) (Villa y col., 2003; Díaz y col., 2003; Vicens y Fiol, 2008; Bejarano y col., 2008). En nuestro estudio el porcentaje es algo más elevado. Así observamos que el lorazepam se utiliza en un 41% de los casos del total de BZD prescritas para el tratamiento de la ansiedad e insomnio, seguidas de alprazolam, diazepam, lormetazepam y bromazepam. Encontramos,

pues, un porcentaje importante de pacientes que parece no estar utilizando la BZD más adecuada a las características descritas.

Por otro lado, las BZD de semivida larga como el diazepam, según los criterios de Beers, no deberían utilizarse en las personas mayores de 65 años. En nuestro estudio corresponden a diazepam el 22,5% de las BZD utilizadas para la ansiedad y el 8,4% de las utilizadas para el insomnio. Estos resultados son superiores a los obtenidos por Varas y Calero en los que el 11% de los pacientes medicados para la ansiedad con BZD, utilizaba el diazepam. Este porcentaje de pacientes que usa diazepam puede considerarse elevado, al ser este medicamento el menos recomendado para las personas mayores, debido a sus características farmacocinéticas, por ser una BZD con vida media larga y que puede llegar a acumularse (Fick y col., 2003; Calero y col., 2009a; Varas y col., 2010).

En aquellos casos en que el paciente está utilizando mucho tiempo el medicamento, el farmacéutico puede intervenir enviando el paciente al médico para que valore el cambio por una BZD más adecuada para la edad del paciente según sus características farmacológicas. En el caso de las benzodiazepinas, este fármaco sería el lorazepam. (Auchewski y col., 2004; Barberá y col., 2008; Hurlé y col., 2008; Arriola y col., 2009; Bourin, 2010)

En la población geriátrica estos medicamentos deben administrarse con cuidado por tratarse de pacientes más propensos al desarrollo de efectos adversos y a presentar interacciones potenciales con otros fármacos que estén utilizando. Es importante tener en cuenta que las BZD pueden ser prescritas por diferentes médicos y especialistas a los que acude el paciente a tratar sus distintos problemas de salud. En ocasiones es posible que aparezcan problemas de duplicidad, interacciones, etc., dado que a veces se desconoce la historia clínica completa del paciente.

Hay que realizar una consideración especial sobre la utilización de fármacos en el grupo de mayores frágiles o en los que presentan comorbilidad elevada, ambos suponen un porcentaje no desdeñable. En ellos se ha demostrado que la alteración del

metabolismo de los fármacos es mayor, incrementando la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento y la posibilidad de producir RAM (Kinirons y O'Mahony, 2004). En la población de nuestro estudio los pacientes con politerapia siguen un patrón de uso de BZD similar al publicado con datos de consumo de benzodiazepinas en la población pensionista de la Comunidad Valenciana (Barberá y col., 2007).

En este trabajo, cada paciente toma una media de 5,1 medicamentos crónicos por día, resultado similar al obtenido en otros estudios en que los pacientes toman entre 5 y 7 fármacos al día (Blasco y col., 2005; Blasco y col., 2008; Calero y col., 2009b) y superior al que obtienen Fidalgo y Díaz en que los pacientes tomaban una media de 3,6 fármacos al día. Éste último estudio trataba con pacientes crónicos de atención primaria en general (Fidalgo y col., 2001; Díaz y col., 2003).

Los mayores de 65 años son responsables del 70% del gasto farmacéutico (Lázaro del Nogal, 2000). En nuestro estudio los medicamentos más utilizados por los pacientes pertenecen al aparato cardiovascular (31,2%) seguidos de los destinados al SNC (20,5%), resultados similares al estudio de Barberá. El resto de medicamentos utilizados por los pacientes pertenecen al aparato digestivo (18,1%) y le siguen en menor proporción otros pertenecientes al sistema musculoesquelético, aparato respiratorio, sangre y órganos hematopoyéticos. La toma concomitante de estos medicamentos y las BZD puede dar lugar a potenciales interacciones (Barberá y col, 2008).

Los pacientes del estudio presentan un número importante de potenciales interacciones (142) con otros medicamentos, 25 de los pacientes presentan varias interacciones al mismo tiempo.

Siguiendo la clasificación de las interacciones de las BZD indicadas en el Micromedex® 2009, entre las interacciones más relevantes tenemos aquellas que pueden aumentar el nivel sérico de las BZD y su toxicidad. En nuestro estudio encontramos en primer lugar el uso concomitante de BZD con medicamentos depresores del SNC (ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, clozapina, fentanilo y

antihistamínicos sedantes), que representan el 36,6%, seguidas de otras que tuvieron lugar en menor proporción como el ketoconazol (4%), verapamilo (3%), diltiazem (2%) y macrólidos (1%). De las interacciones moderadas destaca el 33% con omeprazol, 14% con β -bloqueantes, el 4% de ciprofloxacino y menos del 1% con disulfiram y cimetidina. El aumento del nivel sérico de las BZD producido a causa de las interacciones puede dar lugar a la aparición de reacciones adversas.

La mitad de los pacientes del estudio manifestó tener un nº variable de RAM que iba desde 1 (26%) hasta 5 (2%) incluso un paciente manifestó tener 6 RAM al mismo tiempo. La pérdida de memoria (32%), la somnolencia (21%) y la falta de coordinación motora (11%), son las reacciones adversas que manifiestan los pacientes con más frecuencia. Al igual que en otros estudios estas reacciones, que suelen ser bien toleradas, pueden conducir a situaciones de confusión, desorientación, pérdida de memoria y caídas (Ray y col, 1989; Pérez y col., 2005; Velert y col., 2006).

El problema con el que nos enfrentamos es el identificar las reacciones adversas del tratamiento farmacológico con los deterioros que la propia persona va sufriendo con la edad y que merman su calidad de vida. No obstante, la polimedicación es uno de los factores de riesgo que cita Moreno en la incidencia de caídas en ancianos, caídas complicadas con fracturas de fémur, deterioro funcional e inmovilidad y en nuestro estudio los pacientes utilizan una media de 5,1 fármacos/día (Moreno y col., 2005).

La mayor parte de los pacientes que presentan potenciales interacciones, tienen al mismo tiempo reacciones adversas (60%). Hay diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de RAM en presencia de interacciones y en ausencia de las mismas. La presencia de interacciones facilita la aparición de RAM, resultado que parece lógico si tenemos en cuenta que el 99% de estas interacciones fueron con medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de las BZD, potenciando sus efectos.

Desde la consulta médica cuando se le prescribe una BZD al paciente, y desde la farmacia cuando se le dispensa, se le debe advertir sobre las posibles reacciones adversas de la medicación como la sedación y la pérdida de reflejos para que evite la conducción o el manejo de vehículos o de maquinarias peligrosas por el riesgo de sufrir accidentes. Se le debe también advertir del riesgo de caídas y posibles fracturas de cadera ya que pueden aumentar en los pacientes que reciben tratamiento con BZD debido al deterioro cognitivo y psicomotor (Verster y col., 2007). El uso de BZD ha sido identificado como un importante factor de riesgo para las caídas accidentales (Herings y col., 1995; Petrovic y col., 2003).

El paciente debe conocer también la potenciación de los efectos depresores de las BZD con el alcohol así como el tiempo total que debe de utilizar este tipo de medicamentos para evitar la aparición de tolerancia y dependencia.

Hay que tener una consideración especial con el uso concomitante de alcohol y las BZD, debido a que el alcohol es uno de los productos que puede potenciar los efectos sedantes de las BZD y no se aconseja su uso mientras se está en tratamiento con estos fármacos. Los pacientes del estudio han respondido a la pregunta “¿toma alcohol?” de forma negativa en un 82% de los casos. El 3% afirma consumirlo, el 12% tomarlo solo durante las comidas y un 3% no responde. Este consumo de alcohol, parece escaso si tenemos en cuenta nuestra propia cultura del vino y las referencias de otros estudios en los que el consumo de alcohol en personas mayores es superior al 27% (Aguilar-Navarro y co., 2007; Maldonado y col., 2010), pero nuestro resultado es superior al de estudios como el de Gallegos en que el consumo es del 8%. Los escasos resultados sobre el consumo de alcohol en los pacientes que utilizan BZD pueden deberse a que la advertencia “no beba” suele ser la primera citada por los médicos al paciente cuando prescriben una BZD. En el estudio de Auchewski esta advertencia fue del 85%, seguida de “no conduzca ni maneje maquinaria peligrosa” (46%). Estos estudios muestran que los facultativos se preocupan principalmente de advertir al paciente sobre el riesgo de interacciones de las BZD con el alcohol y sobre los problemas de conducir o manejar máquinas, pero no suelen advertir sobre el peligro de desarrollar tolerancia y dependencia a las BZD.

Tal vez pueda relacionarse con la escasa concienciación médica sobre el problema de dependencia que puede ocasionar el uso de las BZD (Aucheswski y col, 2004; Gallegos y col., 2006).

Los criterios mínimos que el médico debería incluir en la prescripción son, por un lado que las nuevas prescripciones se realicen sólo para un uso a corto plazo, que le quede claro al paciente que la duración del tratamiento es limitada (Calero y col, 2009b). Por otro, debería asegurarse que el paciente con una nueva prescripción ha recibido consejos sobre otras terapias no farmacológicas (especialmente si las BZD se han prescrito para el insomnio o la ansiedad), y finalmente que el paciente reciba información sobre los efectos adversos que presentan estos medicamentos, especialmente la tolerancia y dependencia.

Con el fin de mejorar el uso de las BZD el farmacéutico ha realizado diferentes intervenciones con el paciente a lo largo del estudio. Después de un año de seguimiento podemos valorar los resultados de la intervención del farmacéutico en los resultados de los test de Siu-Reuben y de Pfeiffer así como en el test de las Reacciones Adversas.

El test de Siu-Reuben que evalúa la capacidad para desarrollar actividades funcionales de la vida diaria de forma jerárquica, es más sensible para valorar la situación funcional en un momento determinado, que para detectar pequeños cambios funcionales. Aunque el 55% de los pacientes del estudio, tienen una capacidad funcional buena, es decir, capaces de realizar actividades avanzadas de la vida diaria, no se ha podido observar un cambio significativo entre los grupos control e intervención al final del estudio, debido a que la situación global de los pacientes de ambos grupos empeora. De la comparación de los cambios de escala en ambos grupos se deduce que, el grupo intervención empeora algo menos sus resultados (9,4%), que el grupo control (10%), siendo esta diferencia muy pequeña para ser significativa.

El test de Pfeiffer es un test fácil de manejar que no requiere ningún material específico para su cumplimentación y es aplicable a personas de bajo nivel de escolarización. Con él podemos detectar el posible deterioro cognitivo en las personas mayores de 65 años debido a que evalúa la memoria a corto y largo plazo, la orientación e información sobre hechos cotidianos así como la capacidad para realizar un trabajo matemático seriado. Puede ser un instrumento de apoyo para el seguimiento de medidas terapéuticas y de la evolución del paciente debido a su elevada especificidad y sensibilidad. En nuestro estudio hay un porcentaje similar de pacientes (23,2%) con deterioro cognitivo, al observado en otros estudios (24-37%) (Mateos y Rodríguez-López, 1989; Bertrán y cols., 1991). Los resultados de la suma de los diferentes ítems al principio y al final del estudio nos da como resultado que ninguno de los dos grupos control e intervención mejora. El grupo intervención aumenta el deterioro menos (7,5%), que el grupo control (12,7%), aunque las diferencias no son significativas. En principio se podría pensar al igual que en el test anterior, que el deterioro se debe a los cambios propios de la edad.

En el test de las Reacciones Adversas, diseñado especialmente para este estudio con el fin de observar si hay aumento o disminución de las Reacciones Adversas, se observa que, aunque estas reacciones en los pacientes mayores se pueden confundir con el deterioro propio de la edad, los pacientes pertenecientes al grupo intervención, tienen menos reacciones adversas que el grupo control después de un año de seguimiento.

El farmacéutico, con su intervención, por un lado intenta prevenir la aparición de reacciones adversas en aquellos pacientes que no las tenían (resultado del primer test negativo). Por otro lado, también intenta mejorar la situación del paciente, disminuyendo las reacciones adversas en los casos en los que ya existían (resultado positivo del primer test). Cada una de las respuestas del test se relaciona con una determinada reacción adversa.

En todos los casos el grupo de pacientes que empeora, es menor en el grupo intervención que en el grupo control. E igualmente, en todos los casos menos en uno,

(pregunta nº3), el grupo de pacientes que mejora es mayor en el grupo intervención que en el grupo control.

Las diferencias no son estadísticamente significativas, excepto en los resultados de dos de las RAM. En la pregunta nº5, “¿Le cuesta concentrarse?”, hay diferencias en cuanto a la prevención. Y en la pregunta nº 6, “¿Nota pérdida de memoria?”, hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría.

El caso de la pregunta nº 3, “¿Se quema o corta en la cocina con mas frecuencia?”, en la que el grupo intervención empeora mas que el control, puede deberse a que estos pacientes realmente han empeorado más, o a que en el grupo control se ha deteriorado más el estado general y por tanto entra menos en la cocina.

La caída es una reacción adversa importante que merece un estudio más detallado. En nuestro trabajo, observamos que un 25% de los pacientes han afirmado haber tenido una caída en los últimos meses, resultado inferior al de O’Loughlin en su estudio sobre caídas en la persona mayor en Canadá, en el que aproximadamente el 30% de las personas mayores sufren al menos una caída al año, y está por debajo del rango de la revisión sistemática sobre caídas en ancianos, donde el porcentaje de caídas varió entre el 30 y 35% (O’Loughlin y col. 1993; Da Silva y col., 2008). En este último estudio, se apreció como factores de riesgo el uso de neurolépticos seguidos de las BZD y la polifarmacia, ya que tenían una relación lineal con las caídas en los ancianos. En los mayores de 75 años, este porcentaje es todavía mayor y la incidencia anual de caídas puede ir hasta el 56% (Fisher, 2003; Moreno y col., 2005). En nuestro estudio, las personas que sufrían caídas al principio fueron el 27,3% en el grupo control y el 22,5 % en el grupo intervención. Al final del estudio, las personas que sufrían alguna caída fueron el 28% en el grupo control y el 21,9% en el grupo intervención. Estos resultados corresponden a que las caídas las sufren un paciente más en el grupo control y un paciente menos en el grupo intervención.

Después de la intervención farmacéutica, no se ha podido poner en evidencia una disminución en las caídas, debido tal vez a que la diferencia entre los resultados satisfactorios en el uso de BZD de los grupos control e intervención, aún siendo

estadísticamente significativa, no ha sido grande. En las caídas influyen otros factores además del uso de las BZD. Aún así, los datos bibliográficos confirman la importancia del uso de BZD en los ancianos, en cuanto a su relación con las caídas y la necesidad de tratar adecuadamente su uso.

Los tropiezos son, evidentemente, uno de los factores que pueden influir en las caídas. En nuestro estudio hemos detectado una ligera disminución en el número de tropiezos, pero eso no se ha traducido en un menor número de caídas.

Podemos observar que el número de respuestas de los pacientes, referentes a las reacciones adversas, es mayor cuando nos centramos en el test de Reacciones Adversas que en las hojas de registro. Esta diferencia puede ser debida a que el paciente responde a las preguntas del farmacéutico desde una situación diferente. Así el paciente responde a las preguntas de los test estando sentado, relajado y atendido con más intimidad en el espacio de la farmacia destinado a la atención farmacéutica, que cuando responde desde el mostrador donde están ausentes las características anteriores.

En el estudio se incluyen los datos relativos a las dosis de BZD utilizadas por cada uno de los pacientes. Para poder comparar las dosis de las diferentes BZD de los pacientes que completaron el estudio, se han transformado en su dosis equivalente a diazepam. Se considera que la Dosis Diaria Definida (DDD) correspondiente a diazepam es de 10 mg (WHO, 2009). Los pacientes mayores de 65 años, a causa de los cambios metabólicos que van apareciendo con la edad así como a su especial sensibilidad a los fármacos, deben utilizar 5 mg de diazepam, que es la mitad de la dosis correspondiente a un adulto sano (CGDCOF, 2010). La dosis media utilizada por los pacientes al principio del estudio es algo superior (6,5 mg.) y similar en ambos grupos control e intervención, mientras que al final del mismo el grupo control disminuyó 0,1 mg y el grupo intervención 0,8 mg. La diferencia es estadísticamente significativa. Al final del estudio, la disminución de las dosis de BZD utilizada por los pacientes se considera como un resultado satisfactorio ya que si no se logra conseguir el abandono del medicamento, al menos el paciente utiliza

una cantidad menor de BZD que sigue considerando efectiva. Esta disminución de dosis conlleva una disminución en efectos adversos y en posibles interacciones con otros medicamentos.

A los pacientes del grupo en seguimiento se les ha realizado diferentes intervenciones farmacéuticas con el fin de mejorar el uso de las BZD. En diversos estudios se prueba que una intervención educacional al paciente en lo referente al buen uso del medicamento disminuye el número de RAM (Lipton y Bird, 1994; Hanlon y col., 1996). Al inicio de nuestro estudio se entregaron los folletos ofreciendo información sobre usos, dosis, efectos secundarios e interacciones al 100% de los pacientes del grupo intervención. Esta intervención puede haber colaborado en la mejora del uso de las BZD al final del estudio.

Después de estudiar la medicación de los pacientes, los farmacéuticos identificaron un número importante de PRM/RNM y realizaron las intervenciones oportunas con el fin de subsanarlos.

El farmacéutico observó que la mayor parte de los PRM/RNM identificados pertenecían al grupo clasificado de seguridad, pues un número importante de pacientes (85%) estaban utilizando la BZD más tiempo del aconsejado por la AGEMED, con el riesgo de que pudiesen aparecer interacciones con otros medicamentos utilizados por el paciente, generalmente polimedicado y/o efectos adversos. De igual modo, un porcentaje importante de pacientes también presentaba PRM/RNM de seguridad al no utilizar la BZD más adecuada para su edad (61,5%) o presentar reacciones adversas propias de las BZD (50%). Los RNM de efectividad estaban presentes en casi la cuarta parte de los pacientes.

La principal intervención del farmacéutico pretendía conseguir que la BZD se utilizase el tiempo adecuado y que si se debía tomar de modo continuo utilizase la más adecuada farmacocinéticamente para su edad como es el lorazepam.

El médico es el único profesional que, legalmente, puede prescribir un medicamento que necesite receta para su dispensación, suprimirlo, cambiarlo por otro, instaurar o cambiar una dosificación. La intervención por parte del farmacéutico en los problemas mencionados anteriormente (como el uso de la BZD durante un tiempo mayor del aconsejado, la no utilización de la BZD más idónea farmacocinéticamente para las personas mayores, la aparición de reacciones adversas así como la ineffectividad del tratamiento) precisa la derivación del paciente al médico para que éste, una vez estudiado el caso, tome la decisión que considere más adecuada en el tratamiento de cada paciente.

Conforme a la metódica utilizada en el seguimiento farmacoterapéutico cuando hay varios medicamentos con PRM/RNM en un mismo paciente, se comienza la intervención con uno de los medicamentos y, una vez logrado el resultado buscado se continua interviniendo con un segundo medicamento del paciente, y así sucesivamente. En nuestro estudio no se llevó a cabo intervención farmacéutica alguna en el caso de 16 BZD por estar actuando sobre otra BZD del mismo paciente. De igual modo, en aquellos pacientes con una BZD recién instaurada se intervino con los consejos sanitarios oportunos sobre la BZD pero no se envió el paciente al médico hasta superar los 3 meses de tratamiento. En 2 ocasiones no se intervino con la derivación al médico por haber abandonado el paciente en el tiempo oportuno el uso de la BZD. En dos casos en que el paciente estaba pasando por momentos críticos (como problemas familiares difíciles al tener un enfermo de Alzheimer) no se intervino.

La primera intervención realizada por el farmacéutico ante los posibles problemas de seguridad de las BZD, fue la remisión de los pacientes al médico para que valorase el tratamiento. Los pacientes aceptaron la derivación al médico en 62 ocasiones. El resto de los pacientes no quisieron acudir a la consulta del médico para que revisara su medicación, debido tal vez, al temor a que el facultativo les retirara el tratamiento con la BZD, al pensar que no pueden prescindir de ella y les gusta tener el medicamento en casa por si lo necesitan, o por no sentir la necesidad de una modificación en el tratamiento.

Las intervenciones del farmacéutico se realizaron directamente con el paciente cuando este no aceptó la derivación al médico pero manifestó su decisión de intentar abandonar la BZD por su cuenta. En estos casos el farmacéutico intervino aconsejando el modo adecuado para ir eliminando la BZD llegando a realizar de una a varias intervenciones en el mismo paciente, según se consensuó con los responsables del estudio.

Se realizaron una media de 2,7 intervenciones por BZD. Fueron aceptadas el 38 % del total. Estos resultados han sido superiores a los de un estudio que trataba sobre la revisión de los tratamientos con BZD ansiolíticas e hipnóticas de pacientes polimedicados en farmacia comunitaria presentado en el Congreso de la SEFAC 2010 en Valencia y cuya aceptación de las intervenciones realizadas por el farmacéutico fue del 16,6% (Aleyhan y col., 2010), pero muy inferiores a los resultados de otros estudios sobre tratamientos para la depresión y ansiedad cuyas intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas en más del 90% de los casos. Estos últimos estudios no centraban su intervención mayoritariamente en la disminución del uso de las BZD utilizadas más tiempo del aconsejado por la AGEMED ni en la utilización de la BZD más adecuada farmacocinéticamente para el paciente anciano (Varas y col.,2010; Anónimo, 2009). De igual modo nuestros resultados fueron inferiores al de otros trabajos publicados que tuvieron una aceptación alrededor del 70% pero éstos no trataban con BZD y no tenían el inconveniente de poder presentar tolerancia y dependencia (Kasam y col., 2001; Sabater-Hernández y col., 2009; López, 2010).

En nuestro estudio se resolvieron el 48,4% del total de intervenciones aceptadas. Resultado similar al de otros estudios como el de Montgomery y López, e inferior, e inferior a los estudios de Durán y de Vázquez en el que se resolvieron mas del 75%, (Montgomery y col., 2008; López, 2010; Durán y col., 1999; Vázquez y col., 2004)

Un 13% del total de intervenciones farmacéuticas se realizaron a través del médico. Fueron aceptadas más de la mitad y de estas se resolvieron el 84%.

El resto de las intervenciones las realizó directamente el farmacéutico con el paciente. La información reiterada del farmacéutico, tras cada visita trimestral, sobre el uso adecuado del medicamento influyó en la decisión de un porcentaje importante de pacientes (36%) a abandonar por su cuenta el uso de la BZD y a aceptar la intervención del farmacéutico para orientarle en la disminución progresiva de las dosis. De éstas intervenciones se resolvieron el 41%.

En el intento de hacer un uso más adecuado de las BZD la intervención del farmacéutico a través del médico es mucho más efectiva que la intervención del farmacéutico directamente con el paciente.

Hay diferentes estudios que evalúan estrategias para reducir el consumo de BZD. Es un trabajo que presenta dificultad por lo complicado de la retirada del medicamento. Todos los estudios coinciden en la reducción gradual de la dosis de BZD. Algunos lo consiguen disminuyendo la dosis diaria en un 10-25% en función del grado de dependencia y en intervalos aproximados de 2-3 semanas (Martindale, 2008; Vicens y Fiol, 2008). Cada uno de ellos se refuerza con diferentes técnicas que colaboran con la disminución paulatina de la dosis del medicamento. Al parecer, combinando varias terapias y durante más tiempo se obtienen mejores resultados.

En el estudio de Díaz Masip se intervino realizando una sesión de información a los médicos sobre el uso, la prescripción y el protocolo de retirada de la BZD y dándoles a conocer los nombres de los pacientes que consumían BZD para intentar llevar a cabo su retirada. Se realizó durante un mes y sólo se consiguió una reducción del 2,3% de las BZD. Otros estudios han obtenido mejores resultados con intervenciones que pueden ir desde un folleto o una carta del médico de cabecera a los usuarios crónicos de BZD (como en los estudios de Bashir, Cormack y Stewart que consiguen una tasa de retirada entre el 14 y el 30% a los 12 meses), a una intervención más estructurada (como en el estudio de Jorgensen actuando desde

distintos planos: informando a la prensa local sobre la intervención que se iba a realizar en este tipo de medicamentos, preparando guías para el paciente y para el personal médico, no realizando prescripciones por teléfono, renovando la prescripción solo después de una consulta personal con el médico y teniendo las recetas una duración de un mes cada vez. Después de 15 meses se consiguió reducir el uso de BZD en un 50%). El estudio de Baillargeon es uno de los que presenta mejores resultados ya que consiguió reducir, en un grupo de pacientes, un 70% el uso de BZD utilizando una terapia combinada de reducción de dosis junto a una terapia cognitivo-conductual realizada semanalmente por un psicólogo durante 8 semanas, frente a un 24% en otro grupo que utilizaba únicamente la reducción gradual de la dosis de BZD en pacientes con insomnio crónico (Cormack y col., 1989; Bashir, 1994; Díaz y col., 2003; Baillargeon y col., 2003; Stewart y col., 2007; Jorgensen, 2007).

Todos estos estudios abordan la deshabitación de las BZD únicamente mediante la intervención del personal médico y consideran como satisfactorio el abandono total del uso de la BZD.

El presente estudio se diferencia de los anteriores en primer lugar porque esta realizado desde la oficina de farmacia y en segundo lugar porque considera como resultado satisfactorio además del abandono total de la BZD, el pasar a utilizarla de modo esporádico, la disminución de la dosis y el cambio de la BZD utilizada por lorazepam. Se tiene en cuenta que la disminución de dosis de BZD ha demostrado ser una buena estrategia para reducir su uso a largo plazo (Vicens y col., 2006). Además, junto a la administración intermitente de las BZD, se minimiza considerablemente el problema de tolerancia y dependencia. Por otro lado, en las personas mayores que necesiten utilizar una BZD, se aconseja el uso de lorazepam por su especial metabolismo (Barberá y col., 2008; CGCOF, 2010).

Al finalizar el año de seguimiento se ha conseguido que el grupo intervención haya obtenido una mejora en el uso de BZD (29%) estadísticamente significativa comparada con el resultado del grupo control (10,8%). Este resultado sugiere que la

intervención del farmacéutico durante el periodo de un año ha dado lugar a una mejor utilización de las BZD por parte de los pacientes mayores de 65 años.

Se observa en la bibliografía consultada la dificultad que tiene el paciente para retirar las BZD una vez que las ha empezado a consumir de forma crónica y durante un largo espacio de tiempo (Cormack y col.,1989; Diaz y col., 2003; Jorgensen, 2006; Stewart y col., 2007; Anthierens y col., 2010). La labor del farmacéutico ayuda a que el paciente haga un mejor uso de estos medicamentos obteniendo resultados más satisfactorios cuando el paciente accede a colaborar acudiendo a la consulta del médico con la carta del farmacéutico para que el facultativo intervenga si lo considera oportuno.

En el estudio se ha conseguido mejorar el uso de las BZD con la colaboración del equipo interdisciplinar médico-farmacéutico y se ha querido comprobar si este resultado repercute positivamente en el paciente mejorando los resultados de los test en los que se valora su capacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria, el grado de deterioro cognitivo y las reacciones adversas a los medicamentos.

Al comparar los resultados de todos los pacientes, (grupo control e intervención), que han finalizado el estudio con resultado satisfactorio, con los resultados de todos los pacientes con resultado no satisfactorio, encontramos que en el test de Siu-Reuben, hay un mayor número de pacientes que mejoran, y también, mayor número de pacientes que empeoran, con lo que el resultado total, varía muy poco. Tal vez se deba a que, este test tiene el inconveniente de que al simplificar el número de ítems, pierde sensibilidad para detectar pequeños cambios funcionales, y es más recomendable utilizarlo como un primer instrumento de cribado rápido de la situación global del individuo, que como seguimiento del estado funcional. Sin embargo, en los resultados del test de Pfeiffer, que evalúa el posible deterioro cognitivo en personas de más de 65 años, y en el test de Reacciones Adversas, se observa que, al finalizar el año de estudio, mejoran sensiblemente más y empeoran menos los pacientes con resultados satisfactorios que los pacientes con resultados no satisfactorios, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

En la mejora de los resultados de las reacciones adversas puede haber contribuido, además del uso más adecuado de las BZD, la educación sanitaria ofrecida por el farmacéutico mediante consejos verbales y con la entrega del tríptico informativo sobre las BZD. En diversos estudios se prueba que una intervención educacional al paciente en lo referente al buen uso del medicamento disminuye el uso de reacciones adversas (Lipton y Bird, 1994; Hanlon, 1996).

Estos resultados nos animan a seguir trabajando desde la oficina de farmacia en esta dirección, informando a los pacientes sobre el uso correcto de las BZD y advirtiéndolos de las posibles interacciones con el alcohol y con otros medicamentos, así como de los efectos adversos especialmente del riesgo de caídas, la tolerancia y dependencia que pueden producir las BZD y remitiendo al paciente al médico para que valore un cambio de estrategia terapéutica si lo considera oportuno. Pero, sin duda, el esfuerzo mayor para que mejore el uso de las BZD debe ir encaminado a la consulta del médico prescriptor, especialmente los de primaria, para que cuando indiquen por primera vez una BZD lo hagan para un uso a corto plazo y le expliquen claramente al paciente el tiempo máximo de uso para que tome conciencia de la temporalidad del beneficio de estos medicamentos. Del mismo modo debe informar al paciente sobre los posibles efectos adversos que conlleva el tratamiento que inicia, especialmente la dependencia si los utiliza a largo plazo, evitando de este modo que crea que puede utilizarlo de forma crónica. De igual modo los médicos deben actuar en los pacientes que están utilizando las BZD de forma crónica, utilizando las estrategias oportunas para motivar al paciente a disminuir el uso de estos medicamentos hasta llegar a eliminarlos.

El farmacéutico debe colaborar con el médico mediante la práctica de la atención farmacéutica en el uso correcto de las BZD. Si el paciente se siente escuchado, acompañado y valorado por todos los profesionales, le resultará mucho más fácil el proceso de deshabituación y aumentará la probabilidad de que el proceso finalice con éxito.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El trabajo realizado presenta algunas limitaciones:

Los farmacéuticos responsables del estudio en cada oficina de farmacia atienden a los pacientes que acuden con su receta de BZD y les abren la correspondiente ficha de mostrador dependiendo de la disponibilidad que tengan en ese momento. Puede suceder que esté atendiendo a otro paciente o puede faltar el tiempo necesario por la acumulación de trabajo. De este modo, aunque la recogida de datos se realiza durante todo un año, el no disponer de un farmacéutico dedicado exclusivamente a este tipo de pacientes en la dispensación diaria, hace que algunos pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio hayan quedado fuera del mismo.

Las RAM descritas se limitan a las indicadas por el paciente al preguntarle explícitamente por ellas. El farmacéutico no tiene acceso a la historia clínica del paciente y pueden pasar desapercibidas otras RAM que no se incluyan en el estudio.

En el cálculo de las dosis al final del estudio, se ha considerado a los pacientes que han pasado a utilizar la BZD de forma esporádica, de igual modo que si la hubiesen eliminado, debido a la dificultad de poder asignar un valor determinado.

9. CONCLUSIONES

1. Las BZD son fármacos mal utilizados en este grupo de población debido, por un lado, a una duración excesiva del tiempo de tratamiento según las indicaciones de la AGEMED, y por otro, a la no utilización de la BZD farmacológicamente más adecuada. Sólo el 40,5% del total de BZD utilizadas para la ansiedad y el insomnio corresponden a lorazepam.
2. Un porcentaje relativamente elevado de pacientes (40%) puede haber desarrollado dependencia a la BZD pues ha intentado dejar el tratamiento por su cuenta, pero no lo ha logrado quizás debido a una retirada demasiado brusca del mismo. Se observa que los pacientes que han tomado la BZD durante menos tiempo tienen menos dificultad para abandonar el tratamiento.
3. Es frecuente la aparición de interacciones entre las BZD y otros medicamentos habituales en la población geriátrica, aunque no siempre parecen manifestarse como reacciones adversas. El grupo de interacciones más importante que puede potenciar el nivel de las BZD corresponde a los medicamentos depresores del SNC como ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, fentanilo, clozapina y antihistamínicos sedantes, (36,6%).
4. Las intervenciones del farmacéutico para adecuar el uso de las BZD, se resuelven en mayor proporción (84%), cuando son derivadas y aceptadas por el médico, que las intervenciones realizadas directamente por el farmacéutico (41%). De ahí la importancia de una buena colaboración médico-farmacéutico.
5. El grupo intervención al finalizar el estudio ha mejorado el uso de la BZD (disminución de dosis, paso a uso esporádico de la BZD,

eliminación de la misma o si el uso es crónico cambio por lorazepam), en un porcentaje mayor (29%) que el grupo control (10,8%).

6. Todos los pacientes del estudio que mejoran el uso de las BZD tienen un deterioro cognitivo menor y una disminución del número de reacciones adversas mayor que los pacientes que no mejoran el uso de BZD.

7. La mayoría de pacientes desconocen el tiempo de utilización del tratamiento con BZD, o consideran que su duración es indefinida. Es muy importante, tanto en la prescripción como en el momento de la dispensación de BZD, que el paciente conozca que la duración del tratamiento es limitada.

10. BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AGEMED). Información que debe figurar en la ficha técnica de las especialidades farmacéuticas de cuya composición forme parte una benzodiazepina o análogo (zolpidem, zopiclona), con la indicación de ansiolítico y/o hipnótico. Circular 3/2000. *Ministerio de Sanidad y Consumo*, 2000.
- AGUDO C, AZPARREN A, ERVITI J. Medicamentos de utilidad terapéutica baja. Alternativas a su utilización. Gobierno Navarro. Departamento de Salud. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Dirección de Atención Primaria. *Argibideak*. 1996; 9:2-4.
- AGUERRA OL, ARAGUEZ FM. Psicofarmacología Geriátrica. *Salud Mental*, 2002. Disponible en: http://www.sepsiquiatrica.org/sepsiquiatrica/htm/información__sociedad/manual/guia/htm
- AGUILAR-NAVARRO SG, REYES-GUERRERO J, BORGUES G. Alcohol, tabaco y deterioro cognoscitivo en adultos mejicanos mayores de 65 años. *Salud Pública Mex*, 2007; 49(4):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.
- ALEYHAN A, ARUJO JM, GONZÁLEZ M. Revisión de los tratamientos con benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas de pacientes polimedicados en farmacia comunitaria. *Congreso de la SEFAC 2010* en Valencia; poster nº130.
- 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 PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV). 4 th edition. *Washington: American psychiatric association*, 1994.

- ANÓNIMO. Resultados preliminares de la 6ª acción del plan estratégico de Atención Farmacéutica. *Panorama Actual Med* 2009; 33(327):937-942.
- ANTHIERENS S, PASTEELS I, HABRAKEN H, STEINBERG P, DECLERCK T, CHRISTIAENS T. Barriers to nonpharmacologic treatments for stress, anxiety, and insomnia: Family physicians' attitudes toward benzodiazepine prescribing. *Can Fam Physician*, 2010; 56(11):398-406.
- ARMIJO JA, SANCHEZ 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; 147-185.
- ARRIOLA I, SANTOS J, MARTÍNEZ N, BARONA C, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ JM. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodontológico. *Av Odontoestomatol*, 2009; 25(1).
- ASHTON H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 2005; 18(3):249-255.
- ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Declaración sobre las relaciones laborales entre médicos y farmacéuticos en el tratamiento con medicamentos. Adoptada por la 51ª asamblea general de la asociación médica mundial, Tel Aviv, Israel, octubre 1999. Disponible en: <http://test.e-legislar.ms.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=5461#>.
- AUCHEWSKI L, ANDREATINI L, GALDUROZ JCF, de LACERDA RB. Evaluation of the medical orientation for the benzodiazepine side effects. *Rev Bras Psiquiatr*, 2004; 26:24-31.
- BAENA MI, FAUS MJ, FAJARDO PC, LUQUE FM, SIERRA F, MARTINEZ-OLMOS J, et AL. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006; 62 (5):387-393.
- BAILLARGEON L, LANDREVILLE P, VERREAULT R, BEUACHEMIN JP, GRÉGOIRE JP, MORIN CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ*, 2003; (169):1015-1020.
- BAJO AAB. Manejo de la intoxicación por benzodiazepinas. *JANO, Medicina y Humanidades*, 2007;29-31.

- BARAU M. Función social de las oficinas de farmacia. Dispensación y cuidado de la salud. En: Esteva de Sagrera JE, Martín Barea P. La Atención Farmacéutica: de los antecedentes a la estrategia actual. *Madrid: Elsevier España*, 2006;143-145.
- BARBERÁ T, AVELLANA JA, CODOÑER P, BOU R, SANAHUJA MA, MORENO L. Prescripción inapropiada de benzodiazepinas en la población mayor de la Comunidad Valenciana. *Pharmaceutical Care España*, 2008;10(1):2-7.
- BARBERÁ T, AVELLANA JA, MORENO L. ¿Se hace un buen uso de las benzodiazepinas en el anciano?. *Rev Clin Esp*, 2007; 207(3):138-140.
- BASHIR K, KING M, ASHWORTH M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract*, 1994; 44 (386):408-412.
- BEERS MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Archiv Intern Med*, 1997; 157(14):1531-1533.
- BEERS MH, OUSLANDER JG, ROLLINGHER I, REUBEN BD, BROOKS J, BECK JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes. *Archiv Intern Med*, 1991; 151(9):1825-1832.
- BEERS MH, OUSLANDER JG, FINGOLD SF, MORGENSTERN H, REUBEN DB, ROGERS W y COLS. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Archiv Inter Med*, 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. *Aten Primaria*, 2008; 40(12):617-621.
- BERNSTEN C, BJORKMAN I, CARAMONA M, CREALEY G, HUGHES C, WINTERSTEIN A et AL. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven european countries. *Drugs & Aging*, 2001; 18(1):63-77.
- BERTRÁN MT, PUJADAS F, LAFONT J, ADALID C, FRANCH L, CORDÓN SF. Prevalencia de deterioro cognitivo en una población urbana en edad geriátrica. *Aten Prim* 1991; 8:379-385.

- BLASCO F, MARTÍNEZ J, VILLARES P, JIMÉNEZ AI. El Paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2005; 29(6):152-162.
- BLASCO F, PÉREZ R, MARTÍNEZ J, JIMÉNEZ AI, GARCÍA MJ. Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un servicio de medicina interna. *An Med Interna*, 2008; 25(6):269-274.
- BOURIN M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encephale*, 2010; 36(4):340-347.
- BUSTO UE. Factores de riesgo en el abuso y la dependencia a benzodicepinas. *Trastornos Adictivos*, 2000; 2(3):177-182.
- CALERO LM, GONZÁLEZ M, ROCA AC, OROPEZA D, BLANCO K. Prescripción racional de benzodicepinas en adultos mayores en la atención primaria de salud. *Correo Científico Médico de Holguín*, 2009; 13(3). (citado 11 de Febrero 2011). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no133/pdf/no133ori13.pdf>
- CALERO LM, OROPESA D, GONZÁLEZ M, ROCA AC, BLANCO KB. La prescripción de benzodiazepinas en el adulto mayor, un problema médico social actual. *Correo Científico Médico de Holguín*, 2009; 13(2) (citado 11 de febrero de 2011). Disponible: <http://www.cocmed.sld.cu/no132/no132rev4.htm>
- CAPAFONS A. Tratamientos psicológicos eficaces para la ansiedad generalizada. *Psicothema*, 2001; 13(3):442-446.
- CASTRO C, ESTEBAN B, ALBERDI J. Ansiedad Generalizada. *Guías Clínicas en Aten Prim*, 2004.
- CASTRO E. Prevalencia de caídas en ancianos de la comunidad. Factores asociados. *Tesis doctoral. Universidad de Córdoba. Servicio de publicaciones*, Córdoba 2009.
- CHUTKA DS, TAKAHASHI P Y, HOEL RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clinic*, 2004.
- CLOOS JM, FERREIRA V. Current use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2009; 22(1):90-95.

- CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS (CGCOF). Catálogo de especialidades farmacéuticas. 2010. Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010; 2413-2454.
- COOK JM, MARSHALL R, MASCI C, COYNE JC. Physicians perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *Journal of General Internal Medicine*, 2007; 22(3):303-307.
- COOK PJ, FLANAGAN R, JAMES IM. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984; 289:351-353 .
- CORMACK MA, OWENS RG, DEWEY ME. The effect of minimal interventions by general practitioners on long-term benzodiazepine use. *J R Coll Gen Pract*, 1989; (39):408-411.
- CRUZ AJ. Psicofármacos y vejez. En: Lozano M, Ramos JA. Utilización de los psicofármacos en psiquiatría de enlace. Barcelona: *Masson*, 2002.
- CUÉLLAR S. Introducción a la química de los medicamentos (II) Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 1996; 397-411.
- CUMMING RG, LE COUTEUR DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: A review of the evidence. *CNS Drugs*, 2003; (17):825-837.
- DA SILVA ZA, GÓMEZ-CONESA A, FERREIRA MS. Epidemiología de caídas de ancianos en España. Una revisión sistemática, 2007. *Rev Esp Salud Pública*, 2008; 82(1):43-56.
- DA SILVA ZA, GÓMEZ-CONESA A. Factores de riesgo de caídas en ancianos: revisión sistemática. *Rev Saúde Pública*, 2008; 42(5):946-956.
- DAILLY E, BOURIN M. The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pak J Pharm Sci*, 2008; 21(2):144-150.
- DE ALBA C, GORROÑOGOITIA A, LITAGO C, MARTIN I, LUQUE A. Actividades preventivas en los ancianos. *Aten Prim*, 2001; 28(2):161.
- DE ALBA C, BAENA JM, DE HOYOS A, GORROÑOGOITIA A, LITAGO C, MARTIN I, LUQUE A. Grupo de actividades preventivas en los

- mayores del PAPPS. Actividades preventivas en los mayores. *Aten Prim*, 2007; 39(3):109-122.
- DE JAIME E, PÉREZ P, ESPORRIN L, VÁZQUEZ O, CERVERA A, MOLINA D. Insomnio en el anciano. *Rev Mult Gerontol*, 2005; 15(2):119-123.
 - DE PAZ A, GUERRA J. Yatrogenia y uso de fármacos. En: Guillén Llera F, Pérez del Molino Martín J. Síndromes y cuidados en el paciente geriátrico, España: *Masson*, 1994; 239-247.
 - DEL SER T, PEÑA-CASANOVA J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona, *J.R. Prous Editores*, 1994.
 - DÍAZ MD, MADRIDEJOS R, MODAMIO P, MARIÑO EL. Perfil del paciente polimedicado en Atención Primaria e intervención para disminuir la polimedicación de ansiolíticos. *Pharm Care Esp*, Mayo 2003; 5:124-131.
 - DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS. Documento de consenso sobre Atención Farmacéutica, 2001.
 - DU Y, SCHEIDT-NAVE C, KNOPF H. Use of psychotropic drugs and alcohol among non-institutionalised elderly adults in Germany. *Pharmacopsychiatry*, 2008; 41(6): 242-251.
 - DURÁN I, MARTÍNEZ-ROMERO F, FAUS MJ. Problemas relacionados con medicamentos resueltos en una farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp* 1999; 1:11-19.
 - ECHÁVARRI C, ERRO ME. Trastornos del sueño en el anciano y en las demencias. *Anales Sis San Navarra*, 2007; 30(1):155-161.
 - ESCRIVÁ R, PÉREZ A, LUMBRERAS C, MOLINA J, SANZ T, CORRAL MA. Prescripción de benzodicepinas en un centro de salud: prevalencia, cómo es su consumo y características del consumidor. *Aten Prim*, 2000; 25(2):107-110.
 - ESTIVILL E. El Sueño ese desconocido (Tomo 2). Madrid: *Editorial Medica Internacional. SA. (EMISA)*, 1991.
 - ESTIVILL E, BOVE A, GARCÍA-BORREGUERO D, GILBERT J, PANIAGUA J, PUERTAS FJ y COL. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Cl Drug Invest*, 2003; 23(6):351-385.

- ETEMAD LR, HAY JW. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care in a medicare drug benefit program. *Value in Health*, 2003; 6(4):425-435.
- EVANS JG. Drugs and falls in later life. *Lancet*, 2003; 361(9356): 448-448.
- EZQUIETA MF, IGOA R. Uso de benzodiazepinas y su adecuación a las últimas instrucciones de la Agencia Española del Medicamento. *Pharm Care Esp*, 2003; 5(3):116-119.
- FAUS MJ, MARTINEZ-ROMERO F. La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp*, 1999; 1:52-61.
- FAUS MJ. Atención Farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Ars Pharmaceutica*, 2000; 41(1):137-143.
- FEELY J, COAKLEY D. Altered pharmacodynamics in the elderly. *Clin Geriatr Med*, 1990; 6(2):269-283
- FERNÁNDEZ A, GONZÁLEZ A, PEÑA MA. Bases científicas para el uso de las benzodiazepinas. *Reva Cubana Med Gen Integ*. 2003; 19(1):1-5. ; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000100014&lng=es. (citado 11 de febrero 2011).
- FERNÁNDEZ T, GÓMEZ MJ, BAIDES C, MARTÍNEZ J. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de Atención Primaria. *Aten Prim*, 2002; 30(5):297-303.
- FICK DM, COOPER JW, WADE WE, WALER JL, MACLEAN JR, BEERS MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a us consensus panel of experts. *Arch Inter Med*, 2003; 163(22):2716-2724.
- FIDALGO ML, MOLINA T, MILLAN F, OROZCO P, BENAVENTE I, CASADO et AL. Prescripción farmacéutica en residencias de ancianos. comparación con ancianos ambulatorios (2º Parte). *MEDIFAM*, 2001; (11):73-82.
- FISHER RH. Caídas en la persona mayor y el papel de la geriatría . *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2003; (38):97-99.

- FORMIGA F, NAVARRO M, DUASO E, CHIVITE D, RUIZ D, LÓPEZ-SOTO A, et AL. Factors associated with hip fracture-related falls among patients with a history of recurrent falling. *Bone*, 2008; 43(5):941-944.
- FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA. Documento de consenso. Madrid: *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*, 2008.
- FRANCO-FERNÁNDEZ A, ANTEQUERA-JURADO BR. Trastornos de ansiedad en el anciano. *Psicogeriatría*, 2009; 1:37-47.
- FRANKFORT SV, TULNER LR, VAN CAMPEN JPC M, KOKS CHW, BEIJNEN JH. Evaluation of pharmacotherapy in geriatric patients after performing complete geriatric assessment at a diagnostic day clinic. *Clin Drug Invest*, 2006; 26(3):169-174.
- FRIEDER P. Tratamiento actual de los trastornos del sueño, En: Moizeszowicz J. *Psicofarmacología Psicomotriz IV: actualización 2007* 1ª ed. Buenos Aires, *Buenos Aires*, 2007; 51-80.
- GALE C, DAVIDSON O. Generalised anxiety disorder. *BMJ*, 2007; 334:579-581.
- 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. *Int J Clin Pharm Ther*. 2008; 46:72-83.
- GALLEGOS-CARRILLO K, GARCÍA-PEÑA C, DURAN-MUÑOZ C, REYES H, DURÁN-ARENAS L. Autopercepción del estado de salud: una aproximación a los ancianos en México. *Rev Saúde Pública*, 2006; 40(5):792-801.
- GALLEGUILLOS T, RISCO L, GARAY J L, GONZALEZ M, VOGEL M. Trends in benzodiazepine use in primary care patients. *Rev Méd Chil*, 2003; 535-540.
- GARCÍA JJ, GONZÁLEZ C, MARTÍN MD, VEGA JB, MENÉNDEZ MA. Consumo de fármacos psicotrópicos en los ancianos. *Rev Esp Salud Pública*, 1994.
- GARJÓN FJ. Prescripción de medicamentos a pacientes ambulatorios. *Anales Sist San Navarra*, 2009; 32(1):11-21.

- GIL E, ROMO N, POO M, MENESES C, MARKEZ I, VEGA A. Género y psicofármacos: la opinión de los prescriptores a través de una investigación cualitativa. *Aten Primaria*, 2005; 35(8):402-407.
- GODOY MJ, HERRERA A, GONZÁLEZ MT, FARIÑAS B, EGEA E. Adicciones ocultas. Aproximación al consumo diferencial de psicofármacos. *Colegio Oficial de Psicólogos de las Palmas*, 2001.
- GÓNGORA L, PUCHE E, GARCÍA J, LUNA JD. Prescripciones inapropiadas en ancianos institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2004; 39(1):19-24.
- GONZÁLEZ MJ, ESCRIBA R, VINYOLES E, ESPEL J, DAVINS J, BORRELL M. Estimaciones de la frecuencia de déficit cognitivo según el test empleado. *Aten Primaria* 1997; 20:173-179.
- GUTIÉRREZ JLA. ¿Está justificado el tratamiento prolongado con benzodiazepinas?. *Salud Mental*, 2008; 31(6): 429-430.
- HADDON, C. La Mujer y los tranquilizantes. Madrid. *Pirámide*, 1985.
- HALTER JB, OUSLANDER JG, TINETTI ME, STUDENSKI S, HIGH KP, ASTHANA S. Anxiolytics. En: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 6e. *McGraw-Hill's Access Medicines*, 2009.
- HÄMMERLEIN A, GRIESE N, SCHULZ M. Survey of drug-related problems identified by community pharmacies. *Ann Pharmacother*, 2007; 41(11): 1825-32.
- HANLON JT, SCHMADER KD, BOULT CH, ARTZ MB, GROSS CR, FILLENBAUM GG, et AL. Use inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*, 2002; (50):26-34.
- HANLON JT, WEIMBERGER M, SAMSA GP, SCHMADER KE, UTTECH KM, LEWIS IK. A randomized controlled trial of a clinical pharmacist intervention with elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med* 1996; 100: 428-437.
- HARO G, CERVERA G, MARTÍNEZ-RAGA J. Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias desde una perspectiva neurocientífica (II): alcohol, benzodiazepinas y nicotina. *Actas Esp Psiquiatr*, 2003; 31:284-294.

- HEPLER CD, STRAND LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47:533-543.
- HERINGS R, STRICKER B, DE BOER A, BAKKER A, STURMANS F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures: dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med*, 1995; 155(16): 1801.
- HERRERA J, MONTERO JC. Atención Farmacéutica en Geriatria. Madrid, *Elsevier*, 2005; 361-370.
- HIRST A, SLOAN R. Benzodiazepinas y fármacos relacionados para el insomnio en cuidados paliativos (Revisión Cochrane Traducida). *En La Biblioteca Cochane Plus*, 2005, nº 2.
- HOLBROOK A, CROWTHER R, LOTTER A, CHENG C, KING D. Meta-Analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Can Med Assoc J*, 2002; (162):225-234.
- 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 SA*, 2008; 543-566.
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. INE. Proyección de la población de España a largo plazo, 2009-2049. *Notas de prensa*, 28 de Enero 2010.
- ISACSON D. Long-Term benzodiazepine use: factors of importance and the development of individual use patterns over time a 13 year follow up in a swedish community. *Soc Sci Med*, 1997; (44):1871-1880.
- JORGENSEN VRK. An approach to reduce benzodiazepine and cyclopyrrolone use in general practice: a study based on a danish population. *CNS Drugs*, 2007; 21(11): 947-955.
- KAMEL NS, GAMMACK JK. Insomnia in the Elderly: Cause, Approach, and Treatment. *Am J Med*, 2006; (119):463-469.
- KANE RA, KANE RL. Mediciones del funcionamiento mental en la asistencia a largo plazo. En: Kane RA, Kane RL editores. Evaluación de las necesidades en los ancianos. Barcelona, *Fundación Caja Madrid*, 1993; 69-132.

- KASSAM R, FARRIS K, BURBACK L, VOLUME C, COX CH, CAVA A. Pharmaceutical care research and education project: pharmacists' interventions. *J Am Pharm Assoc*, 2001; 41(3): 401-410
- KINIRONS MT, O'MAHONY MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 57:540-544
- LADER M, TYLEE A, DONOGHUE J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*, 2009; 23(1):19-34.
- LÁZARO DEL NOGAL, M. Indicadores Sanitarios. En: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, editor: Geriatria XXI: Análisis de necesidades y recursos en la atención a las personas mayores en España. Madrid, *Editores Médicos S.A.*, 2000; 85-126.
- LECHEVALLIER N, FOURRIER A, BERR C. Benzodiazepine use in the elderly: the EVA study. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2003; 51(3):317-326.
- LEGER D, POURSAIN B. An international survey of insomnia: under - recognition and under-treatment of a polysymptomatic condition. *Curr Med Res Opin*, 2005; (21): 1785-1792.
- LESAGE J. Polypharmacy in geriatric patients. *Nurs Clin North Am*, 1991; (26):273-279.
- LINJAKUMPU T, HARTIKAIMEN S, KLAUKKA T, VEIJOLA L, KIVELA S, ISOAHO R. Use of Medications and Polypharmacy are Increasing among the Elderly. *J Clin Epidemiol*, 2002; 55(8):809-817.
- LIPTON HL, BIRD JA. The impact of clinical pharmacist consultations on geriatric patines compliance and medical care use: A randomized controlled trial. *Gerontologist* 1994; 34: 307-315.
- LLORENTE MD, DAVID D, GOLDEN AG, SILVERMAN MA. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2000; 13(3):150-160.
- LÓPEZ E. Evaluación de la profilaxis de gastropatía y optimización de la farmacoterapia. en consumidores de AINE usuarios de farmacias comunitarias. *Tesis Doctoral. Universidad Miguel Hernandez*, Elche, 2010.
- LOZANO JA. Clasificación, prevención y tratamiento del insomnio. *Offarm*, 2003; 22(3).

- LOZANO JA. El Insomnio y la ansiedad. Medidas terapéuticas y tratamiento farmacológico. *Offarm*, 2000; 19(2):84-92.
- LUECKENOTTE AG. Valoración geriátrica. Guías Profesionales Enfermería (GPE). *McGraw-Hill Interamericana de España*, 1992; 38-40.
- LYDIARD RB, LANKFORD D, SEIDEN DJ. Efficacy and tol-erability of modified-release indiplon in elderly patients with chronic in-somnia: results of a 2-week double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Sleep Med*, 2006; 2(3):309-315.
- MACHUCA M, FERNÁNDEZ-LLIMÓS F, FAUS MJ. Método DADER. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. *Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada*, 2003.
- MALDONADO G, BANDA OL, RIVERA P, MEDRANO MR, VILLANUEVA OF, GARCÍA CA. Consumo de tabaco y alcohol en un colectivo de adultos mayores de Cd Victoria, Tam. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, 2010. www.eumed.net/rev/cccss/07/ggvmsp.htm
- MARKEZ I, POO M, ROMO N, MENESES C, GIL E, VEGAA. Mujeres y Psicofármacos: la investigación en atención primaria. *Rev Asoc Esp Neuropsiqu*, 2004; 24(91):37-61.
- MÁRQUEZ E, CASADO JJ, MÁRQUEZ JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *Aten Primaria*. 2001; 8:558-573.
- MARTIN E, MOLINA MC, ESPINOSA E, YELA G. La farmacoterapia en el paciente anciano. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2008; 9(3):1-8.
- MARTINDALE. Ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y antipsicóticos. En: Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 3ª ed. Barcelona: *Pharma Editores* 2008; 204-212.
- MARTÍNEZ DE LA IGLESIA J, DUEÑAS RM, ONIS MC, AGUADO C, ALBERT C, LUQUE R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clín*, 2001; 117(4):129-134.
- MATEOS R, RODRÍGUEZ-LÓPEZ A. Epidemiología de las demencias: perspectivas metodológicas y datos de prevalencia. *Jano*, 1989; 3: 269-276.

- MENDONCA RT, CARVALHO AC. The role of elderly female consumers of allopathic tranquilizers in the popularization of the use of these medicines. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2005; 13:1207-1212.
- MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado .
- MOCH SA. Perspective on anxiolytics. *SA Pharmaceutical Journal*, 2009; 76(7): 20.
- MONTGOMERY AT, SPORRONG K, TULLY MP, LINDBLAD AK. Follow-up of patients receiving a pharmaceutical care service in sweden. *J Clin Pharm Ther*, 2008; 33(6):653-662.
- MORENO L, GARCIA F. Ansiedad y trastornos del sueño. En: López Castellano, Moreno Royo, Villagrasa Sebastián. Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento. Madrid: *Elsevier*, 2005; 37-50.
- MORENO NR, RUIZ-HIDALGO D, BURDOY E, VÁZQUEZ-MATA G. Incidencia y factores explicativos de las caídas en ancianos que viven en la comunidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2005; 40(2): 11-17.
- MORRONE FB, SCHROETER G, PETITEMBERT AP, FAGGIANI FT, DE CARLI GA. Potential interactions of central nervous system drugs used in the elderly population. *Braz J Pharm Sci*, 2009; 45:227-234.
- MUNROE WP, KUNZ K, DALMADY-ISRAEL C, POTTER L, SCHONFELD WH. Economic evaluation of pharmacist involvement in disease management in a community pharmacy setting. *Clin Ther*, 1997; 19(1):113-123.
- NOLAN L, O'MALLEY K. Prescribing for the elderly. Part I: sensivity of the elderly to adverse drug reaction. *J Am Geriatr Soc*, 1980; (36):142-149.
- NOWELL PD, MAZUMBAR S, BUYSSE D, DEW MA, REYNOLDS III CF, KUPFER DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*, 1997; 278:2170-2177.
- O'LOUGHLIN JL, ROBITAILLE Y, BOIVIN JF, SUISSA S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*, 1993; 137(3):342-354.

- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. OMS. El Papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud, buenas prácticas de farmacia: normas de calidad de servicios farmacéuticos. Informe de la Reunión de la OMS, Tokio, Japón, 1993.
- OSCANOVA TJ. Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores. *An Fac Med*, 2005; 66(1):43-52.
- PALOP V, MARTÍNEZ F. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2004; 28:113-120.
- PANDO-MORENO, M, ARANDA C, AGUILAR ME, MENDOZA PL, SALAZAR JG. Prevalencia de los trastornos del sueño en el adulto mayor. *Cad Saúde Pública*, 2001; 17 (1):63-69.
- PAULINO EI, BOUVI ML, GASTERRULUTIA MA, GUERREIRO M, BUURMA H. Drug related problems identified by european community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci*, 2004; 26(6):353-360.
- PECKNOLD JC, SWINSON RP, KUCH K, LEWIS CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial: III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45(5):429-436.
- PELTA R, VIVAS E. Reacciones adversas medicamentosas. Valoración clínica. España. Madrid, *Díaz de Santos*, 1992.
- PÉREZ J, ENGUIX JM, FERNÁNDEZ B, GÓMEZ R, BAZ R, OLMOS P, et AL. Estudio de la evolución del síndrome de temor a caerse entre pacientes mayores con mareos, caídas y síncope. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2005; 40(2):3-10.
- PETROVIC M, MARIMAN A, WARIE H, AFSCHRIFT M, PEVERNAGIE D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg*, 2003; 58(1):27-36.
- PFEIFFER EA short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1975; 23:433-441.

- POLLOW, RL, STOLLER EP, FOSTER LE, DUNIHO TS. Drug combinations and potential for risk of adverse drug reaction among Community-Dwelling elderly. *Nurs Res*, 1994; (43):44-49.
- RAY WA, GRIFFIN MR, DOWNEY W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA*, 1989; 262(23):3303-3307.
- REDONDO SR, MONSÓ C, GARRIGA MR, PLA RR, QUINTANA S, PORTA G. Utilización de psicofármacos en un centro sociosanitario. *Farm Hosp*, 2007; 173-176.
- ROCHÍN JG. El trastorno por dependencia a sustancias en el adulto mayor. *Liberaddictus*, 2005;1-20.
- RODRÍGUEZ F. EOPs: Estrategias farmacológicas para la discontinuación del uso de benzodiazepinas. *Evid Act Pract Ambul*, 2009; 12(2):73-74.
- ROSAS MR. Insomnio: clasificación, prevención y tratamiento farmacológico. *Offarm*, 2007; 26(3):90-97.
- ROTH T. New developments for treating sleep disorders. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (10):3-4.
- RUBENSTEIN LZ, JOSEPHSON KR. Intervenciones para reducir los riesgos multifactoriales de caídas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2005; 40(supl 2):45-53.
- SABATER-HERNANDEZ D, BEIDAS M, BAENA ML, AMARILES P, SÁEZ BENITO L, MARTÍNEZ-MARTINEZ F et AL. Evaluación de resultados de datos de la intervención farmacéutica. *Farm Hosp*, 2009; 33(3):175-177.
- SARRAIS F, MANGLANO PC. El Insomnio. *An Sist Sanit Navar*, 2007; 30.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA COMUNITARIA (SEFAC) y SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA (SEMERGEN). Documento de consenso estrés e insomnio. *Ediciones Mayo*, 2009.
- SEPÚLVEDA D, GONZÁLEZ BECERRA M, MORÓN M, IZQUIERDO G. Fármacos e iatrogenia en el anciano. *Jano*, 2002; 62:54-57.

- SILBER MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Eng J Med*, 2005; 353(8):803-810.
- SMITH M, PERLIS M, PARK A, SMITH MS, PENNINGTON J, GILES D et AL. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*, 2002; 159:5-11.
- STEWAR TR, NIESSEN W, BROER J, SNIJDERS T, HAAIJER-RUSKAMP M, MEYBOOM-DE JONQ B. General practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. *J Clin Epidemiol*, 2007; 60(10):1076-1084.
- STOKLEY IH. Interacciones Farmacológicas, 1ª ed., Barcelona: *Pharma Editores SL*, 2004.
- SUBRAMANIAN S, SURANI S. Sleep disorders in the elderly. *Geriatrics*, 2007; 62(12):10-32.
- TIDEIKSAAR R. Caídas en ancianos: prevención y tratamiento. Barcelona: *Masson*; 2005.
- 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. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010; 25(12):1259-1265.
- TYRER P, BALDWIN D. Generalised anxiety disorder. *The Lancet*, 2006; 368(9553): 2156-2166.
- VALDERRAMA E, RODRÍGUEZ F, PALACIOS A, GABARRE P, PÉREZ DEL MOLINO J. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública*, 1998; 72(3):209- 219.
- VAN HULTEN R, TEEUW KB, LEUFKENS HG, BAKKER AB. Characteristic of current benzodiazepine users as indicators of differences in physical and mental health. *Pharm World Sci*, 2000; 22:96-101.
- VARAS R, MOLINERO A, MÉNDEZ P, MARTIN A, BARRAL P, MAGRO MC, et AL. Optimización de los tratamientos para la depresión y ansiedad. *Farmacéuticos Comunitarios*, 2010; 24(4):123-134

- VÁZQUEZ V, CHACÓN J, ESPEJO J, FAUS MJ. Resultados del seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3):189-194.
- VEDIA C, BONNET S, FORCADA C, PARELLADA N. Estudio de utilización de psicofármacos en Atención Primaria. *Aten Primaria*, 2005; 36(5):239-247.
- 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, VELERT MM, CUBELLS R, CLIMENT M, MORENO L, AZNAR S. Estudio de la utilización de benzodiazepinas en una farmacia de Valencia: se debe intervenir para mejorarla. *Pharm care Esp*, 2005; 7:80.
- VERSTER JC, VOLKERTS ER, SPENCE DW, ALFORD C, PANDI-PERUMAL SR. Effects of sleep medications on cognition, psychomotor skills, memory and driving performance in the elderly. *Current Psychiatry Reviews*, 2007; 3(4):281-292.
- VESTERGAARD P, REJNMARK L, MOSEKILDE L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int*, 2008; 82(1):34-43.
- VICENS C, FIOL F, GONZALEZ E, MARTÍNEZ E, MATEU C, LLOVERA J. Eficacia a largo plazo de una intervención para la deshabitación del consumo crónico de benzodiazepinas. *Actas Esp Psiquiatr*, 2008; 36(5):295-298.
- VICENS C, FIOL F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; (32): 52-57.
- VICENS C, FIOL F, LLOBERA J, CAMPOAMOR F, MATEU C, ALEGRET S et AL. Withdrawal from Long-Term Benzodiazepine use: Randomised Trial in Family Practice. *Br J Gen Pract*, 2006; 56(533):958-963.
- VILAPLANA AM. Detección de deterioro cognitivo desde la oficina de farmacia. La medicación como posible factor implicado. *Tesis Doctoral*. Universidad Cardenal Herrera-CEU, Valencia, 2009.

- VILLA RS, GARCÍA ER, BARBERO JV, GARCÍA JMJ, HERMIDA JRF, SECO GV. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el principado de Asturias (España). *Psicothema*, 2003; 15(4):650-655.
- VILLALOBOS A, DE LAS DESES CH, GARCIA-ZENON T, LÓPEZ JA, ROLDÁN DE LA OI, ALMEIDA J. Fármacos inapropiados en el anciano: una propuesta de clasificación. *Med Int Mex*, 2005; 21(3):188-197.
- VINKS THAM DE, KONING FHP, DE LANGE TM, EGBERTS TCG. Identification of potential drug-related problems in the elderly: the role of the community pharmacist. *Pharm World Sci*, 2006; 28,(1):33-38.
- VOSHAAR RCO, COUVE JE, VAN BALKOM AJLM, MULDER PGH, ZITMAN FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *The Br J Psych*, 2006; 189:213-220.
- WANG PS, BOHN RL, GLYNN RJ, MOGUN H, AVORN J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158:892-898.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Medicines: safety of medicines-adverse drug reactions. Geneva: *World Health Organization*, 2008; 293.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision. Geneva: *World Health Organization*, 1992.
- WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. 13 th edition. Oslo, 2009.
- ZANDSTRA SM, FURER JW, VAN DE LISDONK EH, VAN'T HOF M, BOR JHJ, VAN WEEL C et AL. Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Soc Psychiatr Epidemiol*, 2002; 37(3):139-144.
- ZISSELMAN MH, ROVNER BW, SHMUEL YY. Benzodiazepine use in the elderly prior to psychiatric hospitalization. *Psychosomatics*, 1996; 37(1):38-42.

